T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KONYA ŞEHİR HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

GEBELİK HAFTASI 34. İLE 37. HAFTA ARASINDA OLAN HASTALARDA TEK DOZ - ÇİFT DOZ BETAMETAZON YAPILANLARIN DOPPLER USG ÖLÇÜMLERİNDE PULMONER ARTER DİRENCİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Orhan KILINÇ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA/2023

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KONYA ŞEHİR HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

GEBELİK HAFTASI 34. İLE 37. HAFTA ARASINDA OLAN HASTALARDA TEK DOZ - ÇİFT DOZ BETAMETAZON YAPILANLARIN DOPPLER USG ÖLÇÜMLERİNDE PULMONER ARTER DİRENCİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Orhan KILINÇ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Nur Gözde KULHAN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

KONYA/2023

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **i**

TEŞEKKÜR ..... **iv**

KISALTMALAR ..... **v**

TABLO DİZİNİ ..... **vi**

ŞEKİL DİZİNİ ..... **vii**

ÖZET ..... **viii**

ABSTRACT ..... **x**

1.GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2.GENEL BİLGİLER **2**

2.1.PRETERM EYLEM TANIMI 2

2.2.EPİDEMİYOLOJİ 3

2.3.İNSİDANS 4

2.4.ETİYOLOJİ 5

2.4.1.Demografik Faktörler 5

2.4.2.Maternal Yaş 5

2.4.3.Irk ve Etnik Köken 6

2.4.4.Maternal Obezite ve Sigara Kullanımı 6

2.4.5.Genetik Faktörler 7

2.4.6.Servikal Faktörler ve Uterin Anomaliler 7

2.4.7.Yardımcı Üreme Teknikleri 7

2.4.8.Enfeksiyon 7

2.4.9.Çoğul Gebelik 8

2.5.PATOGENEZ 8

2.6.PRETERM DOĞUMUN KLİNİK BULGULARI 10
2.7.TANI YÖNTEMLERİ 11
2.7.1.Biyokimyasal Belirteçler 11
2.7.2.Ultrasonografik Belirteçler 11
2.7.3.Serviksin Digital Muayenesi 12
2.7.4.Servikal Uzunluk Ölçümü 12
2.7.5.Biyokimyasal Faktörler 13
2.8.NEONATAL KOMPLİKASYONLAR 14
2.8.1.Respiratuar Distres Sendromu (RDS) 14
2.8.2.Bronkopulmoner Displazi (BPD) 15
2.8.3.İntraventriküler Hemoraji (IVH) 15
2.8.4.Nekrotizan Enterokolit (NEC) 16
2.8.5.Neonatal Sepsis 16
2.8.6.Diğer Komplikasyonlar 17
2.9. AKCİĞER MATÜRASYONU VE STEROİD KULLANIMI 17
2.10.ANTENATAL KORTİKOSTEROİD ETKİ MEKANİZMASI 19
2.11.KORTİKOSTEROİD SEÇİMİ, DOZU, YAN ETKİLERİ 19
2.12.KURTARMA KÜRÜ 20
2.13.KISMİ KORTİKOSTEROİD KÜRÜ 20
2.14.TERM DÖNEMDE KORTİKOSTEROİD 20
2.15.GEÇ PRETERM DÖNEMDE KORTİKOSTEROİD 21
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 23
3.1. ETİK KURUL ONAYI 23
3.2. ARAŞTIRMANIN EVRENİ, TÜRÜ VE ÖRNEKLEM SEÇİMİ 23
3.3. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ 26
4. BULGULAR 27

5.TARTIŞMA 40

6.SONUÇ VE ÖNERİLER 47

7.KAYNAKLAR 49

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince deneyimleriyle yol gösteren, bilgi birikimi ve anlayışıyla en iyi şekilde yetişmemiz için çaba veren eğitim sorumlumuz kıymetli başhekimimiz Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan GÜNENC'e,

Asistanlığım süresince bana yol gösteren, yetişmemde büyük emeği olan, benden desteğini hiç esirgemeyen, emeğini bir ömür ödeyemeyeceğim kıymetli hocam, tez danışmanım Doç. Dr. Nur Gözde KULHAN'a,

Asistanlığım boyunca klinik tecrübeleri ile bana önderlik eden sayın hocalarıma,

Asistanlık süresince her türlü mutluluğu ve üzüntüyü beraber yaşadığımız çok değerli asistan arkadaşlarıma, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nın tüm uzman hekimlerine, personel, sekreter, hemşire, ebe arkadaşlarıma,

Varlıklarıyla ve dualarıyla bugünlere gelmemde büyük emekleri olan aileme

Hayatı paylaştığım, yaşamıma anlam katan, desteğini her zaman yanımda hissettiğim sevgili eşim, yol arkadaşım Dr. Sümeyye Beyza KILINÇ'a ve canım oğlum Atlas Alp'e teşekkür ederim.

Dr. Orhan KILINÇ

Konya, 2023

KISALTMALAR

ABD : Amerika Birleşik Devletleri

ACOG : American College of Obstetricians and Gynecologists

AFP : Alfa-fetoprotein

AKS : Antenatal Kortikosteroid

AT : Akselerasyon Zamanı

CRP : C Reaktif Protein

E3 : Estriol

ET : Ejeksiyon Zamanı

IL : İnterlökin

IVF : İn-vitro fertilizasyon

LEEP : Loop Electrosurgical Excision Procedure

NIH : National Institutes of Health; Ulusal Sağlık Enstitüleri

PAR : Protease activated receptor

PPROM : Preterm premature rupture of the membranes

RCOG : Royal College of Obstetricians and Gynecologists

RDS : Respiratuar Distres Sendromu

TNF : Tümör nekroz faktörü

USG : Ultrasonografi

VKİ : Vücut kitle indeksi

YDYBÜ : Yeni Doğan Yoğun Bakım Ünitesi

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Katılımcıların yaş, boy, kilo ve vücut kitle indeksine ait özellikler

Tablo 2. Katılımcıların bazı özelliklerinin dağılımı

Tablo 3. Kadınların obstetrik öykülerine ilişkin özellikler

Tablo 4. Doğum şekli ve YDYBÜ'ye yatış sıklığının dağılımı

Tablo 5. Bebeklerin doğum ağırlığı ve APGAR skorunun dağılımı

Tablo 6. Hastaların fetal doppler ölçüm sonuçları

Tablo 7. Yapılan betametazon doz sayılarına göre hastaların yaş, boy, kilo ve vücut kitle indeksinin karşılaştırılması

Tablo 8. Yapılan betametazon doz sayılarına göre hastaların bazı özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 9. Yapılan betametazon doz sayılarına göre kadınların obstetrik öykülerinin karşılaştırılması

Tablo 10. Yapılan betametazon doz sayılarına göre hastaların bazı özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 11. Yapılan betametazon doz sayılarına göre bebeklerin doğum ağırlığı ve APGAR skorunun karşılaştırılması

Tablo 12. Yapılan betametazon doz sayılarına göre hastaların fetal doppler ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması

Tablo 13. YDYBÜ'ne yatışa göre hastaların fetal doppler ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması

Tablo 14. Tek doz betametazon yapılan kadınların bebeklerinin YDYBÜ'ne yatışına göre hastaların fetal doppler ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması

Tablo 15. Çift doz betametazon yapılan kadınların bebeklerinin YDYBÜ'ne yatışına göre hastaların fetal doppler ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Tamamlanmış gebelik haftaları ile preterm canlı doğumların tanımı

Şekil 2. 2020 yılı preterm doğum insidansı

Şekil 3. 37 hafta öncesi preterm doğum riski

Şekil 4. Ana pulmoner arterin bir Doppler akış hızı dalga formunun şematik gösterimi.

Şekil 5. Yapılan betametazon doz sayılarına göre dağılım

ÖZET

Gebelik Haftası 34. İle 37. Hafta Arasında Olan Hastalarda Tek Doz Çift Doz Betametazon Yapılanların Doppler Usg Ölçümlerinde Pulmoner Arter Direncinin Karşılaştırılması

Amaç: Kliniğimizde preterm eylem nedeniyle yatışı yapılan 34.ile 37.gebelik haftası arasındaki hastalarda, fetal pulmoner arter doppler parametrelerinin incelenmesi ile tek doz ve çift doz betametazonun fetal pulmoner sistem üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Retrospektif tipteki bu çalışma 1 Mart 2023-1 Eylül 2023 tarihlerinde Konya Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran gebelerden 34-37 arasında preterm doğum öngörülen 82 hastanın çalışmaya dahil edilmesiyle gerçekleştirilmiştir. Hastalar tek doz ve çift doz betametazon uygulananlar olarak iki gruba ayrıldı. Tek doz betametazon uygulananlarda doz uygulamasından 48 saat sonra ve çift doz betametazon uygulananlarda son doz uygulamasından 48 saat sonra fetal doppler ölçümleri yapıldı.

Bulgular: Bu çalışmaya tek doz betametazon yapılan 40, iki doz betametazon yapılan 42 olmak üzere toplam 82 hasta dâhil edildi. Tek doz ve çift doz betametazon yapılan hastaların her iki grupta sosyodemografik özellikleri, özgeçmişleri, gebelik haftası, önceki doğum şekli, mevcut gebeliğindeki doğum şekli, doğum sonrası bebeklerin yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış yapılıp yapılmaması, bebeklerin doğum ağırlıkları ve APGAR skoru her iki grupta benzerdi. Tek doz betametazon yapılanlarda fetal umblikal arter sistol/diastol oranı, fetal pulmoner arter sistol/diastol oranı, pulsatilite indeksi ve rezistivite indeksi çift doz betametazon yapılanlardan anlamlı yüksekti ($p<0,001$). AT/ET oranı ortalaması tek doz betametazon yapılanlarda çift doz betametazon yapılanlara göre anlamlı düşük saptandı ($p<0,001$). Yenidoğan yoğun

bakım ünitesine yatışı yapılan ve yapılmayan hastalar değerlendirildiğinde tek doz ve çift doz betametazon uygulaması arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Sonuç: Bu çalışmada artan betametazon doz sayısı sonrasında fetal umblikal arter sistol/diastol oranı, fetal pulmoner arter sistol/diastol oranı, pulsatilite indeksi ve rezistivite indeksinde azalma, fetal pulmoner arter AT/ET oranında ise artış olduğu saptanmıştır. Yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatışı yapılan ve yapılmayan hastalar arasında tek doz ve çift doz betametazon uygulaması arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Klinik pratikte fetal pulmoner arter doppler indekslerinin pulmoner gelişimin takibi amacıyla kullanımı kapsamlı çalışmalarla incelenebilir.

Anahtar kelimeler: Betametazon, doppler, pulmoner arter.

ABSTRACT

Comparison of Pulmonary Arterial Resistance in Doppler Ultrasound Measurements of Patients Receiving Single vs. Double Dose Betamethasone Between Weeks 34 and 37 of Pregnancy

Purpose: The aim of this study was to examine fetal pulmonary artery Doppler parameters in patients admitted for preterm labor between the 34th and 37th weeks of gestation at our clinic, and to evaluate the effects of single and double doses of betamethasone on the fetal pulmonary system.

Materials and Methods: This retrospective study was conducted by including 82 pregnant women who presented to the Department of Obstetrics and Gynecology at Konya City Hospital between March 1, 2023, and September 1, 2023, with anticipated preterm birth between weeks 34 and 37. The patients were divided into two groups: those who received a single dose of betamethasone and those who received a double dose. Fetal Doppler measurements were taken 48 hours after the dose administration for those receiving a single dose of betamethasone and 48 hours after the last dose administration for those receiving a double dose.

Results: A total of 82 patients were included in this study, with 40 receiving a single dose of betamethasone and 42 receiving two doses. Patients who received single and double doses of betamethasone showed similar sociodemographic characteristics, medical histories, gestational weeks, previous and current delivery methods, neonatal intensive care unit admissions of newborns, birth weights, and APGAR scores in both groups. The fetal umbilical artery systolic/diastolic ratio, fetal pulmonary artery systolic/diastolic ratio, pulsatility index, and resistivity index were significantly higher in patients receiving a single dose of betamethasone compared to those receiving a double dose ($p<0.001$). The mean AT/ET ratio was significantly lower in patients who received a single dose of betamethasone compared to those who received a double

dose ($p<0.001$). When evaluating patients admitted and not admitted to the neonatal intensive care unit, no significant difference was found between single-dose and double-dose betamethasone administration.

Conclusion: This study identified a decrease in the fetal umbilical artery systolic/diastolic ratio, fetal pulmonary artery systolic/diastolic ratio, pulsatility index, and resistivity index following an increase in the number of betamethasone doses. Conversely, an increase was observed in the fetal pulmonary artery AT/ET ratio. The single-dose and double-dose betamethasone administration did not show a significant difference between patients admitted and not admitted to the neonatal intensive care unit.The utilization of fetal pulmonary artery Doppler indices for monitoring pulmonary development in clinical practice warrants further investigation through comprehensive studies.

Keywords: Betamethasone, Doppler, Pulmonary artery

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Preterm doğumun gerçekleşmesinin birçok nedeni olabilir. Normal bir gebelik ortalama 40 hafta sürer. Preterm doğum 37.gebelik haftasına ulaşmamış durumları ifade eder. Preterm bebekler, term bebeklere kıyasla yenidoğan sağlık sorunları açısından daha risklidir (1).

Miadından önce doğum riski taşıyan anneler için doğum öncesinde belirli önlemlerin alınması gerekmektedir. Bu tedbirlerin zamanında alınmaması durumunda, bebekte doğum sonrası solunum sıkıntısı, yoğun bakım ihtiyacı ve enfeksiyon gibi riskler ortaya çıkabilir. Bebeğin antenatal miadına kadar bekleyip akciğer gelişimini tamamlaması, neonatal akciğer olgunlaşması açısından önemlidir. Erken doğum riski taşıyan gebeliklerde, 26. haftadan itibaren antenatal kortikosteroid uygulanarak akciğer olgunlaşmasına destek verilebilir. Bazı araştırmalar, AKS uygulamasının bebeklerde doğum sonrası hastalık ve ölüm riskini azalttığını göstermiştir. (1, 2).

34-37. gebelik haftaları arasında kortikosteroid kullanımına ilişkin henüz bir fikir birliği yoktur (3).

Ultrasonografi ile fetal doppler takibi, antenatal fetal iyilik halini göstermede yardımcı non-invaziv bir yöntemdir. Pulmoner arter basıncı ve direncindeki değişiklikler, fetal pulmoner arterin doppler parametrelerine yansımaktadır. Bu çalışmamızda kliniğimizde preterm eylem nedeniyle yatışı yapılan 34.ile 37.gebelik haftası arasındaki hastalarda, fetal pulmoner arter doppler parametrelerinin incelenmesi ile tek doz ve çift doz betametazonun fetal pulmoner sistem üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışma sonucunda ikinci doz betametazonun anne-fetal iyilik hali açısından gerek olup olmadığı hakkında bilgi sahibi olmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.PRETERM EYLEM TANIMI

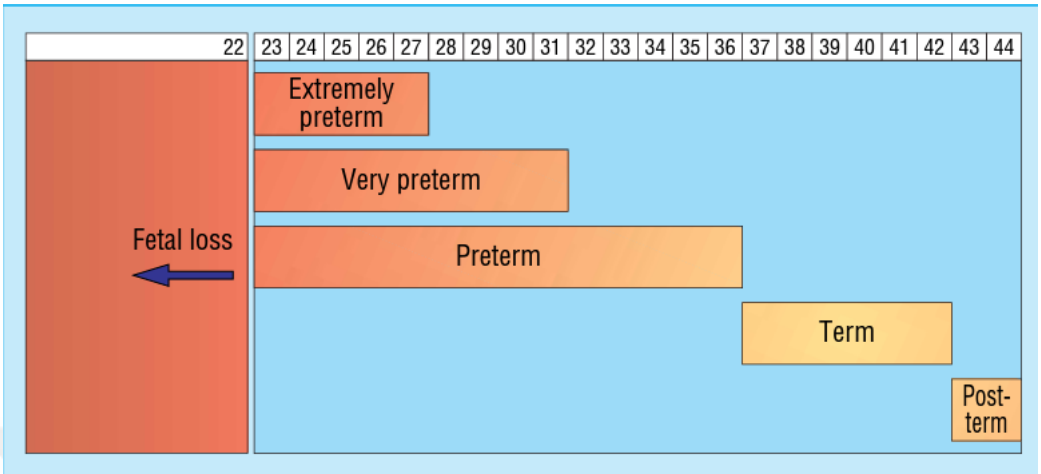
Erken doğum, dünya çapında bir kamu sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 1950'de 37. tamamlanmamış gebelik haftasından önce veya bir kadının son adet döngüsünün başlangıcından itibaren 259 günü tamamlamadan doğan canlı bir bebek olarak tanımlar. Erken doğum eylemi tanısı, hastanın hissettiği kasılmalar ve kardiyotokografideki kasılma aktivitesiyle birlikte servikal değişikliklerin tespit edilmesiyle konur. Bu tanının yapılması ve hastanın düzenli takibi son derece önemlidir, çünkü erken doğum riski olan kadınların %10'undan azı ilk muayene sonrasında yedi gün içinde doğum yapabilir. (4).

Erken doğum önceden nedeni belli bir durumla da ilişkili olabilir veya anne ya da fetal durumunda hayati risk teşkil edecek durumlarda iatrojenik(indüklenmiş) olarak da gerçekleşebilir. Tüm erken doğumların yaklaşık %30'u iatrojenik kaynaklıdır. Bu durumun en yaygın nedenleri preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği, güven vermeyen fetal iyilik hali ve plasenta erken ayrılmasıdır. Yardımcı üreme tekniklerinin artan kullanımı ve sonuç olarak ortaya çıkan komplike gebelikler, iatrojenik erken doğum insidansını artırabilir (5).

Erken doğum, belli bir fetal ya da maternal sorundan kaynaklanabilir veya kendiliğinden gerçekleşebilir (PPROM, servikal yetersizlik veya erken uterin kasılmalar sonrasında).

Preterm doğum zaman dilimlerine göre kendi içerisinde kategorilere ayrılır:
-20 0/7 – 27 6/7 hafta: ileri derecede erken preterm doğum
-28 0/7 – 31 6/7 hafta: çok erken preterm doğum
-32 /07 – 33 0/7 hafta: orta derece erken preterm doğum
-34 0/7 – 36 0/7 hafta: geç preterm doğum olarak sınıflandırılır (5).

Bazı kaynaklara göre, doğum sınırı ≥22 hafta veya ≥500 gram olarak da tanımlanabilir (6).



Şekil 1. Tamamlanmış gebelik haftaları ile preterm canlı doğumların tanımı (7)

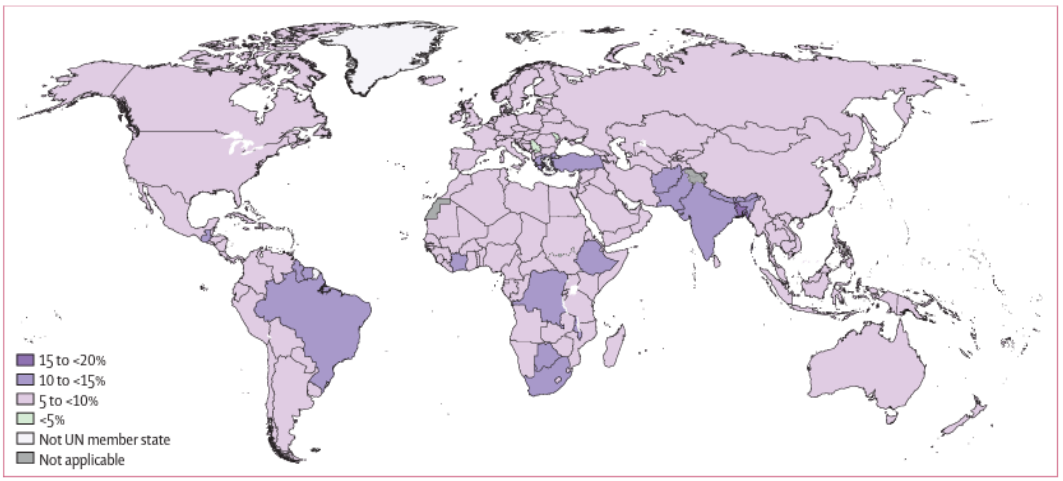
2.2.EPİDEMİYOLOJİ

ABD'de, preterm doğumlar tüm doğumların yaklaşık %12'sini oluşturur. Preterm doğumlar, yenidoğan ölümlerinin yaklaşık %70'inden ve bebek ölümlerinin %36'sından sorumlu olmanın yanı sıra, bebeklerde uzun vadeli nörolojik sorunların %25-50'sinden sorumludur. (4).

Erken doğan bebekler, normal zamanda doğanlara kıyasla sağlık açısından daha fazla risk altındadır. Son yıllarda, tüm erken doğumların yaklaşık %75'ini oluşturan ve 34+0/7 ila 36+6/7 hafta arasında doğan "geç pretermler" olarak adlandırılan grup (Şekil 1), sayı ve oran bakımından artış göstermiştir. Bu durum, tedavi maliyetlerinin artmasına neden olmuştur (7). Hem obstetrisyenler hem de çocuk sağlığı uzmanlarının, geç preterm bebeklerde, miadında doğan bebeklere yönelik izleme ve tedavi yöntemlerini uygulamada yetersiz kaldığı gözlemlenmiştir. Bu durum, geç preterm bebeklerde görülebilecek sağlık sorunlarının yeterince tanımlanmamış olmasından kaynaklanmaktadır. Bu durum, bu bebeklerin hastaneye yeniden yatırılmasına ve tıbbi tedavi maliyetlerinin artmasına sebep olmaktadır (8).

2022 yılına ilişkin Sağlık Bakanlığı'nın raporlarına göre, Türkiye'de her 1000 canlı doğumda 9.1 bebek ölümü yaşanmıştır ve bu ölümlerin başlıca sebebi preterm doğumlar olarak kaydedilmiştir (9).

Her yıl, bir milyon çocuk preterm doğum ve onunla ilişkili komplikasyonlar nedeniyle hayatını kaybetmektedir (10). Yüksek gelirli ülkelerde doğan preterm bebeklerin çoğu hayatta kalırken, düşük gelirli ülkelerde yetersiz yenidoğan bakımı, enfeksiyonlar ve düşük sosyoekonomik durum, doğan preterm bebeklerin yaklaşık yarısının hayatını kaybetmesine neden olmaktadır (11). 2020'de en fazla preterm doğum Hindistan'da gerçekleşmiştir (3,02 milyon ile dünya genelindeki tüm preterm doğumların %20'sinden fazlasını oluşturmaktadır). Çok erken preterm doğum oranları çoğunlukla düşük ve orta gelirli ülkelerde görülse de yüksek gelirli ülkelerden örnek vermek gerekirse, Yunanistan gibi ülkelerde de %10 veya daha yüksek oranlar gözlemlenmiştir (Şekil 2) (12).



Şekil 2. 2020 yılı preterm doğum insidansı (12)

2.3.İNSİDANS

Dünya Sağlık Örgütü, ülkelerin preterm doğum oranlarının %5 ila %18 arasında değiştiğini belirtmektedir. Ülkemizde preterm doğum oranı yıllar içinde benzer bir seyir izlemiştir ve 2021'de Türkiye'de bu oran %12,2 olarak kaydedilmiştir (13).

Beyaz ırkta preterm doğum görülme insidansı %8,8 iken, siyah ırkta bu oran %18,9'a kadar çıkabilmektedir (14).

37. gebelik haftasından önce, servikste dilatasyon olmaksızın veya minimal (≤2 cm) servikal dilatasyonla birlikte uterin kasılmaların 10 dakikada en az 1 kez meydana gelmesi ve ardından 30 dakika sabit veya artarak devam etmesi, erken doğum riskini işaret eder. Vakaların yaklaşık %25-30'u doğum eylemine ilerlerken, hastaların %75'inde ise erken doğum gerçekleşmez (1).

2.4.ETİYOLOJİ

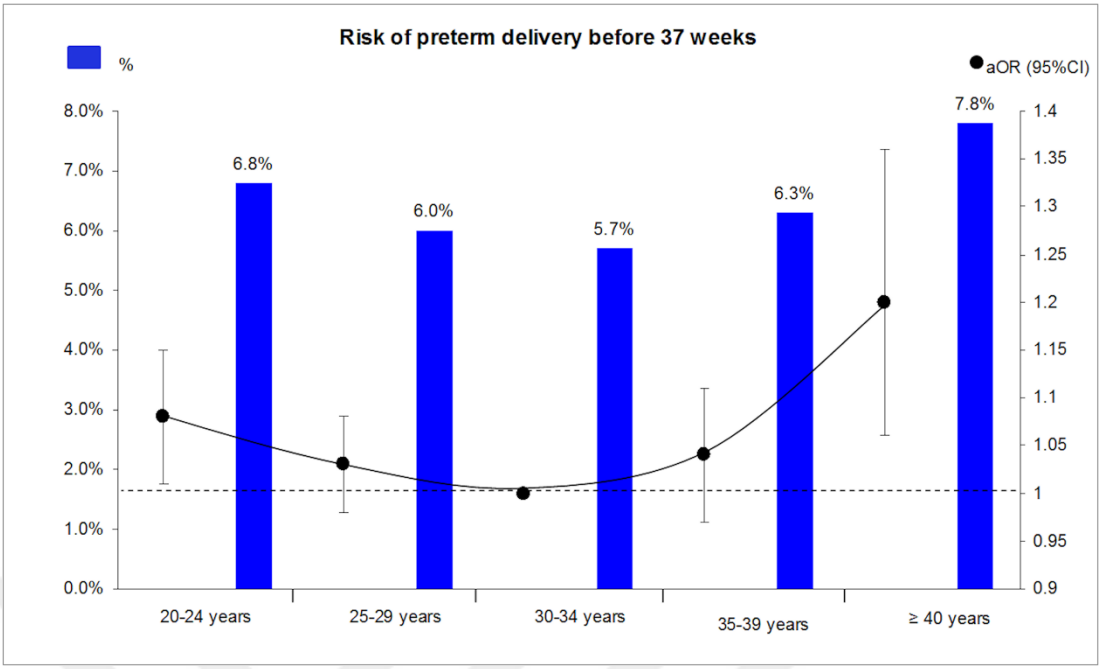
Preterm doğum risklerinin sınıflandırılması, risk altındaki kadınların tanımlanmasında hayati öneme sahiptir. Bu tanımlanan tedavi yöntemleri, spontan preterm doğumun azalmasında etkili olmuştur (15).

Literatürdeki mevcut risk faktörleri preterm doğum için aşağıdaki gibi kategorize edilmiştir.

2.4.1.Demografik Faktörler

2.4.2.Maternal Yaş

Gelişmiş ülkelerde, gebelik sırasında artan maternal yaşın preterm doğumlarla ilişkisi birçok araştırmanın odak noktası olmuştur. Preterm doğum oranı, maternal yaşın artmasıyla birlikte yükselmektedir (Şekil 3). 40 yaşın üzerindeki gebeliklerde preterm doğumlar daha çok iatrojenik nedenlerden kaynaklanırken, 20 ila 24 yaş aralığında ise spontan olarak meydana gelme eğilimindedir. Maternal yaşın ileri seviyede olması ve aynı zamanda erken yaştaki gebelikler de erken doğum tehdidi için risk faktörüdür; bu tür gebeliklerin yakından takip edilmesi gerekmektedir (16).



Şekil 3. 37 hafta öncesi preterm doğum riski (16)

2.4.3.Irk ve Etnik Köken

Gebelik süresi, farklı etnik kökenlere sahip kadınlarda değişkenlik gösterebilmektedir. Yapılan araştırmalarda, bazı etnik grupların preterm doğum oranlarının yüksek olduğu belirtilmektedir. Özellikle Afro-Amerikan ve Afro-Karayip kökenli kadınların gebelik sürelerinin, beyaz ırka kıyasla %40 daha kısa olduğu ve dolayısıyla artmış preterm doğum riskine sahip olduğu düşünülmektedir (17). Yapılan çalışmalar, Asyalı ve İspanyol kadınlarda preterm doğumun daha sık görüldüğünü göstermektedir (18).

2.4.4.Maternal Obezite ve Sigara Kullanımı

Obezitenin preterm doğumla olan ilişkisi tam olarak anlaşılamamıştır. Obezitenin gebelikte mevcut olan inflamatuar durumu daha da artırarak preterm doğuma yol açabileceği düşünülmektedir (19). Vücut kitle indeksinin (VKİ) hem yüksek hem de düşük olması, erken doğum riskini artırmaktadır (17).

Annenin sigara kullanımı, sigara miktarından bağımsız olarak preterm doğum riskini artırabilen değiştirilebilir bir durumdur. Bu durum, anne ve bebek sağlığını olumsuz etkiler (20).

2.4.5.Genetik Faktörler

Çeşitli genetik polimorfizmlerin, preterm doğumla ilişkilendirilen risk faktörleriyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (21). Preterm doğum yapan gebelerin amniyotik sıvısında, miadında doğum yapan gebelerle kıyaslandığında TNF-alfa konsantrasyonunun arttığı gözlemlenmiştir (22). IL-6, IL-1b ve IL-1 reseptör antagonisti olan diğer proinflamatuar sitokinlerin, artmış immünolojik yanıta neden olarak erken doğum riskini artırdığı gösterilmiştir (23).

2.4.6.Servikal Faktörler ve Uterin Anomaliler

Servikal cerrahi müdahaleler olan konizasyon, trakelektomi veya LEEP gibi işlemler ile servikal kısalmaya yol açan cerrahi prosedürler veya displaziye sebep olan enfeksiyonlar, preterm doğum riskini artırabilir. Bu risk altındaki hasta grubunun yakın takibi gerekmektedir (17).

Uterin anomaliler, müllerian kanalların gelişimindeki anormalliklerden kaynaklanır. Gerçek prevalansı tüm popülasyonda belirlemek zor olmakla birlikte normal popülasyonda %1-10, infertil kadınlarda %2-8, düşük öyküsü olan kadınlarda ise %5-30 arasında görülebilir (24). Birçok obstetrik komplikasyonla bağlantılı olup bu tür anormalliklere sahip olan kadınların, erken doğum yapma olasılığı %40'tır (17).

2.4.7.Yardımcı Üreme Teknikleri

Yardımcı üreme teknikleri (IVF) ile hamile kalan kadınların, doğal yolla gebe kalanlara kıyasla hem obstetrik sonuçlar açısından daha olumsuz olduğu hem de preterm doğum riskinin daha yüksek olduğu düşünülmektedir (25). Nulliparite, ileri yaş gebelik, çoğul gebelik olasılığı ve eşlik eden sağlık sorunları, IVF sonrası preterm doğum riskini daha da artırabilir (26).

2.4.8.Enfeksiyon

Enfeksiyon kaynaklı preterm doğum, preterm doğumun nedenlerinden doğrudan bir nedensellik bağlantısı kurulan tek faktördür ve tüm preterm doğumların

%40'ını oluşturur (27). Erken doğum eylemine yol açan genital enfeksiyonların, gebe kadınlar arasında %15-20 arasında bir sıklığa sahip olduğu gösterilmiştir (21).

Bakteriyel vajinozis, erken doğum eylemine neden olabilen bir genital yol enfeksiyonudur. Bu durum, normal vajinal florada bulunan laktobasillerin azalması ve diğer patojen mikroorganizmaların artmasıyla ortaya çıkan bir vajinal dengesizlik durumudur. Bu enfeksiyonun, koryoamniyonit, geç düşüklerin yaşanmasına ve doğum sonrası endometrite sebep olabileceği gösterilmiştir (21). Ancak birçok araştırma, bakteriyel vajinozis için uygulanan antimikrobiyal tedavilerin erken doğumu engellemede kesin bir faydası olmadığı konusunda bir görüş birliği içindedir (28,29).

Grup B Streptokok, Mycoplasma Hominis, Fusobacterium, Neisseira Gonorrhoeae, Trikomonas Vaginalis gibi mikroorganizmaların genital bölgede yerleşmesinin preterm doğum, prematür preterm membran rüptürü ve doğum sonrası endometrit ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (27). Diğer spesifik bir enfeksiyon kaynağı olarak periodontal hastalıklar da preterm doğum etiyolojisinde yer almaktadır (30).

2.4.9.Çoğul Gebelik

İkiz gebeliklerde, tekil gebeliklere göre preterm doğum riskinin 12 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir. İkiz gebeliklerde 32 haftadan önce doğum riski %11,3 iken tekil gebeliklerde %1,5'tir (31). Birden fazla fetüs, rahimdeki baskıyı artırarak preterm doğum olasılığını artırabilir (32).

2.5.PATOGENEZ

Gebeliğin devamı, rahim kasılmalarının çeşitli hormonal mekanizmalarla düzenlenmesi ve rahim ağzının kapalı kalmasıyla sağlanır. Bu süreçteki en önemli hormon olan progesteron (progestasyonel steroidal keton), gebelik hormonu olarak bilinir. Progesteronun, uterusun myometrial, servikal ve desidual sessizliğini, doğumu engellemesini ve gebeliğin devamını sağladığı progesteron blok hipoteziyle gösterilmiştir (33).

Progesteron, uterin kasılmayı sağlayan oksitosin, prostoglandin F-2a gibi hormonlara myometrial yanıt oluşmasını engelleyerek, servikal bütünlüğü korumak için kollajen yıkımını inhibe eden serviks metalloproteinaz doku inhibitörünü arttırarak ve myometrial hücreler arasında senkron sağlayarak senkron kasılmaları düzenleyen bağlantı proteinlerinin salınmasını engelleyerek gebeliğin devamlılığını sağlar (34).

Progesteron blok hipotezine göre, doğumu başlatan faktör progesteronun geri çekilmesidir. Bu geri çekilme, progesteron reseptörleri (PR) aracılığıyla gerçekleşmektedir. PR-A/PR-B oranının 1'in üzerine çıkması ve progesteron reseptör cevabının baskılanmasıyla gerçekleşmektedir. Bu sayede baskılanan servikal kollajen yıkımı, aktiflenen servikal metalloproteinazlar sayesinde başlar ve artan prostoglandin salınımı ile doğum eylemi başlar. Bu değişiklikler, birden fazla mekanizma aracılığıyla kontrol edilir (35).

Preterm doğumun etyolojisinde intraamniyotik veya sistemik enfeksiyonun rolü büyüktür. İntraamniyotik inflamasyon durumunda, membran bütünlüğü korunsa bile preterm doğum riski %30'a kadar çıkmaktadır. Erken membran rüptürü eşlik ediyorsa bu risk %60'a kadar çıkabilmektedir (21). İnflamasyon sürecinde yer alan sitokinlerin, prostaglandin salınımını artırarak preterm doğuma yol açabileceği düşünülmektedir. Servikovajinal sıvılarda artmış olan IL-6 gibi inflamatuar sitokin seviyeleri ile preterm doğum arasında kuvvetli bir ilişki belirlenmiştir. Bu sitokinlerle preterm doğum arasındaki bağlantının anlaşılması, preterm doğumun önlenmesine yönelik yeni belirteçlerin keşfedilmesine ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine olanak tanıyabilir (36).

İlk trimesterdeki kanamaların erken doğum etiyolojisinde yer aldığı gösterilmiştir Trombinin patofizyolojik etkisi tam olarak anlaşılamamış olmasına rağmen, trombin reseptörü olan PAR-1'in etkisiyle myometriyal kasılmaları artırdığı ve bu kanamanın spontan düşükler, plasenta dekolmanı gibi durumlara sebep olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, uterin kanamanın erken doğumlarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (37).

Gebeliğin devamı için adaptasyon sağlayan mekanizmalardan biri, uterin kas hücrelerinin büyüyen fetüsü, plasentayı ve amniyon sıvısını taşıyabilmek için hiperplazi ve hipertrofiye uğramasıdır. Ancak, uterus büyümesindeki uyumsuzluk, çoğul gebelikler, polihidramnios veya unikornuat uterus gibi uterin anomalileri olan kadınların erken doğuma daha yatkın olduğu bilinmektedir. Artan uterus gerilimi sonucu salınan sitokinlerin, uterus kasılmalarını tetikleyebileceği ve bu nedenle erken doğuma yol açabileceği düşünülmektedir (38).

2.6.PRETERM DOĞUMUN KLİNİK BULGULARI

Doğumun gerçekleşme şekli, gebelik yaşından bağımsız olarak aynı klinik bulgularla meydana gelir: düzenli kasılmalar ve servikal değişiklikler. Doğum tanı kriterleri henüz karşılanmamışken ve durum tam olarak oturmamışken aşağıdaki bulguların ortaya çıkması olasıdır:

• Düzensiz kasılmalar
• Sırt ve karın ağrısı
• Vajinal veya pelvik baskı hissi
• Koyu kıvamlı, hafif kanlı vajinal akıntı (kanlı mukus tıkacı)
• Hafif lekelenme ve vajinal kanama (39).

Doğumun temelini uterin kasılmalar oluşturur, ancak servikal değişikliklerle sonuçlanmayan yalancı doğumları ayırt etmek zordur (örneğin: Braxton Hicks kasılmaları). Uzun süreli, sıklaşan ve yoğunlaşan kasılmalar gerçek doğum için daha tipiktir. Yalancı kasılmalar özellikle gebelik ilerledikçe geceleri meydana gelebilir (39).

Doğum gerçekleşmeden önce veya doğum sırasında yapılan fiziksel muayenede, servikste dilatasyon, servikal silinme veya serviksin santralize olması gibi belirtiler görülebilir. Subklinik bir inflamasyonun tetiklediği doğumun habercisi; efase olmuş, dilate bir serviks olabilir (40).

2.7.TANI YÖNTEMLERİ

2.7.1.Biyokimyasal Belirteçler

Doğumun ne zaman başladığını belirleyen biyokimyasal süreçler oldukça karmaşıktır. Bu süreçler arasında belki de en önemlilerinden biri fetal fibronektin olarak adlandırılabilir (41). Bu glikoprotein; uteroplasental bileşkede ekstravillöz trofoblastı çevreleyen hücre dışı matriks içerisinde yer alır. Klinik olarak, koriodesidua bozulmasının bir göstergesi olarak kabul edilir (41).

2.7.2.Ultrasonografik Belirteçler

Herhangi bir gebelik yaşıyla ilişkili olmaksızın, preterm eyleme ait klinik semptomların ortaya çıkmasından önce servikal değişiklikler gerçekleşir. Bu değişikliklerin tespiti eskiden sadece servikal muayene ile mümkündü. Ancak enfeksiyon riskleri, uygulama farklılıkları, servikal uzunluğun yanlış tahmini ve serviks eksternal osunun kapalı olduğu durumlarda internal osun değerlendirilememesi gibi sebepler nedeniyle bu değerlendirmenin kısıtlılıkları vardır. Gerçekte, bu değişikliklerin muayene ile belirlenmesi ancak sürecin ilerlemiş aşamalarında gerçekleşebilir. Bu durum da klinisyenin müdahalelerine başlama sürecinin gecikmesine neden olabilir (42).

Ultrasonografinin bir dizi potansiyel faydası bulunmaktadır. Doğum sürecindeki değişikliklerin daha erken tespitine olanak tanıyarak servikal muayeneye daha objektif bir bakış sunar (42). Ultrasonografiyle gözlemlenebilen servikal değişiklikler arasında servikal uzunluğun ölçülmesi, internal servikal osta açılma, servikste zamanla meydana gelen dinamik değişimler, servikal huni (funnelling) oluşumu veya kama şeklinin izlenmesi yer alır (42).

Transvajinal ultrasonografi, servikal değerlendirme açısından transabdominal ultrasonografiye göre daha üstündür. Transabdominal ultrasonografi, teknik olarak daha zordur çünkü ultrasonografi probu ile serviks arasındaki mesafe, özellikle obez hastalarda görece daha uzundur (43). Servikal uzunluğun ve internal os açıklığının transabdominal ultrasonografiyle değerlendirilmesi, mesanenin dolu olup

olmamasından etkilenebilir. Ayrıca, abdominal ultrasonografi ile fetal ekstremiteler serviksin akustik gölgelenmesine sebep olabilir (44). Transperineal ultrasonografi serviks uzunluğunun değerlendirilmesinde faydalıdır ve digital servikal muayene veya transvajinal görüntüleme ile elde edilen sonuçlarla uyumlu bulgular sunar (45).

2.7.3.Serviksin Digital Muayenesi

Vajinal muayene ile sadece serviks değişikliklerini saptamak mümkündür. Servikal kriterler içinde en önemli olanı internal ostiumun dilate olmasıdır. Eğer eksternal os kapalıysa internal ostiumdaki değişiklikler farkedilemez. Eksternal ostiumda belirgin değişiklikler olmadan, internal ostiumun dilatasyonu sadece ultrasonografi ile gösterilebilir (44).

2.7.4.Servikal Uzunluk Ölçümü

Servikal hunileşme (funnelling), preterm eyleminin tanısı açısından anlamlı olabilen bir diğer belirtidir. İnternal osun enine çapının 5 mm veya üzerinde olduğu durumu hunileşme pozitif kabul eden bir çalışmada, hunileşme servikal uzunluğunun 30 mm 'nin üzerinde olduğu olguların %1 inde, 16-30 mm arasındaki olguların %25 inde, 15 mm altındaki ölçümlerin %98 inde saptanmıştır. Servikal hunileşme tespit edildiğinde erken doğum hızının 10 kat arttığı saptanmıştır (46).

Zlatnik ve ark. preterm doğum riski taşıyan gebelerde ultrasonografinin faydasını belirlemek amacıyla bir çalışma yürüttü. 16 ila 26. gebelik haftalarındaki hastaların servikal uzunluklarını önce ultrasonografi ile ölçtüler ve ardından başka bir klinisyen tarafından muayenelerini gerçekleştirdiler. Bu çalışma, servikal kısalığın belirlenmesinde ultrasonografi ile yapılan servikal uzunluk ölçümünün, dijital muayeneden daha erken bir uyarıcı ve belirleyici olduğunu gösterdi (47). Fakat bazı araştırmalar, servikal değerlendirmenin ultrasonografi ile dijital muayene arasında üstünlük göstermediğini öne sürmektedir. Volumenie ve arkadaşları erken doğum eylemi nedeniyle hastaneye yatışı yapılan hastalarda erken doğumu saptamak için serviksin ultrasonografik ve dijital muayenesini kıyaslamışlardır. Servikal ultrasonografik değerlendirmenin, dijital muayeneyle karşılaştırıldığında preterm doğumu daha iyi tahmin etmediği sonucuna varılmıştır (48).

2.7.5.Biyokimyasal Faktörler

E3: %90'ı fetal kaynaklıdır ve doğum başlamadan 2 ile 4 hafta öncesinde yükselmeye başlar. Bu sebeple gebelerin tükürük östriol düzeyleri araştırılmış, 2.1 ng/ml üzeri değerlere sahip olan semptomatik ve asemptomatik gebelerde erken doğum riskinin arttığı görülmüştür (49).

CRP: Enfeksiyonun bir belirtisidir. Erken doğum eylemi tanısı konulan gebelerin CRP seviyeleri ile serviks kültürü ve histopatolojik bulguları incelenmiş olup yüksek CRP seviyeleri, amniyotik sıvı enfeksiyonunu işaret ettiği anlaşılmıştır. ilk 7 gün içerisinde preterm doğum riskini artmıştır (50).

IL-6: İnflamasyon mediatörüdür. Erken doğum eylemi tanısı olan gebelerden amniosentez ile alınan sıvıda IL-6 düzeyinin eşik değeri 11.3 ng/ml olarak baz alındığında, amniotik mayide enfeksiyon varlığını %100 duyarlılıkla saptanmıştır. Erken doğum riskine işaret etmektedir (51).

AFP: 2.trimesterda artan maternal AFP seviyelerinin PPROM ve preterm eylem ile bağlantısı bulunmuştur. 3 MoM üzeri artışlarda gebeliklerin %25'i erken doğum eylemi ile sonuçlanmıştır (52).

Ferritin: Enfeksiyöz olaylarda artan bir akut faz reaktanıdır. Erken doğum eylemi ya da PPROM olan gebelerin serum ferritin seviyeleri kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur. Ferritinin erken doğum tehditinde ve PPROM takibinde faydalanılabileceği düşünülmüştür (52).

Preterm doğumla ilişkili bazı komplikasyonlar arasında respiratuvar distres sendromu (RDS), bronkopulmoner displazi (BPD), intraventriküler hemoraji (IVH), patent duktus arteriozus (PDA), nekrotizan enterokolit (NEC), hiperbilirübinemi, prematüre retinopatisi (ROP) ve neonatal sepsis bulunmaktadır (53). Term yenidoğanlarla karşılaştırıldığında solunum problemleri, beslenme güçlükleri,

hipoglisemi, indirekt hiperbilirübinemi, hipotermi ve neonatal enfeksiyonlar geç preterm yenidoğanlarda görülme sıklığı daha fazladır (53).

Geç preterm yenidoğanlarda en yaygın görülen komplikasyon solunum sıkıntısıdır. Bu yenidoğanlar, miadında doğanlara kıyasla yaklaşık dokuz kat daha fazla solunum sıkıntısı riski taşırlar (54). Solunum sıkıntısı görülme sıklığı ve şiddeti, gebelik haftası azaldıkça artar. Örneğin, 39. haftada doğan yenidoğanlarda solunum sıkıntısı oranı %0,7 iken, bu oran 34. haftada doğanlarda %22'ye kadar yükselebilir. Bu grupta en yaygın solunum sıkıntısı, fetal akciğer sıvısının geç emilimine bağlı olarak ortaya çıkan geçici takipne olarak bilinir (55).

2.8.NEONATAL KOMPLİKASYONLAR

2.8.1.Respiratuar Distres Sendromu (RDS)

Yenidoğanlarda görülen respiratuar distres sendromu (RDS), doğum anında veya doğumdan hemen sonra (<24 saat içinde) ortaya çıkan bir solunum bozukluğudur. Bu durum, hayatın ilk 48 saatinde şiddetlenebilir (56). Gebelik yaşı 37 ile 42 hafta arasında olan term yenidoğanlar da etkilenebilmesine karşın, yaklaşık yüzde %80'i preterm yenidoğanlarda görülmektedir (57). RDS'nin şiddeti ve sıklığı, gebelik haftası arttıkça azalmaktadır. Örneğin, 24-25 haftalar arasında doğan bebeklerin yaklaşık %92'si, 26-27 haftalar arasında doğanların %88'i, 28-29 haftalar arasında doğanların %76'sı ve 30-31 haftalar arasında doğanların ise %57'si bu durumdan etkilenmektedir (58).

RDS, akciğerlerin fizyolojik ve yapısal olgunlaşma eksikliği nedeniyle ortaya çıkar. Bu durum, yetersiz sürfaktan seviyelerine bağlı olarak alveolar bütünlüğü tehlikeye atar ve asiner yüzey geriliminin düzenlenmesini bozarak normal gaz değişimini engeller (59). Akciğerde oluşan atelektazi, terminal hava yollarındaki kollabe olmuş alveollerin artmasıyla akciğer fonksiyonlarının azalmasına yol açar. RDS hipoventilasyon, hipoksemi ve solunum asidozuna neden olur (60). Preterm bebeklerde ana morbidite sebebidir ve yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatışların en yaygın sebeplerinden ilkidir (61).

2.8.2.Bronkopulmoner Displazi (BPD)

Son 50 yılda, preterm bebeklerin çoğu antenatal kortikosteroidler, gelişmiş yenidoğan bakım teknikleri, etkili solunum destek cihazları ve sürfaktan tedavileriyle hayatta kalmıştır. Bu durum, BPD'nin tanımını ve tedavisini değiştirmiştir (62). Klasik BPD patogenezi olan yüksek basınç ve yüksek oksijen gibi belirgin faktörler olmaksızın gelişen durum, bu bebeklerde yeni BPD veya kronik akciğer hastalığı olarak adlandırılmıştır (62).

Gebelik yaşı ve doğum ağırlığı azaldıkça, BPD görülme sıklığı artar. Bu durum, preterm doğumla ilişkili en yaygın komplikasyonun BPD olduğunu göstermektedir. Aşırı preterm bebeklerde bu durumun yaygınlığı daha fazladır (63). BPD'nin en önemli risk faktörleri preterm doğum ve düşük doğum ağırlığıdır (64).

2.8.3.İntraventriküler Hemoraji (IVH)

500-750 gram ağırlığındaki aşırı düşük doğum ağırlıklı preterm bebeklerin yaklaşık %45'inde intraventriküler hemoraji (IVH) görülür. Bu durum IVH'nin, modern neonatal yoğun bakım ünitelerinde erken doğan bebekler için önemli bir sorun olmaya devam ettiğini göstermektedir (65).

IVH genellikle periventriküler germinal matrikste başlar. Bu bölge, kaudat çekirdeğin üstünde ve ventriküler ependimin altında yer alır ve glial ve nöronal öncü hücrelerin bulunduğu damardan zengin bir bölgedir (66). Bu periventriküler alan, preterm bebeklerde genellikle hayatın ilk 48 saatinde kanama riski taşır. Germinal matrikste oluşan kanama ependimi hasara uğratır ve serebral ventriküller kanla dolar. Bu sebeple IVH, germinal matriks kanamasının bir sonucudur. Çoğu zaman, bu durum semptom göstermez ve tanı genellikle kraniyal ultrasonografi ile konur. Ancak bazı durumlarda bebeklerde hafif belirtiler ortaya çıkabilir; bilinç, hareket, tonus, solunum ve göz hareketlerinde hafif anormallikler görülebilir. Nadiren, uyuşukluk, koma, tonus bozukluğu, jeneralize tonik nöbetler ve kuadripazeri gibi ciddi semptomlar da ortaya çıkabilir (66).

IVH, erken doğan bebeklerin sağ kalma şansını düşürür ve çeşitli nörolojik sorunların riskini artırır. Ağır IVH geçiren erken doğan bebeklerde ölüm oranlarının IVH geçirmemiş olanlara göre daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (67).

2.8.4.Nekrotizan Enterokolit (NEC)

Prematüre bebeklerde sıkça görülen, ölüm riski ve sağlık sorunları yüksek olan bir bağırsak hastalığıdır. Henüz patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamış olsa da olgunlaşmamış bağırsak florasında anormal mikrobiyota, bağırsak mukozasında artmış immün tepki, bozulmuş bağırsak dolaşımı, genetik yatkınlık ve enteral beslenme gibi faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir (68). Erken gebelik haftaları ve düşük doğum ağırlığı durumlarında NEC riski daha yüksektir. Cerrahi müdahale gerektiren vakalarda, ölüm riskinin ve ameliyat sonrası sağlık sorunlarının daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. NEC'in uzun vadeli etkileri arasında bağırsak darlığı, kısa bağırsak sendromu ve nörogelişimsel endişeler yer alır (69).

2.8.5.Neonatal Sepsis

Neonatal sepsis, sıklıkla hemodinamik sorunların yanı sıra diğer klinik belirtilerle birlikte ortaya çıkabilen ve ciddi sağlık sorunlarına ve ölüme neden olabilen bir durumdur (70). Geleneksel olarak, sepsis genellikle steril olması gereken vücut sıvılarından bir patojenin izole edilmesiyle tanımlanır, örneğin kan veya beyin omurilik sıvısı gibi. Ancak, yenidoğan sepsisi tanımlanırken güçlü proinflamatuar sitokinlerin yol açtığı sistemik inflamatuar yanıt sendromu (SIRS) terimi de kullanılabilir (71).

Neonatal sepsis, başlangıç zamanına ve sepsis epizodunun ne zaman meydana geldiğine bağlı olarak erken veya geç başlangıçlı olarak sınıflandırılır. Sıklıkla, doğumdan sonraki ilk 72 saat içinde gelişen sepsise "erken başlangıçlı" denir ve genellikle intrauterin veya vajinal yoldan doğum sırasında edinilir. En yaygın etkenler arasında Grup B Streptokoklar ve Escherichia Coli enfeksiyonları bulunur (71). Geç başlangıçlı neonatal sepsis ise genellikle doğumdan sonraki 3 ila 7 gün arasında ortaya çıkar. Hastane ortamı veya toplumdan alınan organizmalar sıklıkla suçlanır. Annenin obstetrik veya non-obstetrik öyküsü, bulaşıcı hastalıklara maruz kalma durumu,

vajinal bakteri kolonizasyonu, bağışıklık durumu (doğal ve kazanılmış), ve obstetrik risk faktörleri (erken doğum, uzun süreli membran rüptürü, korioamniyonit ve idrar yolu enfeksiyonları gibi) hakkında bilgi sağlar. Korioamniyonit varlığında, özellikle düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, neonatal sepsis riski önemli ölçüde artmıştır (71).

Mortalite oranları, bebeklerin gebelik haftasına (erken gebelik haftalarıyla daha yüksek mortalite ilişkilidir), patojene (E. coli ve B grubu Streptokoklardan kaynaklanan durumlar daha yüksek mortaliteye sahiptir) ve sepsis etkeninin tanımlanmasına (kültür negatif klinik sepsisi olan bebeklerin, kültürde üreyen sepsis vakalarına kıyasla daha düşük ölüm oranları gösterme eğilimindedir) bağlı olarak farklılık gösterir (72).

2.8.6.Diğer Komplikasyonlar

Prematürite, yenidoğan sarılığı riskini artıran bir durumdur. Kernikterus riskini azaltmak için fototerapi ve kan transfüzyonu gibi yöntemler kullanılır. Ancak yüksek bilirubin seviyeleriyle ilişkili olası komplikasyonlar (özellikle kernikterus) kalıcı işitme kaybı riskini artırabilir (73). Prematür bebekler bu tür nörotoksik etkilere karşı daha hassastırlar. Bazı durumlarda (özellikle parenteral beslenme sırasında) prematüre bebeklerde konjuge bilirubin artışı görülebilir. Bu durumda, intravenöz beslenme yerine enteral beslenme tercih edilmelidir (74).

Preterm doğup hayatta kalan bebeklerde, işitme kaybı, bilişsel fonksiyon bozuklukları, görme kaybı ve serebral palsi gibi nörolojik hasar riskleri artmıştır (75).

2.9. AKCİĞER MATÜRASYONU VE STEROİD KULLANIMI

PPROM sonrası antenatal kortikosteroidlerin kullanımı, bir dizi klinik çalışmada incelenmiş ve bu tedavinin neonatal mortaliteyi, intraventriküler kanama, solunum sıkıntısı sendromu ve nekrotizan enterokoliti azalttığı tespit edilmiştir (76). Güncel veriler, gestasyonel yaşa bağlı olmaksızın antenatal steroid uygulamasının neonatal ve maternal enfeksiyon riskini artırmadığını gösteriyor. 24 hafta 0 gün ile 33 hafta 6 gün arasındaki gebeliklerde, doğumun 7 gün içinde olacağı tahmin ediliyorsa, tek bir kortikosteroid dozu öneriliyor (77). Bir Cochrane meta-analizinde

kortikosteroid tedavisinin faydaları membranın durumundan bağımsız olarak gösterilmiş ve tüm erken doğumlarda tek kür kortikosteroid tedavisi rutin olarak tavsiye edilmiştir (76).

Bir araştırmada, 34 hafta 0 gün ile 36 hafta 6 gün arasındaki dönemde (geç preterm) yapılan betametazon uygulamasının solunumla ilgili sağlık sorunlarını azalttığı bulunmuştur (78). Geç preterm dönemde, doğumun 24 saatten önce gerçekleşmeyeceği ancak doğumun 7 gün içinde olabileceği düşünülüyor ve daha önce steroid uygulanmamışsa tek kür kortikosteroid tavsiye edilmektedir (3).

Bruschettini ve ark. (2006) gebe sıçanlarda 12 mg ile 6 mg betametazon verilmesinin eşdeğerliliğini değerlendirmişler ve düşük dozun, fetal beyinde hücre çoğalmasını etkilemeden somatik büyüme üzerindeki etkisinin daha hafif olduğunu bildirmişlerdir (79).

Wapner ve ark (2007) tek doz kortikosteroid ve 24 saat arayla iki kez 12 mg betametazon verilerek randomize ettikleri 495 gebeden doğan bebekleri değerlendirmişlerdir. Tekrarlayan dozlara maruz kalan bebeklerde serebral palsi oranlarında anlamlı olmayan artış bulguları saptadılar (80). Parkland hastanesi ACOG un önerdiği tek doz tedavisini önermektedir (81).

Viabilite sınırı öncesinde kortikosteroid kullanımıyla ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Haftalık kortikosteroid uygulamasının fetal ağırlık ve baş çevresinde azalmaya yol açtığı gözlemlenmiştir ve bu nedenle tavsiye edilmez. (82). Herhangi bir gebelik haftasında, PPROM durumunda hatırlatma dozunun verilip verilmemesi konusu tartışmalıdır ve bu konuda yeterli kanıt bulunmamaktadır. Retrospektif bir kohort çalışması ve prospektif bir kohort çalışmasının ikincil analizi, kortikosteroidlerin koryoamniyonit riskini artırmadığını göstermiştir (83). Eğer hatırlatma dozu gerekiyorsa, kortikosteroidler önceki dozdan 7 gün sonra uygulanabilir. 34+0/7 haftadan daha erken gebeliklerde, 7 gün içinde erken doğum riski olan ve daha önce antenatal kortikosteroid tedavisi 14 günden önce yapılmış olan

preterm PPROM'lu kadınlarda, tek bir hatırlatma dozu yapılabilir. Bununla birlikte, hatırlatma dozu vermek için doğumun geciktirilmemesi önemlidir (3).

2.10.ANTENATAL KORTİKOSTEROİD ETKİ MEKANİZMASI

Antenatal kortikosteroidler, tip 1 ve tip 2 pnömositlerin gelişimini hızlandırarak akciğerin mekaniğini ve gaz değişimini (örneğin sürfaktan üretimi) düzeltmek için yapısal ve biyokimyasal değişikliklere neden olur (84).

Antenatal steroidin etkisi, ilk uygulamadan sonra 24 saat içinde tam olarak gözlenmez ve yedi gün sonra azalır (3). Gözlemsel verilere göre, antenatal steroid uygulamasının yenidoğanın faydalarını birkaç saat sonra artırmaya başladığı gözlemlenmiştir (85). İkinci doz verilmeden önce doğan bebeklerde, in-utero bir doz betametazon alanların, antenatal steroid almayan bebeklere göre daha iyi sonuçlara sahip olduğu gözlemlenmiştir (85).

2.11.KORTİKOSTEROİD SEÇİMİ, DOZU, YAN ETKİLERİ

Araştırmalarda, betametazon ve deksametazonun majör yenidoğan morbiditelerini azaltmada benzer etkinlik gösterdiği bulunmuştur (86). Betametazon, 24 saat arayla 12 mg intramusküler olarak uygulanırken, deksametazon sülfat 12 saat arayla 4 doz 6 mg intramusküler olarak uygulanmaktadır (3).

Perinatal morbidite ve mortaliteyi azaltmak için kullanılan antenatal kortikosteroidlerin kullanımı, NIH Konsensüs Konferansı'ndan sonraki yıllarda (1994-2000) giderek yaygınlaştı (4,87). Günümüzde, 32 ila 34 hafta arasında olan preterm doğum riski taşıyan kadınların antenatal kortikosteroid tedavisine ihtiyaç duyduğu konusunda genel bir uzlaşma vardır (4,87-89). Kanıtlar, erken doğum riski olan kadınlarda fetal akciğer olgunlaşmasını hızlandırmak için tek kür antenatal kortikosteroidin sürekli kullanımını desteklemektedir. Bu nedenle, preterm doğum durumunda tek bir antenatal kortikosteroid dozu kabul edilebilir görünmektedir (76).

24 ila 33 6/7 hafta arasında olan ve 7 gün içinde erken doğum riski bulunan, membran rüptürü mevcut olsa bile veya çoğul gebelik durumları gibi faktörler söz konusu olsa bile hastalara önerilir (89).

34 ila 36 6/7 hafta arasında olan ve 7 gün içinde erken doğum riski taşıyan, daha önce antenatal kortikosteroid dozu almamış hastalara betametazon uygulaması düşünülebilir (89).

2.12.KURTARMA KÜRÜ

2000'lerde, basit kür tedavi sonrası kortikosteroidlerin etkisinin ilk 2 hafta geçtikten sonra devam ettiği konusunda artan kuşkular vardı. Bu durum, yaklaşan erken doğum riski olan kadınlara ilk dozdan yedi gün veya daha fazla zaman geçtikten sonra başka bir kortikosteroid dozu verme fikrini gündeme getirdi (89).

2009'da yapılan bir randomize kontrollü çalışma, 30. gebelik haftasından önce bir kür almış ve persistan erken doğum riski olanları dışlayarak en az 14 gün önce kortikosteroid alan 437 kadında kurtarma kürünün kullanılmasının, 34 haftadan önceki doğumlarda solunum sıkıntısı sendromu, sürfaktan ihtiyacı ve perinatal komplikasyonların belirgin bir şekilde azaldığını gösterdi (90)

2011'de ACOG, tek bir kür betametazon almış gebelerde, gebelik yaşı <32,6 hafta ise ve sonraki 7 gün içinde erken doğum riski varsa kurtarma kürü önerdi (91). 2010'da Birleşik Krallık ‘ta RCOG, kurtarma kürünü onayladı (92).

2.13.KISMİ KORTİKOSTEROİD KÜRÜ

24 saatten daha kısa süreli kortikosteroidler neonatal morbidite ve mortalitede hala ciddi azalma ile ilişkili bulunduğundan, klinik tabloya göre ikinci dozu verme ihtimali düşük olsa bile kortikosteroidlerin ilk dozu uygulanmalıdır (4,87,88).

2.14.TERM DÖNEMDE KORTİKOSTEROİD

Son zamanlarda, AKS'nin 34. gebelik haftasından sonra kullanılmasıyla ilgili tartışmalar devam etmektedir. Term dönemde yapılan üç randomize kontrollü çalışma,

sezaryen sonrası solunum sıkıntısı gibi olumsuz solunum sonuçlarının insidansında azalma olduğunu gösterdi (93–95). Bu çalışmalar, term bebeklerde kortikosteroidlerin solunum sorunlarını azaltmadaki en büyük etkinin, geçici takipne ile ilişkili olduğunu ortaya koydu. Ancak, Cochrane incelemesi (96) ve ASTECS çalışmasının (93) sonuçlarına rağmen, daha fazla araştırma gerektiği vurgulanmıştır. 36. gebelik haftasından sonra steroid kullanımının güvenliğine dair yeterli kanıt olmaması nedeniyle, RCOG, kortikosteroid uygulamak yerine sezaryenlerin mümkünse 39. gebelik haftasına kadar ertelenmesini önermektedir (92).

2.15.GEÇ PRETERM DÖNEMDE KORTİKOSTEROİD

Pulmoner olgunlaşma, erken çocukluk dönemine kadar devam ettiği için, geç preterm yenidoğanlar (34-37 hafta arası), solunum sıkıntısı sendromu dahil olmak üzere çeşitli morbidite riskleriyle karşı karşıya kalabilir (97). Yeni yayınlanan üç çalışma (98,76,77), önceki 25 farklı randomize kontrollü çalışmanın sonuçlarını doğrulayarak, 34. haftadan sonra kortikosteroid kullanımının solunum sıkıntısı sendromunu azaltmadığını ortaya koydu. Diğer yandan, dört farklı güncel çalışma (82–84), betametazonun 34-37 hafta arasında yüksek erken doğum riski taşıyan ve daha önce hiç kortikosteroid tedavisi almamış gebelerde faydalı olabileceğini öne sürdü.

Nisan 2016'da "Geç preterm doğum riski taşıyan kadınlar için Antenatal Betametazon" çalışması adı altında yapılan, 2,831 hastanın katıldığı geniş çaplı, çift kör, randomize kontrollü bir araştırma, bir dizi parametre üzerindeki etkileri değerlendiren bir çalışmayı yayınladı. Araştırma, solunum problemleri (solunum sıkıntısı sendromu, yenidoğan geçici taşipne ve apnesi, doğum sonrası sürfaktan kullanımı ve acil resüsitasyon ihtiyacı) gibi ikincil sonuçlarda ve doğum sonrası ilk 72 saatte ölüm gibi sonuçlarda azalma olduğunu gösterdi (78). Bu güçlü bulgular, Society for Maternal Fetal Medicine'in, 34-37 haftalık tekil gebeliklerde, 37 haftadan önce ancak sonraki yedi gün içinde erken doğum riski olan kadınlara tek doz betametazon uygulamasını öneren bir bildiri yayınlamasına yol açtı (97).

Son zamanlarda, ACOG, 34 ila 37 hafta arasında bulunan, geç preterm doğum riski taşıyan ve öncesinde bir kortikosteroid tedavisi almış olan gebelere tek doz betametazon uygulanmasını tavsiye etmektedir (87). Uluslararası alanda, 34. gebelik haftasından sonra kortikosteroid kullanımına ilişkin henüz bir fikir birliği sağlanmış değildir (3).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ETİK KURUL ONAYI

T.C. KTO Karatay Üniversitesi Rektörlüğü Tıp Fakültesi Dekanlığı İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu tarafınca 2022/007 sayılı "*Gebelik Haftası 34. İle 37. Hafta Arasında Olan Hastalarda Tek Doz-Çift Doz Betametazon Yapılanların Doppler Usg Ölçümlerinde Pulmoner Arter Direncinin Karşılaştırılması"* başlıklı proje önerisi kurulun 21.09.2022 tarihli toplantısında değerlendirilmiş ve etik açıdan uygun bulunmuştur. Çalışmamız etik kurallara uygun olarak yapılmıştır (Ek-1).

3.2. ARAŞTIRMANIN EVRENİ, TÜRÜ VE ÖRNEKLEM SEÇİMİ

Retrospektif ve tanımlayıcı tipte olan bu çalışma 1 Mart 2023-1 Eylül 2023 tarihleri arasında Konya Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran gebelerden 34-37 arasında preterm doğum öngörülen olguların dahil edilmesi ile gerçekleştirilmiştir.

Belirtilen tarih aralığında takip edilen 18 yaş ve üzeri, klinik ve laboratuvar verileri eksiksiz olan bütün vakalar çalışmaya alınmıştır. Katılım kriterleri şunlardır:

<u>Dahil edilme kriterleri:</u>

- 18 ile 45 yaş aralığında olanlar,
- Gebelik haftası 34 ile 37 arasında preterm doğum riski taşıyanlar,
- Tekil gebeliği olan kadınlar
- Hem anne hem de fetusta tespit edilen ek hastalığı bulunmayanlar,
- Maternal betametazon uygulaması için kontraendikasyonu bulunmayan

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- 18 yaşından küçük veya 45 yaşından büyük olanlar
- Çoğul gebeliği olan kadınlar
- Fetal anomaliler, intrauterin gelişme geriliği, annede sistemik hastalık (diyabet, yüksek tansiyon gibi) gibi ek maternal ve fetal hastalıkları olanlar
- Maternal betametazon uygulaması için kontraendikasyon bulunanlar.

Çalışmaya, 34 ile 37 haftalar arasında preterm doğum riski olan ve betametazon tedavisi alan gebeler dahil edildi. Bu gebeler, servikste değişikliklerle sonuçlanan (en az %80 silinme ve 2 cm servikal dilatasyon) persistan uterus kasılmaları yaşayanlar olarak seçildi.

Çalışmada incelenen parametreler şu şekildeydi:

- Maternal özellikler (yaş,boy,kilo, beden kitle indeksi, obstetrik öykü, gebelik haftası, sosyoekonomik düzey, sigara, alkol kullanma durumu)
- Doğum özellikleri (doğum şekli, doğum sonrası yeni doğan yoğun bakım ünitesi yatışı, fetal doğum ağırlığı, APGAR skoru)
- Doppler USG incelemeleri

İlk başvuru sırasında tek doz 12 mg intramusküler (i.m.) betametazon ve ilk doz 12 mg intramuskuler (i.m.) betametazon sonrası 24 saat sonra ikinci doz 12 mg (i.m.) betametazon olmak üzere toplamda 24 mg betametazon uygulanan gebeler kabul edildi. Doppler ölçümleri tek doz betametazon uygulanan hastalarda doz uygulamasından 48 saat sonra ve çift doz betametazon uygulanan hastalarda son doz uygulamasından 48 saat sonra yapıldı. Tüm gebelerde gestasyonel yaşı belirlemek için son adet tarihi veya günleme için birinci trimester tepe-makat uzunluğu kullanıldı. Fetal doppler ölçümleri, gebeliğin 34 ve 37. haftaları arasında yapıldı. Hastalardan

biyolojik örnek alınmasına veya test yapılmasına dair herhangi bir ek girişim uygulanmadı.

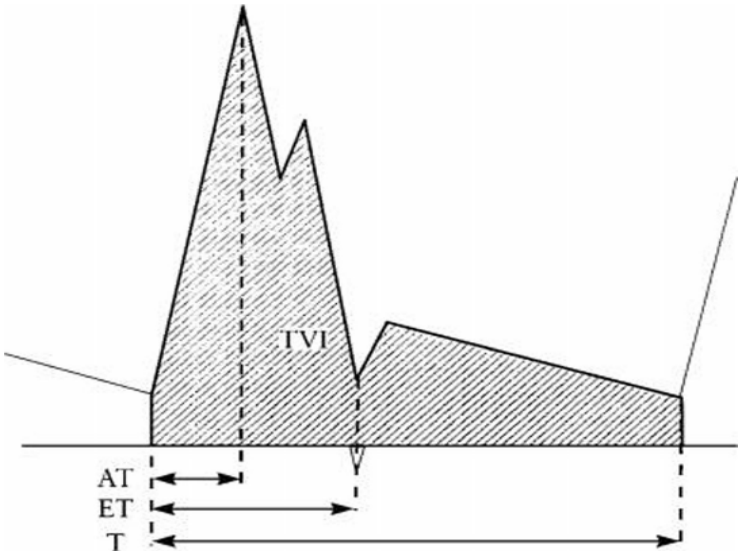
Ultrason incelemesi, trans-abdominal yöntemle 2-5 MHz dışbükey dönüştürücüye sahip bir Mindray DC-70 (Shenzhen-Germany) ultrason makinesi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Ultrason değerlendirmeleri maternal supin pozisyonunda yapıldı. Doppler parametreleri incelendiğinde tüm fetüslerin sinüs ritmi mevcuttu ve fetal doppler incelemesi fetüs nefes almıyorken yapıldı. Gebelerin tüm doppler ölçümlerini tez sahibi araştırma görevlisi yaptı.

Doppler ultrason ile fetal umbilikal arter ve pulmoner arter incelemesi yapıldı. Fetal pulmoner arterin değerlendirilmesi amacıyla fetal pulmoner arter sistol/diastol oranı, fetal pulmoner arter pulsatilite indeksi, fetal pulmoner arter rezistivite indeksi ve pulmoner arter akselerasyon zamanı (AT) ile pulmoner arter ejeksiyon zamanı (ET) ölçülerek pulmoner arter AT/ET oranı kaydedildi (Şekil 4).

Umbilikal kordun serbest bir bölümünde umbilikal arterin Doppler incelemesi yapıldı. Pulmoner arterin Doppler incelemesi, pulmoner kapak ve bifurkasyon ile sağ ve sol pulmoner dallar görüldüğünde kısa akslı olacak şekilde ölçüldü.

Doppler incelemesinde mümkün olduğunca görüntü büyütme uygulandıktan sonra, 2 mm'lik bir kesit kullanıldı. Ayrıca insonasyon açısı 20 derecenin altında olacak şekilde tutuldu. Kan akışı dalga formu 100 cm/s'lik bir hız aralığı ve 200 mm/s'lik bir tarama hızı ile ölçüldü. Ölçülebilen en kısa zaman aralığı 1 ms değerinde idi.

Uygun Doppler dalgaları bulunduktan sonra her bir parametre 3 kez ölçüldü ve ortalaması hasta formuna kaydedildi.



Şekil 4. Ana pulmoner arterin bir Doppler akış hızı dalga formunun şematik gösterimi. AT: akselerasyon zamanı; ET: Ejeksiyon zamanı; T: Tam bir kalp döngüsü

3.3. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ

Veri girişi ve istatistiksel analiz SPSS for Windows version 18.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogrorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Sayısal verilerin değerlendirilmesinde aritmetik ortalama, standart sapma, ortanca (1. çeyreklik-3. çeyreklik) değerleri; kategorik verilerin özetlenmesinde frekans dağılımları ve yüzdelikler kullanıldı. Normal dağılıma uyan sayısal verilerin değerlendirilmesinde; bağımsız gruplarda t-testi kullanıldı. Normal dağılmayan sayısal verilerle kategorik verilerin karşılaştırılması Man-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare (χ^2) testi ve Fisher Exact test kullanıldı. İstatistiksel olarak $p<0.05$ olan durumlar anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisinde yapılan bu çalışmaya tek doz betametazon yapılan 40, iki doz betametazon yapılan 42 kadın olmak üzere toplam 82 kişi dâhil edildi. Çalışmaya dâhil edilen kadınların yaş ortalaması 27,02±5,90 yıldı. Katılımcıların boy ortalaması 160,92±5,66 cm, kilo ortalaması 73,80±15,52 kg ve hesaplanan vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması 28,39±4,61 kg/m^2 idi (Tablo 1).

Tablo 1. Katılımcıların yaş, boy, kilo ve vücut kitle indeksine ait özellikler

Özellik	**Tüm Katılımcılar (n=82)**	
	Ortalama±SS	**Ortanca (1-3. Çeyreklik)**
Yaş (/yıl)	27,02±5,90	27,00 (23,00-30,25)
Boy (/cm)	160,92±5,66	160,00 (157,00-165,00)
Kilo (/kg)	73,80±15,52	73,00 (65,00-81,75)
VKİ (kg/m^2)	28,39±4,61	27,80 (25,15-31,20)

VKİ: Vücut kitle indeksi

Kadınların %26,8'inin (n=22) sosyoekonomik durumunun düşük, %46,3'ünün (n=38) orta, %26,8'inin (n=22) ise yüksek olduğu saptandı. Kadınların %6,1'inin (n=5) sigara içtiği saptandı (Tablo 2).

Tablo 2. Katılımcıların bazı özelliklerinin dağılımı

Özellik		Tüm Katılımcılar (n=82)
		n (%)
Sosyoekonomik düzey	Düşük	22 (26,8)
	Orta	38 (46,3)
	Yüksek	22 (26,8)
Sigara	Yok	77 (93,9)
	Var	5 (6,1)
Alkol	Yok	82 (100,0)

Çalışmaya dahil edilenlerin ortanca gravide 2 (1-3), parite 1 (0-2) idi. Gebelik haftası ortalaması ise 35,02±0,92 haftaydı. Gebelerin %47,6'sının (n=39) daha önce doğum yapmadığı, %37,8'inin (n=31) normal spontan vajinal yolla (NSVY), %14,6'sının (n=12) sezaryen (CS) ile doğum yaptığı saptandı (Tablo 3).

Tablo 3. Kadınların obstetrik öykülerine ilişkin özellikler

	Tüm Katılımcılar (n=82)	
	Ortalama±SS	Ortanca (1-3. Çeyreklik)
Gravide	2,30±1,99	2 (1-3)
Parite	1,04±1,36	1 (0-2)
Gebelik haftası	35,02±0,92	34,71 (34,14-35,86)
	n	%
Önceki doğum		
Daha önce doğum yapmamış	39	47,6
NSVY	31	37,8
CS	12	14,6

NSVY: Normal spontan vajinal yol, CS: Sezaryen

Kadınların bu doğumunun %48,8'i (n=40) NSVY iken, %51,2'si (n=42) sezaryendi. Doğum sonrasında ise bebeklerin %19,5'inin (n=16) yenidoğan yoğun bakım ünitesine (YDYBÜ) yattığı saptandı (Tablo 4).

Tablo 4. Doğum şekli ve YDYBÜ'ye yatış sıklığının dağılımı

Özellik		**Tüm Katılımcılar (n=82)**
		n (%)
Doğum şekli	NSVY	40 (48,8)
	CS	42 (51,2)
YDYBÜ'ye yatış	Var	16 (19,5)
	Yok	66 (80,5)

NSVY: Normal spontan vajinal yol, CS: Sezaryen, YDYBÜ: Yeni doğan yoğun bakım ünitesi

Bebeklerin doğum ağırlığı ortancası 2917,64±551,26 gr'dı. APGAR skorunun 1. dk'daki ortancası 8, 5. dk'daki ortancası 9'du (Tablo 5).

Tablo 5. Bebeklerin doğum ağırlığı ve APGAR skorunun dağılımı

Değişkenler	**Tüm Katılımcılar (n=82)**	
	Ortalama±SS	**Ortanca (1-3. Çeyreklik)**
Doğum ağırlığı (/gr)	2917,64±551,26	2897,50 (2622,50-3367,50)
APGAR 1.dk	8,17±1,31	8 (8-9)
APGAR 5.dk	10,24±10,09	9 (9-10)

Çalışmaya dahil edilen hastaların fetal umblikal arter sistol/diyastol oranı ortalaması 2,56±0,61, fetal pulmoner arter sistol/diyastol oranı ortalaması 7,01±0,18, pulsatilite indeksi ortalaması 2,18±0,07, rezistivite indeksi (direnç indeksi) ortalaması 0,80±0,05, AT/ET oranı ortalaması ise 0,30±0,05 olarak hesaplandı (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların fetal doppler ölçüm sonuçları

Özellik	Tüm Katılımcılar (n=82)	
	Ortalama±SS	Ortanca (1-3. Çeyreklik)
Fetal umblikal arter sistol/diyastol oranı	2,56±0,61	2,56 (2,01-3,08)
Fetal pulmoner arter sistol/diyastol oranı	7,01±0,18	6,98 (6,88-7,15)
Pulsatilite indeksi	2,18±0,07	2,18 (2,12-2,25)
Rezistivite indeksi (direnç indeksi)	0,80±0,05	0,80 (0,76-0,85)
AT/ET oranı	0,30±0,05	0,30 (0,26-0,34)

AT: Akselerasyon zamanı, ET: Ejeksiyon zamanı

Hastaların %48,8'ine (n=40) tek doz, %51,2'sine (n=42) çift doz betametazon yapıldığı saptandı (Şekil 5).



Şekil 5. Yapılan betametazon doz sayılarına göre dağılım

Tek doz betametazon yapılan kadınların yaş ortalaması 27,90±6,52, çift doz betametazon yapılan kadınların is yaş ortalaması 26,19±5,19 yıldı (Tablo 7). Betametazon dozlarına göre ayrılan grupların yaşları arasında fark yoktu (p=0,192). Tek ve çift doz betametazon yapılan kadınların boy kilo ortalamaları ve VKİ ortalamaları benzerdi (sırasıyla p=0,262; p=0,590; p=0,979) (Tablo 7).

Tablo 7. Yapılan betametazon doz sayılarına göre hastaların yaş, boy, kilo ve vücut kitle indeksinin karşılaştırılması

Özellik	**Tek Doz Betametazon (n=40)**	**Çift Doz Betametazon (n=42)**	**p***
	Ortalama±SS	**Ortalama±SS**	
Yaş (/yıl)	27,90±6,52	26,19±5,19	0,192
Boy (/cm)	161,65±5,92	160,23±5,37	0,262
Kilo (/kg)	74,57±13,97	73,07±11,07	0,590
VKİ (kg/m^2)	28,41±4,86	28,38±4,42	0,979

VKİ: Vücut kitle indeksi

*Bağımsız gruplarda t testi

Tek doz betametazon yapılan hastaların %32,5'inin (n=13) düşük, %42,5'inin (n=17) orta, %25,0'ının (n=10) yüksek sosyoekonomik düzeye sahip olduğu, çift doz betametazon yapılanların ise %21,4'ünün (n=9) düşük, %50,0'ının (n=21) orta, %28,6'sının (n=12) yüksek sosyoekonomik düzeye sahip olduğu tespit edildi. Tek doz ve çift doz betametazon yapılan hastaların sosyoekonomik düzeyleri benzerdi (p=0,527). Tek doz betametazon yapılanların %7,5'i (n=3), çift doz betametazon yapılanların ise %4,8'i (n=2) sigara kullanıyordu. Tek doz ve çift doz betametazon yapılan hastaların sigara içme oranları arasında anlamlı fark yoktu (p=0,477). (Tablo 8).

Tablo 8. Yapılan betametazon doz sayılarına göre hastaların bazı özelliklerinin karşılaştırılması

Özellik	Tek Doz Betametazon (n=40)	Çift Doz Betametazon (n=42)	p
	n (%)	n (%)	
Sosyoekonomik düzey			
Düşük	13 (32,5)	9 (21,4)	
Orta	17 (42,5)	21 (50,0)	0,527*
Yüksek	10 (25,0)	12 (28,6)	
Sigara			
Yok	37 (92,5)	40 (95,2)	0,477**
Var	3 (7,5)	2 (4,8)	

*Ki-kare testi **Fisher Exact test

Tek doz ve çift doz betametazon yapılan kadınların ortanca gravide ve ortanca parite sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0,463; p=0,285). Tek doz betametazon yapılan kadınların gebelik haftası ortalaması 34,98±0,93, çift doz betametazon yapılanların ise 34,83±0,83 idi. Tek doz ve çift doz betametazon yapılan kadınların gebelik haftaları benzerdi (p=0,097) (Tablo 9).

Tablo 9. Yapılan betametazon doz sayılarına göre kadınların obstetrik öykülerinin karşılaştırılması

Özellik	Tek Doz Betametazon (n=40)	Çift Doz Betametazon (n=42)	p
	Ortalama±SS Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortalama±SS Ortanca (1-3. Çeyreklik)	
Gravide	2,65±2,56 2 (1-4)	1,97±1,15 2 (1-3)	0,463*
Parite	1,32±1,68 1 (0-2)	0,78±0,92 0,5 (0-1,25)	0,285*
Gebelik haftası	34,98±0,93 34,85 (34,10-35,90)	34,83±0,83 34,50 (34,10-35,52)	0,097**

**Mann-Whitney U testi, **Bağımsız gruplarda t testi

Tek doz betametazon yapılan kadınların %45,0'ının (n=18) daha önce doğum yapmadığı, %37,5'inin (n=15) daha önce NSVY ile %17,5'inin (n=7) CS ile doğum yaptığı saptandı. Yapılan betametazon dozları ile daha önce doğum şekli arasında anlamlı fark yoktu (p=0,760). Tek doz betametazon yapılanların %45,0'ının (n=18) bu doğumlarını NSVY, %55,0'ının (n=22) CS ile çift doz betametazon yapılanların ise %52,4'ünün (n=22) NSVY, %47,6'sının (n=20) CS ile doğum yaptığı tespit edildi. Hastaların yapılan betametazon dozları ile bu doğumlarını yapma şekilleri arasında anlamlı fark yoktu (p=0,504). Tek doz betametazon yapılanların bu gebelik sonucu doğan bebeklerinin %25,0'ının (n=10), çift doz betametazon yapılanların ise %14,3'ünün (n=6) yenidoğan yoğun bakım ünitesine yattığı saptandı. Yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatma sıklığı tek doz ve çift doz betametazon yapılanlarda benzerdi (p=0,221) (Tablo 10).

Tablo 10. Yapılan betametazon doz sayılarına göre hastaların bazı özelliklerinin karşılaştırılması

Özellik	Tek Doz Betametazon (n=40)	Çift Doz Betametazon (n=42)	p*
	n (%)	n (%)	
Önceki doğum			
Daha önce doğum yapmamış	18 (45,0)	21 (50,0)	
NSVY	15 (37,5)	16 (38,1)	0,760
CS	7 (17,5)	5 (11,9)	
Doğum şekli			
NSVY	18 (45,0)	22 (52,4)	0,504
CS	22 (55,0)	20 (47,6)	
YDYBÜ'ye yatış			
Var	10 (25,0)	6 (14,3)	0,221
Yok	30 (75,0)	36 (85,7)	

NSVY: Normal spontan vajinal yol, CS: Sezaryen, YDYBÜ: Yeni doğan yoğun bakım ünitesi
*Ki-kare testi

Yapılan betametazon dozlarına göre bebeklerin doğum ağırlığı 1. ve 5. dakika APGAR skorunun karşılaştırılması Tablo 11'de gösterildi. Hastaların betametazon dozlarına göre bebeklerin doğum ağrılığı, 1. ve 5. APGAR skoru arasında fark yoktu (sırasıyla p=0,111; p=0,142; p=0,092).

Tablo 11. Yapılan betametazon doz sayılarına göre bebeklerin doğum ağırlığı ve APGAR skorunun karşılaştırılması

Özellik	Tek Doz Betametazon (n=40)	Çift Doz Betametazon (n=42)	p*
	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	
Doğum ağırlığı (/gr)	2820,00 (2460,00-3360,00)	2995,00 (2815,00-3387,00)	0,111
APGAR 1.dk	8,00 (8,00-9,00)	9,00 (8,00-9,00)	0,142
APGAR 5.dk	9,00 (9,00-10,00)	10,00 (9-10)	0,092

*Mann-Whitney U testi

Tek doz betametazon yapılan hastaların fetal umblikal arter sistol/diyastol oranı ortalaması 3,00±0,49, çift doz yapılanlarda ise 2,14±0,37 idi. Tek doz betametazon yapılanlarda fetal umblikal arter sistol/diyastol oranı çift doz betametazon yapılanlardan anlamlı yüksekti ($p<0,001$). Tek doz betametazon yapılanların ortalama fetal pulmoner arter sistol/diyastol oranı çift doz yapılanlardan anlamlı yüksekti ($p<0,001$). Pulsatilite indeksi ortalaması tek doz betametazon yapılanlarda 2,24±0,04, çift doz yapılanlarda 2,12±0,03 idi. Yapılan dozlara göre pulsatilite indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,001$). Rezistivite indeksi tek doz betametazon yapılanlarda çift doz yapılanlara göre anlamlı yüksekti ($p<0,001$). AT/ET oranı ortalaması tek doz betametazon yapılanlarda çift doz betametazon yapılanlara göre anlamlı düşük saptandı ($p<0,001$) (Tablo 12).

Tablo 12. Yapılan betametazon doz sayılarına göre hastaların fetal doppler ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması

Özellik	Tek Doz Betametazon (n=40)	Çift Doz Betametazon (n=42)	p*
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
Fetal umblikal arter sistol/diastol oranı	3,00±0,49	2,14±0,37	<0,001
Fetal pulmoner arter sistol/diastol oranı	7,16±0,11	6,86±0,08	<0,001
Pulsatilite indeksi	2,24±0,04	2,12±0,03	<0,001
Rezistivite indeksi (direnç indeksi)	0,84±0,003	0,76±0,02	<0,001
AT/ET oranı	0,25±0,03	0,34±0,03	<0,001

AT: Akselerasyon zamanı, ET: Ejeksiyon zamanı

*Bağımsız gruplarda t testi

Tüm katılımcılarda YDYBÜ'ne yatışı olan bebeklerin fetal umblikal arter sistol/diyastol oranı ortancası 2,49, yatışı olmayanların ise 3,07 idi. YDYBÜ'ne yatış yapılan ve yapılmayanlarda fetal umblikal arter sistol/diyastol oranı ortancaları benzerdi (p=0,099). YDYBÜ'ne yatış yapılma durumuna göre fetal pulmoner arter sistol/diyastol oranı, pulsatilite indeksi, rezistivite indeksi ve AT/ET oranı benzerdi (sırasıyla p=0,063; p=0,092; p=0,234; p=0,879) (Tablo 13).

Tablo 13. YDYBÜ'ne yatışa göre hastaların fetal doppler ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması

Özellik	YDYBÜ'ye yatış		
	Var (n=16)	Yok (n=66)	
	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	p*
Fetal umblikal arter sistol/diyastol oranı	2,49 (1,96-2,93)	3,07 (2,12-3,30)	0,099
Fetal pulmoner arter sistol/diyastol oranı	6,95 (6,87-7,13)	7,12 (6,90-7,26)	0,063
Pulsatilite indeksi	2,17 (2,12-2,24)	2,22 (2,15-2,28)	0,092
Rezistivite indeksi (direnç indeksi)	0,79 (0,76-0,85)	0,81 (0,78-0,86)	0,234
AT/ET oranı	0,30 (0,26-0,34)	0,28 (0,25-0,36)	0,879

*Mann-Whitney U testi

Tek doz betametazon yapılan kadınların bebeklerinin YDYBÜ'ne yatış yapılanlarda ve yapılmayanlarda fetal umblikal arter sistol/diyastol oranı, fetal pulmoner arter sistol/diyastol oranı, pulsatilite indeksi, rezistivite indeksi ve AT/ET oranı benzerdi (p>0,05) (Tablo 14).

Tablo 14. Tek doz betametazon yapılan kadınların bebeklerinin YDYBÜ'ne yatışına göre hastaların fetal doppler ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması

Özellik	Tek doz betametazon yapılanlarda YDYBÜ'ne yatışı		
	Var (n=10)	Yok (n=30)	
	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	p*
Fetal umblikal arter sistol/diyastol oranı	3,21 (3,07-3,51)	2,97 (2,59-3,31)	0,089
Fetal pulmoner arter sistol/diyastol oranı	7,22 (7,13-7,29)	7,13 (7,08-7,24)	0,233
Pulsatilite indeksi	2,26 (2,21-2,28)	2,24 (2,21-2,29)	0,569
Rezistivite indeksi (direnç indeksi)	0,84 (0,81-0,89)	0,85 (0,81-0,87)	0,988
AT/ET oranı	0,25 (0,21-0,28)	0,26 (0,23-0,28)	0,890

*Mann-Whitney U testi

Çift doz betametazon yapılan kadınların bebeklerinin YDYBÜ'ne yatış yapılanlarda ve yapılmayanlarda fetal umblikal arter sistol/diyastol oranı, fetal pulmoner arter sistol/diyastol oranı, pulsatilite indeksi ve rezistivite indeksi benzerdi (p>0,05). Çift doz betametazon yapılan kadınların bebeklerinde YDYBÜ'de yatışı olanların AT/ET oranı, YDYBÜ'de yatışı olmayanların AT/ET oranından anlamlı yüksekti (p=0,005) (Tablo 15).

Tablo 15. Çift doz betametazon yapılan kadınların bebeklerinin YDYBÜ'ne yatışına göre hastaların fetal doppler ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması

Özellik	**Çift doz betametazon yapılanlarda YDYBÜ'ne yatışı**		**p***
	Var (n=6)	**Yok (n=36)**	
	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	**Ortanca (1-3. Çeyreklik)**	
Fetal umblikal arter sistol/diyastol oranı	2,13 (1,80-2,32)	2,01 (1,89-2,41)	0,958
Fetal pulmoner arter sistol/diyastol oranı	6,89 (6,84-6,94)	6,88 (6,81-6,92)	0,369
Pulsatilite indeksi	2,14 (2,09-2,19)	2,12 (2,10-2,16)	0,428
Rezistivite indeksi (direnç indeksi)	0,78 (0,73-0,79)	0,76 (0,75-0,78)	0,449
AT/ET oranı	0,36 (0,36-0,38)	0,33 (0,30-0,36)	**0,005**

*Mann-Whitney U testi

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda erken doğum tehdidi nedeniyle yatışı yapılan 34-37. Gebelik haftası arasında bulunan hastaların tek doz ve çift doz betametazon uygulamalarında fetal doppler Usg sonuçlarını kıyaslamayı amaçladık. Çalışmamız sonucunda tek doz betametazon yapılan hastalara göre çift doz betametazon uygulanan hastalarda fetal pulmoner arter sistol/diastol oranı, fetal pulmoner arter pulsatilite indeksi ve fetal pulmoner arter rezistivite indeksi anlamlı azaldığı, aynı zamanda fetal pulmoner arter AT/ET oranı anlamlı arttığı saptanmış olup bu bulgular akciğer olgunlaşması lehine yorumlanmıştır. Ayrıca benzer olarak fetal umblikal arter sistol/diastol oranı çift doz yapılanlarda tek doz uygulananlara göre anlamlı düşük olduğu saptanmış olup bu durum artan steroid dozunun fetal iyilik halini artırdığı lehine yorumlanmıştır.

Gebeliğinde 28 haftadan büyük fakat 37 haftaya ulaşmamış prematüre fetüslerin akciğer maturasyonunun doğru olarak değerlendirilmesi klinik tanı ve tedavi açısından son derece önemlidir. Fetal akciğer olgunluğunun belirlenmesinde kullanılan geleneksel yöntemler arasında, amniyotik sıvı salınım testi, 650 nm'de (A650) amniyotik sıvı absorbansı, amniyotik sıvıdaki lesitin/sfingomiyelin oranı ve fosfatidilgliserol tespiti bulunmaktadır (99). Bu metotlar fetal akciğer olgunluğunun teşhisinde kritik bir role sahiptir; ancak her biri için amniyosentez gereklidir ve göreceli olarak risk içeren uygulamalardır (100). Bu yöntemlerin sonuçları kolayca mekonyum ve kanla kontamine olmasından dolayı yanlış sonuç verebilir. Buna ek olarak, fosfatidilgliserol ve lesitin/sfingomiyelin oranlarının analizi zaman alıcıdır, karmaşık ve öznel sonuçlar sağlayabilir (101). Bu sebeple, klinik uygulamada geleneksel fetal akciğer olgunlaşma değerlendirme yöntemlerinin etkinliği kısıtlıdır. Bu gerekçelerle bu çalışmada Konya Şehir Hastanesi'nde takip edilen ve preterm doğum öngörülen gebelerde fetal doppler sonuçlarını değerlendirerek betametazon uygulamasının akciğer üzerine etkisi ve artan doz sayısının fetal yararını incelemeyi amaçladık.

Çalışmamız bildiğimiz kadarıyla, preterm eylem sebebiyle tek doz betametazon uygulaması için seçilen gebeler ile kontrol grubunun çift doz betametazon uygulanan hastaların seçilerek değerlendirildiği literatürdeki ilk çalışmadır.

Preterm eylem öngörülen ve çalışmamıza dahil edilen gebelerin yaş, boy, kilo ve VKİ ortalamaları tek doz betametazon ve çift doz betametazon verilen hasta gruplarında benzerdi. Preterm eylem öngörülen ve çalışmamıza dahil edilen gebelerin yaş ortalaması 27,02 ± 5,90 yıldı ve tek doz ile çift doz yapılan hastalar arasında benzerdi. Önceki araştırmalar ileri anne yaşının erken doğum için bir risk faktörü olabileceğini öne sürse de sonuçlar karışıktır ve tartışmalıdır. Liu ve ark. ABD de 527000 retrospektif hasta verilerinin incelendiği çalışmasında ileri anne yaşının artmış erken doğum riski ile doğru orantılı olduğunu saptamışlardır. Yine bu çalışmada preterm eylem ile artmış VKİ arasındaki ilişkiye dikkat çekmişlerdir (18). Bizim çalışmamızda tüm hastaların VKİ ortalaması 28,39 ± 4,61 olup tek doz betametazon yapılanlar ile çift doz betametazon uygulananların VKI ortalaması benzerdi.

Çalışmamızda annelerin %6,1'i sigara içmekteydi. Önceki çalışmalarda sigaranın erken doğum riskini artırabileceği belirtilmişti. Türkiye'de yapılan son araştırmalar, gebelikte sigara kullanım oranının %10 ile %17 arasında olduğunu göstermektedir (102,103). Bizim çalışmamızda saptanan sigara içme düzeyi bu aralıkların altındadır. Annenin gebeliği süresince sigara içmesi, anne ve bebeğin sağlığı üzerindeki en önemli değiştirilebilir etmenlerden biri olarak kabul edilir. Hamilelik kılavuzları, sigara içen kadınların hamilelik öncesinde sigarayı bırakmalarını önerir; ancak birçoğu hamilelik boyunca sigara içmeye devam eder veya hamile kaldıktan sonra sigarayı bırakma çabası içine girer (104).

Liu ve ark. güncel bir çalışmasında 25 milyon gebeliğin sonuçlarını değerlendirmiş, bir ve ikinci trimester dahil tüm gebelik süreçlerinde çok az sayıda (günde 1-2 tane) sigara içilmesinin bile erken doğum ile anlamlı düzeyde ilişkili

olduğunu göstermiştir (105). Sigara içmenin sadece preterm doğum ile ilişkili olmadığı, birçok olumsuz sağlık sorununa sebep olduğunu göz önünde bulundurduğumuzda, gebelikte sigara içme sıklığının olabilecek en düşük seviyede tutulmasını, gebelerin bu bağlamda bilgilendirilmesini ve desteklenmesini tavsiye ediyoruz.

Amjad ve ark. 2018 yılında 31 çalışmayı derledikleri çalışmasında düşük sosyoekonomik düzeyin kötü obstetrik sonuçlar ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (106). Çalışmamızda 22 hastanın sosyoekonomik seviyesi düşük, 38 hastanın sosyoekonomik seviyesi orta, 22 hastanın sosyoekonomik seviyesi yüksek olup tek doz ve çift doz uygulanan gebelerin sosyoekonomik düzeyleri benzerdi.

Çalışmamızda ortalama gravide 2.30, parite 1,04 olup tek doz yapılanlar ile çift doz uygulananlar arasındaki gravide ve parite sayısı benzerdi. Kullali ve ark. 802000 gebe ile yaptığı çalışmalarında artan gravide ile preterm doğum arasındaki pozitif korelasyona dikkat çekmişlerdir (107).

Çalışmamızda tek doz ve çift doz uygulanan hastaların doğum şekilleri ve yenidoğan yoğum bakım ünitesine yatış sayıları arasında anlamlı fark yoktu. Doğum sonrası pediatri ekibi tarafından değerlendirilen bebeklerde, verilen APGAR skorları ve doğum ağırlıkları her iki grup için benzerdi.

Ultrason teknolojisinin sürekli gelişmesiyle, fetal akciğerin ultrasonla değerlendirilmesi ve akciğerdeki patolojik değişikliklerin görüntülenmesi ve yorumlanması, sağlık profesyonelleri tarafından giderek benimsenmektedir. Günümüzde, akciğer hastalıklarının teşhisinde temel araç olarak akciğer ultrasonu öne çıkmaktadır. Yeni araştırmalar da akciğer patolojilerinin değerlendirilmesinde ultrasonun kullanımına odaklanmaktadır (108). Uluslararası Akciğer Ultrason Federasyonu, 2012'de 30'dan fazla uzmanın katılımıyla akciğer hastalıklarının ultrason

ile tanısında bir fikir birliğine varmıştır. Bu, akciğer hastalıklarının tanısında ultrasonun kesin değerini onaylamış ve akciğer ultrason teknolojisinin daha ileri geliştirilmesi ve bu alanda araştırmaların desteklenmesini sağlamıştır (109). Biz de bu amaçla bu çalışmada fetal Doppler ultrason sonuçlarını inceleyerek betametazon sonrası akciğer gelişim düzeyini ve sonuçları etkileyebilecek parametreleri belirlemeyi amaçladık.

Çalışmamızda tek doz betametazon yapılan hastaların fetal umblikal arter sistol/diastol oranı çift doz yapılan hastalara göre anlamlı yüksek olarak saptandı. Elwany ve ark., antenatal steroid uygulamasının fetal uteroplasental kan akışını artırdığını, ayrıca umbilikal pulsatilite indeksini önemli ölçüde azalttığını saptamışlardır (110). Mulder ve ark., antenatal kortikosteroidlerin fetal dolaşım üzerindeki kısa vadeli etkileri hakkındaki makaleleri tarayarak, 17 çalışmadan 6'sının antenatal kortikosteroid uygulamasından sonra umbilikal arter pulsatilite indeksinde bir azalma bildirdiğini raporlamışlardır (111). Bazı araştırmacılar, plasental direnç ve umbilikal pulsatilite indeksinde görülen bu azalmanın nedeninin, eksojen kortikosteroid uygulamasından sonra kortikotropin salgılatıcı hormondaki artış olduğunu savunmuşlardır (112). Ayrıca Schwab ve ark. koyunlar üzerindeki çalışmalarında bu değişiklikleri fetal kan basıncındaki değişikliklere bağlamıştır (113). Genel olarak, kortikosteroid uygulamasını takiben fetüsteki bu hemodinamik değişikliklerin nedenini belirlemek için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğu mutlak olup literatür verileri artan betametazon doz sayısının umblikal arter direncinin düştüğü lehinedir.

Çalışmamızda betametazon uygulamasından 48 saat sonra bakılan fetal doppler Usg parametrelerinde tek doz yapılanların ortalama fetal pulmoner arter S/D oranı çift doz betametazon yapılanlara göre anlamlı yüksek bulundu. Tekrarlayan doz sonrası bu azalan S/D oranı fetal pulmonerin gelişimi lehine yorumlanmıştır. Vafaei ve ark. betametazonun uygulanmasının ardından pulmoner arter pulsatilite indeksi ve pulmoner arter rezistans indeksinde herhangi bir değişiklik saptamazken, betametazon tedavisinin ardından pulmoner arter AT/ET oranında istatistiksel olarak anlamlı bir

artış tespit etmiştir (114). Bu çalışmanın sonuçlarına paralel olarak, Güngör ve ark. steroid uygulaması öncesi ve sonrasında pulmoner arter pulsatilite indeksi ve pulmoner arter rezistans indeksi arasında anlamlı bir fark bulamamıştır (115). Üstünyurt ve ark. ise ilk steroid dozunun ardından 24 ve 48 saat içinde pulmoner arter pulsatilite ve rezistans indekslerinde anlamlı düşüşler gözlemlemiştir (116). Lindsley ve ark. ise betametazon tedavisinin fetal pulmoner arter pulsatilite indeksi, fetal pulmoner arter rezistans indeksi ve fetal pulmoner arter ET üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığını, fakat pulmoner arter AT değerinin betametazon uygulamasının ardından önemli ölçüde azaldığını göstermiştir (117). Bizim çalışmamız tek doz verilen ve çift doz verilen hastaların kıyaslandığı çalışma olup sonuçlarımız Lindsley ve ark. bulgularının aksine Üstünyurt ve ark. Çalışması ile uyumlu olarak betametazon doz sayısındaki artış sonrası fetal pulmoner arter pulsatilite indeksi ve fetal pulmoner arter rezistans indeksi değerlerinde anlamlı azalma bulduk. Fetal pulmoner arter AT/ET değerleri ise Vafaei ve ark. Bulguları ile uyumlu olacak şekilde tekrarlayan doz sonrası AT/ET değerlerinde anlamlı artma saptadık. Bu farklı sonuçların muhtemel bir nedeni, çalışmalardaki gebelerin özelliklerinin farklı olması olabilir. Lindsley ve ekibinin çalışmasında, betametazon uygulanan grup içindeki gebelerin gebelik yaşları ve tahmini fetal ağırlıklarının ortalaması, sağlıklı gebelerden anlamlı olarak daha düşük olarak rapor edilmiştir.

Vafaei ve ark. yenidoğanlarda sadece pulmoner arter AT değerinin RDS ile ters ilişkili olduğunu açıklamıştır (114). Buna karşılık, Fuke ve ark. gebelik boyunca (20-39 hafta arası) fetal pulmoner arter AT/ET oranının sabit olduğunu, ancak pulmoner arter AT/ET oranının pulmoner hipoplazide belirgin şekilde azaldığını belirtmiştir (118). Bazı araştırmacılar, pulmoner arteriyel vasküler direncindeki azalmanın fetal pulmoner arter AT ve AT/ET'deki artışla ilişkili olduğunu vurgulamış; ayrıca, olumsuz akciğer olgunlaşmasının periferik damarlarda vaskülarizasyonun azalmasına, kaslanmanın artmasına ve direncin artmasına neden olduğunu öne sürmüşlerdir (119).

Betametazon tedavisinin pulmoner arter direncindeki azalmanın altında yatan mekanizma net değildir. Olası bir açıklama, nitrik oksit aracılı vazodilatasyonudur.

Glukokortikoidler, nitrik oksit sentazını indükleyen plasental kortikotropin salgılatıcı hormonun sentezini ve salgılanmasını tetikleyebilir (120). İnsan manyetik rezonans görüntüleme verileri, üçüncü trimester fetüslerinin farklı gebelikler arasında önemli pulmoner kan akışı farklılıkları gösterdiğini ve bu değerlerin kişiye (gebeliğe) özgü değişebildiğini, toplam kalp debisinin %4 ila %30'unu temsil ettiğini belirtmektedir (121). Bu kanıtlar, çalışmalardaki farklı sonuçlar için bir açıklama olabilir. Fetal pulmoner arter doppler parametrelerini standart hale getirerek, fetal akciğer olgunlaşmasını ayrıntılı ve kapsamlı bir şekilde inceleyecek geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Doğum sonrası yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatışı yapılan bebeklerin ve yatış gerektirmeyen bebeklerin fetal umblikal arter sistol/diastol oranları, fetal pulmoner arter sistol/diastol oranları, fetal pulmoner arter pulsatilite indeksi, fetal fulmoner arter rezistivite indeksleri ve fetal pulmoner arter AT/ET oranları benzer olarak bulduk. Tek doz verilen bebeklerde yenidoğan yoğun bakıma gidenler ve gitmeyenler şeklinde ayrı olarak değerlendirildiğinde bu bebeklerin fetal umblikal arter sistol/diastol oranları, fetal pulmoner arter sistol/diastol oranları, fetal pulmoner arter pulsatilite indeksi, fetal fulmoner arter rezistivite indeksleri ve fetal pulmoner arter AT/ET oranları arasında anlamlı bir fark görülmedi. Ancak çift doz verilen hastaların yenidoğan yoğun bakıma giden ve gitmeyen şeklinde değerlendirildiğinde fetal umblikal arter sistol/diastol oranı, fetal pulmoner arter sistol/diastol oranı, fetal pulmoner arter pulsatilite indeksi ve fetal pulmoner arter rezistivite indeksi benzer olup AT/ET oranı yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatışı olmayanların anlamlı yüksek bulundu. Artan AT/ET oranının fetal akciğer gelişiminin bir göstergesi olabileceğini düşünüyoruz ancak bu konuda daha fazla hasta sayısı ile yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları mevcut. Çalışma retrospektif bir tasarıma sahip olduğu için, sonuçları etkileyebilecek farklı parametreler geriye dönük olarak tekrar değerlendirilememiştir. Tek merkezli tasarımı ve görece az olgu sayısı, sonuçların genel geçerliliğini kısıtlıyor. İlaç verilen hastaların öncesine ait fetal pulmoner arter

doppler değerleri mevcut olmadığından, önceki durumlarıyla karşılaştırma yapılamamıştır. Bu kısıtlılıkların etkisini minimize etmek adına, prospektif, çok merkezli, kontrol grubunu içeren ve daha geniş bir örneklemi inceleyen kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Konya Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde erken doğum tehditi nedeniyle yatışı yapılan ve tek doz veya çift doz uygulanan toplam 82 gebenin sonuçları şu şekildeydi:

- ✓ Gebelerin yaş ortalaması 27,02 ± 5.90 yıldı. Ortalama 160,92 ± 5,66 boyunda, 73,80 ± 15,52 kiloda, 28,39 ± 4,61 VKİ idi.
- ✓ Tüm katılımcıların %22'si düşük, %38'i orta, %22'si yüksek gelir düzeylerine sahip olduklarını belirtti. 82 hastanın %5'i sigara kullanmakta idi. Gebeler arasında alkol tüketimi bulunmamakta idi.
- ✓ Tüm katılımcılar ortalama 2.30 ± 1,99 gravide ve 1.04 ± 1.36 paritede olup ortalama gebelik haftası 35,0 ± 1 idi.
- ✓ 82 gebenin 40 tanesi bu gebeliğini normal spontan vajinal yolla doğururken 42 gebe ise sezaryen ile doğumunu gerçekleştirmiş idi. 16 hastadan doğan bebekler doğum sonrası yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatışı gerek görüldü.
- ✓ Tek doz ve çift doz betametazon uygulanan hastaların yaş, boy, kilo, VKİ, sosyoekonomik düzey, sigara kullanımı, gravide ve parite sayıları, gebelik haftaları, önceki doğum şekilleri, yoğun bakıma yatışı verilip-verilmemesi, doğum ağırlığı, 1.dk APGAR ve 5.dk APGAR değerleri benzer idi.
- ✓ Tek doz betametazon uygulanan hastalarda çift doz betametazon uygulanan hastalara göre fetal umblikal arter sistol/diastol oranı, fetal pulmoner arter sistol/diastol oranı, fetal pulmoner arter pulsatilite indeksi ve fetal pulmoner arter rezistivite indeksi anlamlı derecede yüksek bulundu. Fetal pulmoner arter AT/ET oranı ise tek doz betametazon uygulanan hastalarda anlamlı derecede düşük bulundu.

Çalışmamızın güçlü yönleri literatürdeki tek doz betametazon ile çift doz betametazon uygulanan hastaların kıyaslandığı bilinen ilk çalışma olmasıdır. Zayıf

yönleri ise retrospektif bir çalışma olması ve hastanın ilaç uygulama öncesi doppler parametrelerinin bilinmemesidir.

Preterm doğum ciddi bir sağlık sorunudur ve öngörüldüğü andan itibaren tedavisi ivedilikle yapılması gerekir. Preterm eyleme sebep olacak durumların tespit edilmesi, hem preterm eylemin erken tanı alması ve tedaviye erken başlanması, hem de anne, yenidoğan, ev halkı ve halk sağlığının korunmasına yardımcı olacaktır. Fetus sağlığı açısından antenatal betametazon uygulanması preterm doğum düşünülen hastalar için önemlidir.

Çalışmamızdaki amacımız, preterm eylem nedeniyle yatışı yapılan hastalarda anne-fetüs-maliyet-etkinlik göz önüne alınarak betametazon için doğru ilaç dozunun ayarlanmasıdır. Çalışmamızdan çıkan sonuç ikinci betametazon dozunun fetal doppler değerlerini iyileştirdiğini ancak yenidoğanın iyilik halini etkilemediği şeklindedir. İlaç gereksiz uygulaması, maliyet ve olası yan etkiler düşünüldüğünde tek doz ve çift doz uygulamasının daha detaylı aydınlatılması için geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Fetal ana pulmoner arter doppler indeksleri gebelik süresince ölçülebilir ve bu yöntem, pulmoner dolaşımın değerlendirilmesi için güvenli ve tekrarlanabilir bir teknik olarak nitelendirilebilir. Çalışmamızda, betametazon uygulaması ile fetal pulmoner doppler değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunsa da gelecekteki çalışmalarda betametazonun fetal kan akım hızı dalgaları, doppler indeksleri ve neonatal sonuçlar üzerindeki etkilerini daha ayrıntılı bir şekilde değerlendirecek geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu tür çalışmalar, fetal pulmoner doppler incelemesinin klinik uygulamadaki kullanım alanlarını daha detaylı şekilde ortaya koyabilir.

7.KAYNAKLAR

1. Walani, Salimah R. "Global burden of preterm birth." *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 150.1 (2020): 31-33.

2. Vogel, Joshua P., et al. "The global epidemiology of preterm birth." *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 52 (2018): 3-12.

3. Committee on Obstetric Practice. "Committee Opinion No. 713: antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation." *Obstetrics and gynecology* 130.2 (2017): e102-e109.

4. American College of Obstetricians and Gynecologists. "Practice Bulletin No. 171: management of preterm labor." *Obstetrics and gynecology* 128.4 (2016): e155-e164.

5. Prediction and Prevention of Spontaneous Preterm Birth: ACOG Practice Bulletin, Number 234.American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics Obstet Gynecol. 2021;138(2): e65.

6. Blencowe, Hannah, et al. "Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births." *Reproductive health* 10 (2013): 1-14.

7. Engle, William A., et al. "“Late-preterm” infants: a population at risk." *Pediatrics* 120.6 (2007): 1390-1401.

8. Volpe, Joseph J. "Overview: perinatal and neonatal brain injury." *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews* 3.1 (1997): 1-2.

9. BAKANLIĞI, TC Sağlık. *TC Sağlık Bakanlığı sağlık istatistikleri yıllığı 2010*. TC Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Hıfzıssıhha Merkezi Müdürlüğü, 2011.

10. Murphy, Sherry L., et al. "Annual summary of vital statistics: 2013–2014." *Pediatrics* 139.6 (2017).

11. Liu, Li, et al. "Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals." *The Lancet* 388.10063 (2016): 3027-3035.

12. Ohuma, Eric O., et al. "National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis." *The Lancet* 402.10409 (2023): 1261-1271.

13. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Çocuk ve Ergen Sağlığı Dairesi Başkanlığı : Dünya Prematüre Günü [internet] 2023 Temmuz [cited 2023 July 5] Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/haberler-cocukergen/dunya-premature-gunu.html

14. Blencowe, Hannah, et al. "National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications." *The lancet* 379.9832 (2012): 2162-2172.

15. Koullali, B., et al. "Risk assessment and management to prevent preterm birth." *Seminars in fetal and neonatal medicine*. Vol. 21. No. 2. WB Saunders, 2016.

16. Fuchs, Florent, et al. "Effect of maternal age on the risk of preterm birth: A large cohort study." *PloS one* 13.1 (2018): e0191002.

17. Cobo, Teresa, Marian Kacerovsky, and Bo Jacobsson. "Risk factors for spontaneous preterm delivery." *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 150.1 (2020): 17-23.

18. Liu, Buyun, et al. "Association between maternal pre-pregnancy obesity and preterm birth according to maternal age and race or ethnicity: a population-based study." *The lancet Diabetes & endocrinology* 7.9 (2019): 707-714.

19. Crowley, P., et al. "Antenatal corticosteroids to accelerate fetal lung maturation for women at risk of preterm birth." *Protocol) Cochrane Database Syst Rev* 4 (2003).

20. Underner, M., et al. "Smoking cessation and pregnancy." *Gynecologie, Obstetrique, Fertilite & Senologie* 45.10 (2017): 552-557.

21. Holst, Daniela, and Yves Garnier. "Preterm birth and inflammation—the role of genetic polymorphisms." *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 141.1 (2008): 3-9.

22. Menon, Ramkumar, et al. "Analysis of association between maternal tumor necrosis factor-α promoter polymorphism (–308), tumor necrosis factor concentration, and preterm birth." *American journal of obstetrics and gynecology* 195.5 (2006): 1240-1248.

23. Moore, S., et al. "An investigation into the association among preterm birth, cytokine gene polymorphisms and periodontal disease." *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 111.2 (2004): 125-132.

24. Chan, Y. Y., et al. "Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies: a systematic review." *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 38.4 (2011): 371-382.

25. Cavoretto, P., et al. "Risk of spontaneous preterm birth in singleton pregnancies conceived after IVF/ICSI treatment: meta-analysis of cohort studies." *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 51.1 (2018): 43-53.

26. Premru-Srsen, Tanja, et al. "Preterm delivery risk in infertile women who conceived after reproductive surgery: natural conception versus IVF/ICSI." *Human Reproduction* 36.6 (2021): 1630-1639.

27. Stinson, Lisa F., and Matthew S. Payne. "Infection-mediated preterm birth: Bacterial origins and avenues for intervention." *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 59.6 (2019): 781-790.

28. Subtil, Damien, et al. "The role of bacterial vaginosis in preterm labor and preterm birth: a case-control study." *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 101.1 (2002): 41-46.

29. Okun, Nan, Karen A. Gronau, and Mary E. Hannah. "Antibiotics for bacterial vaginosis or Trichomonas vaginalis in pregnancy: a systematic review." *Obstetrics & Gynecology* 105.4 (2005): 857-868.

30. Klebanoff, M., and K. Searle. "The role of inflammation in preterm birth—focus on periodontitis." *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 113 (2006): 43-45.

31. Fuchs, F., and M-V. Senat. "Multiple gestations and preterm birth." *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. Vol. 21. No. 2. WB Saunders, 2016.

32. Hee, Lene. "Likelihood ratios for the prediction of preterm delivery with biomarkers." *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica* 90.11 (2011): 1189-1199.

33. Talati, Asha N., David N. Hackney, and Sam Mesiano. "Pathophysiology of preterm labor with intact membranes." *Seminars in perinatology*. Vol. 41. No. 7. WB Saunders, 2017.

34. Hardy, Daniel B., et al. "Progesterone receptor plays a major antiinflammatory role in human myometrial cells by antagonism of nuclear factor-κB activation of cyclooxygenase 2 expression." *Molecular endocrinology* 20.11 (2006): 2724-2733.

35. Tan, Huiqing, et al. "Progesterone receptor-A and-B have opposite effects on proinflammatory gene expression in human myometrial cells: implications for progesterone actions in human pregnancy and parturition." *The Journal of Clinical Endocrinology* 97.5 (2012): E719-E730.

36. Wei, Shu-Qin, William Fraser, and Zhong-Cheng Luo. "Inflammatory cytokines and spontaneous preterm birth in asymptomatic women: a systematic review." *Obstetrics & Gynecology* 116.2 Part 1 (2010): 393-401.

37. O'Sullivan, Crochan J., et al. "Thrombin and PAR1-activating peptide: effects on human uterine contractility in vitro." *American journal of obstetrics and gynecology* 190.4 (2004): 1098-1105.

38. Waldorf, Kristina M. Adams, et al. "Uterine overdistention induces preterm labor mediated by inflammation: observations in pregnant women and nonhuman primates." *American journal of obstetrics and gynecology* 213.6 (2015): 830-e1.

39. Sotiriadis, Alexandros, et al. "Transvaginal cervical length measurement for prediction of preterm birth in women with threatened preterm labor: a meta-analysis." *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 35.1 (2010): 54-64.

40. Iams, Jay D., et al. "The rate of cervical change and the phenotype of spontaneous preterm birth." *American journal of obstetrics and gynecology* 205.2 (2011): 130-e1.

41. Ramsey, Patrick S., and William W. Andrews. "Biochemical predictors of preterm labor: fetal fibronectin and salivary estriol." *Clinics in perinatology* 30.4 (2003): 701-733.

42. Owen, John, Jay DD Iams, and John C. Hauth. "Vaginal sonography and cervical incompetence." *American journal of obstetrics and gynecology* 188.2 (2003): 586-596.

43. Berghella, Vincenzo, et al. "Ultrasound assessment of the cervix." *Clinical obstetrics and gynecology* 46.4 (2003): 947-962.

44. Hernandez-Andrade, Edgar, et al. "Transabdominal evaluation of uterine cervical length during pregnancy fails to identify a substantial number of women with a short cervix." *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine* 25.9 (2012): 1682-1689.

45. Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee. "Progesterone and preterm birth prevention: translating clinical trials data into clinical practice." *American journal of obstetrics and gynecology* 206.5 (2012): 376-386.

46. To, M. S., et al. "Cervical length and funneling at 23 weeks of gestation in the prediction of spontaneous early preterm delivery." *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 18.3 (2001): 200-203.

47. Zlatnik, Frank J., et al. "Vaginal ultrasound as an adjunct to cervical digital examination in women at risk of early delivery." *Gynecologic and obstetric investigation* 51.1 (2001): 12-16.

48. Volumenie, Jean-Luc, et al. "Ultrasonographic cervical length measurement is not a better predictor of preterm delivery than digital examination in a population of patients with idiopathic preterm labor." *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 117.1 (2004): 33-37.

49. Heine, R. Phillip, et al. "Serial salivary estriol to detect an increased risk of preterm birth." *Obstetrics & Gynecology* 96.4 (2000): 490-497.

50. Hvilsom, Gitte B., et al. "C-reactive protein: a serological marker for preterm delivery?." *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica* 81.5 (2002): 424-424.

51. Marvin, Keith W., et al. "Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in cervicovaginal fluid of women presenting with preterm labor: predictive value for preterm delivery." *American Journal of Reproductive Immunology* 43.5 (2000): 264-271.

52. BOZDAĞ, Halenur, et al. "Akut faz reaktanı olarak ferritin ve erken doğum tehdidinde kullanımı." *Zeynep Kamil Tıp Bülteni* 34.1 (2003): 13-18.

53. Wang, Marvin L., et al. "Clinical outcomes of near-term infants." *Pediatrics* 114.2 (2004): 372-376.

54. Jain, Lucky, and Douglas C. Eaton. "Physiology of fetal lung fluid clearance and the effect of labor." *Seminars in perinatology*. Vol. 30. No. 1. WB Saunders, 2006.

55. Lee, JoonHo, et al. "Evidence to support that spontaneous preterm labor is adaptive in nature: neonatal RDS is more common in “indicated” than in “spontaneous” preterm birth." (2009): 53-58.

56. Wang, Jian, et al. "Analysis of neonatal respiratory distress syndrome among different gestational segments." *International journal of clinical and experimental medicine* 8.9 (2015): 16273.

57. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. "Perinatal management of pregnant women at the threshold of infant viability (the obstetric perspective) scientific impact paper no. 41." *UK: RCOG* (2014).

58. Lovrenski, Jovan. "Lung ultrasonography of pulmonary complications in preterm infants with respiratory distress syndrome." *Upsala Journal of Medical Sciences* 117.1 (2012): 10-17.

59. Sweet, David G., et al. "European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants-2013 update." *Neonatology* 103.4 (2013): 353-368.

60. Grappone, Lidia, and Francesco Messina. "Hyaline membrane disease or respiratory distress syndrome? A new approach for an old disease." *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine (JPNIM)* 3.2 (2014): e030263-e030263.

61. El, Hosam El-Deen Galal M., et al. "Lung ultrasonography in evaluation of neonatal respiratory distress syndrome." *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine* 46.2 (2015): 469-474.

62. Abman, Steven H., Eduardo Bancalari, and Alan Jobe. "The evolution of bronchopulmonary dysplasia after 50 years." *American journal of respiratory and critical care medicine* 195.4 (2017): 421-424.

63. Stoll, Barbara J., et al. "Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network." *Pediatrics* 126.3 (2010): 443-456.

64. Ambalavanan, Namasivayam, et al. "Predictors of death or bronchopulmonary dysplasia in preterm infants with respiratory failure." *Journal of perinatology* 28.6 (2008): 420-426.

65. Wilson-Costello, Deanne, et al. "Improved survival rates with increased neurodevelopmental disability for extremely low birth weight infants in the 1990s." *Pediatrics* 115.4 (2005): 997-1003.

66. Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. Pediatr Res. 2010;67(1):1-8.

67. Whitelaw, Andrew. "Intraventricular haemorrhage and posthaemorrhagic hydrocephalus: pathogenesis, prevention and future interventions." *Seminars in neonatology*. Vol. 6. No. 2. WB Saunders, 2001.

68. Patel, Ravi Mangal. "Short-and long-term outcomes for extremely preterm infants." *American journal of perinatology* (2016): 318-328.

69. Rich BS, Dolgin SE. Necrotizing Enterocolitis. Pediatr Rev. 2017;38(12):552-9.

70. Wynn, James L., et al. "Time for a neonatal–specific consensus definition for sepsis." *Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 15.6 (2014): 523..

71. Shane, Andi L., Pablo J. Sánchez, and Barbara J. Stoll. "Neonatal sepsis." *The lancet* 390.10104 (2017): 1770-1780.

72. Stoll, Barbara J., et al. "Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues." *Pediatrics* 127.5 (2011): 817-826.

73. Platt, M. J. "Outcomes in preterm infants." *Public health* 128.5 (2014): 399-403.

74. Mitra, Subhabrata, and Janet Rennie. "Neonatal jaundice: aetiology, diagnosis and treatment." *British Journal of Hospital Medicine* 78.12 (2017): 699-704.

75. Doyle, Lex W., et al. "Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus." *Cochrane database of systematic reviews* 1 (2009).

76. Roberts, Devender, et al. "Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth." *Cochrane database of systematic reviews* 3 (2017).

77. American College of Obstetricians and Gynecologists, and Society for Maternal-Fetal Medicine. "Obstetric care consensus No. 6: periviable birth." *Obstetrics and gynecology* 130.4 (2017): e187-e199.

78. Gyamfi-Bannerman, Cynthia, et al. "Antenatal betamethasone for women at risk for late preterm delivery." *New England Journal of Medicine* 374.14 (2016): 1311-1320.

79. Bruschettini, Matteo, et al. "Lowering the dose of antenatal steroids: the effects of a single course of betamethasone on somatic growth and brain cell proliferation in the rat." *American journal of obstetrics and gynecology* 194.5 (2006): 1341-1346.

80. Wapner, Ronald J., et al. "Long-term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids." *New England Journal of Medicine* 357.12 (2007): 1190-1198.

81. Cunningham, F. Gary, et al. *Williams obstetrics*. Vol. 7. New York: McGraw-Hill Medical, 2014 (akt. Bafalı- 2016) 42(11): 850

82. Wapner, Ronald J., et al. "Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids: evaluation of safety and efficacy." *American journal of obstetrics and gynecology* 195.3 (2006): 633-642.

83. Brookfield, Kathleen F., et al. "Antenatal corticosteroids for preterm premature rupture of membranes: single or repeat course?." *American journal of perinatology* (2014): 537-544.

84. Bonanno, Clarissa, and Ronald J. Wapner. "Antenatal corticosteroid treatment: what's happened since Drs Liggins and Howie?." *American journal of obstetrics and gynecology* 200.4 (2009): 448-457.

85. Costa, Simonetta, et al. "Efficacy of a single dose of antenatal corticosteroids on morbidity and mortality of preterm infants." *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 131.2 (2007): 154-157.

86. McGoldrick, Emma, et al. "Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 12 (2020).

87. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee Opinion Number 713. Antenatal corticosteroid therapy for fetal lung maturation. August 2017. Obstet Gynecol 2017;130(2):493–4.

88. National Institutes of Health Consensus Development Panel. "Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses—National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement, August 17–18, 2000." *Obstetrics & Gynecology* 98.1 (2001): 144-150.

89. Briceño-Pérez, Carlos, Eduardo Reyna-Villasmil, and Paulino Vigil-De-Gracia. "Antenatal corticosteroid therapy: Historical and scientific basis to improve preterm birth management." *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 234 (2019): 32-37.

90. Garite, Thomas J., et al. "Impact of a 'rescue course'of antenatal corticosteroids: a multicenter randomized placebo-controlled trial." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 200.3 (2009): 248-e1.

91. American College of Obstetricians and Gynecologists. Antenatal corticosteroid therapy for fetal lung maturation. Committee Opinion N 475. Obstet Gynecol 2011;117:422–4.

92. Roberts, D. "Royal college of obstetricians and gynecologists." *Antenatal corticosteroids to reduce neonatal morbidity and mortality. Greentop Guideline* 7 (2010).

93. Stutchfield, Peter, Rhiannon Whitaker, and Ian Russell. "Antenatal betamethasone and incidence of neonatal respiratory distress after elective caesarean section: pragmatic randomised trial." *Bmj* 331.7518 (2005): 662.

94. Ahmed, Magdy Refaat, Waleed Ali Sayed Ahmed, and Tamer Yahya Mohammed. "Antenatal steroids at 37 weeks, does it reduce neonatal respiratory morbidity? A randomized trial." *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 28.12 (2015): 1486-1490.

95. Nada, A. M., et al. "RETRACTED: Antenatal corticosteroid administration before elective caesarean section at term to prevent neonatal respiratory morbidity: a randomized controlled trial." *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 199 (2016): 88-91.

96. Sotiriadis, Alexandros, et al. "Corticosteroids for preventing neonatal respiratory morbidity after elective caesarean section at term." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 8 (2018).

97. Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee. "Implementation of the use of antenatal corticosteroids in the late preterm birth period in women at risk for preterm delivery." *Am J Obstet Gynecol* 215.2 (2016): B13-5.

98. Porto, Ana Maria Feitosa, et al. "Effectiveness of antenatal corticosteroids in reducing respiratory disorders in late preterm infants: randomised clinical trial." *Bmj* 342 (2011).

99. Ayoub, Dalia, et al. "Hemodynamic effects of high-frequency oscillatory ventilation in preterm neonates with respiratory distress syndrome." *Pediatric Pulmonology* 56.2 (2021): 424-432.

100. Abdelhamid, Mohamed Kamaleldin, et al. "Quantitative ultrasound texture analysis of fetal lung versus fetal pulmonary artery Doppler as a predictor of neonatal respiratory distress syndrome

(RDS)." *International Journal of Medical Imaging* 8.2 (2020): 23.

101. Poon, Chuen Y., et al. "Longitudinal evaluation of myocardial function in preterm infants with respiratory distress syndrome." *Echocardiography* 36.9 (2019): 1713-1726.

102. Köse, Semir, et al. "Sigara kullanan gebelerde obstetrik sonuçlara ilk üçay tarama döneminden bakış." *Kocaeli Tıp Dergisi* 8.1 (2019): 51-59.

103. Şeker, Fatma Dilek, Melike Aydoğdu, and Serap Annette Akgür. "Gebelerde sigara ve kafein kullanımının depresyon ve anksiyete düzeyleri ile ilişkisi." *Bağımlılık Dergisi* 20.1 (2019): 21-31.

104. Jaddoe, Vincent WV, et al. "Active and passive maternal smoking during pregnancy and the risks of low birthweight and preterm birth: the Generation R Study." *Paediatric and perinatal epidemiology* 22.2 (2008): 162-171.

105. 105.Liu, Buyun, et al. "Maternal cigarette smoking before and during pregnancy and the risk of preterm birth: A dose–response analysis of 25 million mother–infant pairs." *PLoS medicine* 17.8 (2020): e1003158.

106. Amjad, Sana, et al. "Social determinants of health and adverse maternal and birth outcomes in adolescent pregnancies: a systematic review and meta-analysis." *Paediatric and perinatal epidemiology* 33.1 (2019): 88-99.

107. Koullali, Bouchra, et al. "The association between parity and spontaneous preterm birth: a population based study." *BMC Pregnancy and Childbirth* 20 (2020): 1-8.

108. Khalifa, Yasmin Essameldin abdalla, et al. "Prenatal prediction of respiratory distress syndrome by multimodality approach using 3D lung ultrasound, lung-to-liver intensity ratio tissue histogram and pulmonary artery Doppler assessment of fetal lung maturity." *The British Journal of Radiology* 94.1128 (2021): 20210577.

109. Sawires, Happy K., et al. "Use of lung ultrasound in detection of complications of respiratory distress syndrome." *Ultrasound in Medicine & Biology* 41.9 (2015): 2319-2325.

110. Elwany, Elsnosy, et al. "Antenatal dexamethasone effect on Doppler blood flow velocity in women at risk for preterm birth: prospective case series." *African Health Sciences* 18.3 (2018): 596-600.

111. Mulder, E. J. H., R. De Heus, and G. H. A. Visser. "Antenatal corticosteroid therapy: short-term effects on fetal behaviour and haemodynamics." *Seminars in fetal and neonatal Medicine*. Vol. 14. No. 3. WB Saunders, 2009.

112. Korebrits, C., et al. "Antenatal glucocorticoid administration increases corticotrophin-releasing hormone in maternal plasma." *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 105.5 (1998): 556-561.

113. Schwab, Matthias, Turhan Coksaygan, and Peter W. Nathanielsz. "Betamethasone effects on ovine uterine and umbilical placental perfusion at the dose used to enhance fetal lung maturation." *American journal of obstetrics and gynecology* 194.2 (2006): 572-579.

114. Vafaei, Homeira, et al. "The impact of betamethasone on fetal pulmonary, umbilical and middle cerebral artery Doppler velocimetry and its relationship with neonatal respiratory distress syndrome." *BMC Pregnancy and Childbirth* 21.1 (2021): 1-10.

115. Güngör, Emre Sinan, et al. "Effect of betamethasone on fetal pulmonary and umbilical artery Doppler velocimetry and relationship with respiratory distress syndrome development." *Journal of Ultrasound in Medicine* 36.12 (2017): 2441-2445.

116. Ustunyurt, O. B., et al. "The effect of maternal betamethasone administration on Doppler flow velocity parameters of the fetal branch pulmonary artery." *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 34.6 (2014): 489-491.

117. Lindsley, William, et al. "Does corticosteroid therapy impact fetal pulmonary artery blood flow in women at risk for preterm birth?." *Medical ultrasonography* 17.3 (2015): 280-283.

118. Fuke, Shinji, et al. "Antenatal prediction of pulmonary hypoplasia by acceleration time/ejection time ratio of fetal pulmonary arteries by Doppler blood flow velocimetry." *American journal of obstetrics and gynecology* 188.1 (2003): 228-233.

119. Schenone, Mauro H., et al. "Predicting fetal lung maturity using the fetal pulmonary artery Doppler wave acceleration/ejection time ratio." *Fetal Diagnosis and Therapy* 36.3 (2014): 208-214.

120. Clifton, VICKI L., et al. "Corticotropin-releasing hormone-induced vasodilatation in the human fetal-placental circulation: involvement of the nitric oxide-cyclic guanosine 3', 5'-monophosphate-mediated pathway." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 80.10 (1995): 2888-2893.

121. Prsa, Milan, et al. "Reference ranges of blood flow in the major vessels of the normal human fetal circulation at term by phase-contrast magnetic resonance imaging." *Circulation: Cardiovascular Imaging* 7.4 (2014): 663-670.