

T.C.
KOCAEL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PREMATÜR ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜNDE
ANTENATAL KORTİKOSTEROİD KULLANIMININ
YENİ DOĞAN MORBİDİTESİ VE MORTALİTESİ
ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Pelin ALBAYRAK

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
UZMANLIK TEZİ

2012

**T.C.
KOCAEL ÜN VERS TES
TIP FAKÜLTES**

**PREMATÜR ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜNDE
ANTENATAL KORT KOSTERO D KULLANIMININ
YEN DO AN MORB D TES VE MORTAL TES
ÜZER NE ETK LER**

Dr. Pelin ALBAYRAK

**ÇOCUK SA LI I VE HASTALIKLARI
UZMANLIK TEZ**

Tez Danı manı: Doç. Dr. Gülcan TÜRKER

Ana Bilim Dalı Ba kanı: Prof. Dr. ükrü HATUN

Etik Kurul Onayı: 2011/57

2012

TE EKKÜR

Asistanlık e itimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandı ım Çocuk Sa lı ı ve Hastalıkları Anabilim Dalı kurucu üyesi ve Rektör Yard. Prof. Dr. Ay e Sevim Gökalp ve Anabilim Dalı Ba kanı Prof. Dr. ükrü Hatun ba ta olmak üzere klini imizin tüm ö retim üyelerine,

Asistanlık döneminde, tezimin hazırlanmasında yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen, kendisinden çok ey ö rendi im de erli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Gülcan Türker'e,

Asistanlı ım boyunca birlikte çalış ma olana ı buldu um tüm uzman doktorlara ve asistan arkadaş larıma,

Asistanlık hayatımı çekilir hale getiren, desteklerini esirgemeyen, anlamlarını bir cümleyle net ifade edemedi im, meslekta larım, dostlarım, Dr. Koray Kurt, Dr. Özlem Kayabey ve Dr. Fatma Demirba 'a

Her zaman güçlü ellerini, ellerimde hissetti im anneme

Her zaman ba ımı kaldırıp baktı ımda, aynı iradeyle ve güçle yanımda duran babama

Çocuklu umun yarısı, annemin di er yarısı ablama,

Hayatımda hep yan yana yürüyece imizden emin oldu um e ime

Sonsuz te ekkürler.

Dr. Pelin ALBAYRAK

Ç NDEK LER

SAYFA

TE EKKÜR.....	i
Ç NDEK LER D Z N	ii
KISALTMALAR D Z N	iv
TABLolar D Z N	vi
1.G R VE AMAÇ	1
2.GENELB LG LER	3
2.1. PRETERM DO UM NEDENLER	4
2.1.2. Preterm Erken Membran Ruptürü.....	5
2.1.2.1 Preterm Erken Membran Ruptürünün Tanımı	5
2.1.2.2. Preterm Erken Membran Ruptürü nsidansı	5
2.1.2.3. Preterm Erken Membran Ruptürünün Etyolojisi	6
2.1.2.3.1. Yangı	7
2.1.2.3.2. Prematür Erken Membran Ruptürüyle Koryoamniyonit li kisi	9
2.1.2.3.2.1 Koryoamniyonit Mekanizması ve Maternal –Fötal Sonuçlar	9
2.1.2.3.2.2 Koryoamniyonit ve Preterm	11
2.1.2.3.2.2.1 Koryoamniyonitin Yenido an Solunum Sistemi Üzerine Etkileri	11
2.1.2.3.2.2.2. Koryoamniyonitin Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkisi	14
2.1.2.3.2.2.3. Koryoamniyonit, Neonatal Sepsis ve Mortalite	16
2.1.2.4. Prematür Erken Membran Ruptür Tanısı	16
2.1.2.4.1. Nitrazin Ka ıdı	17
2.1.2.4.2. Fern Testi	17

2.1.2.5. Prematür Erken Membran	
Rüptüründe Maternal Tedavi	17
2.1.2.5.1. 24 Haftanın Altında	18
2.1.2.5.2. 24-31 Gebelik Haftasında	19
2.1.2.5.3. 32-33 Gebelik Haftasında	19
2.1.2.5.4. 34-36 Gebelik Haftasında	19
2.2. ANTENATAL KORTİKOSTEROID TEDAVİSİ	20
2.2.1. Glukokortikoidler	22
2.2.1.1. Glukokortikoidlerin	
Hücre içi Etki Mekanizması	22
2.2.1.2. Glukokortikoid Farmakokinetik Etkisi	22
2.2.1.3. Antenatal Kortikosteroidin	
Akciğer Üzerine Etkisi	23
2.2.1.3.1. Akciğer Gelişimi	23
2.2.1.3.2. Solunumun Balaması	24
2.2.1.4. Antenatal Kortikosteroidin	
Kardiyovasküler Etkileri	25
2.2.1.5. Antenatal Kortikosteroidin Endokrin Etkileri	26
2.2.1.6. Antenatal Kortikosteroidin Renal Etkileri	26
2.2.2. Antenatal Kortikosteroid Tedavisinde Seçim	27
2.2.2.1. Tek Kür Veya Çoklu Sayıda (Haftalık) Kür Tedavi Seçimleri	28
2.3. PREMATÜR ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜNDE	
MATERNAL ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ	29
2.3.1. Antibiyotik Kullanımı Sonrası Uzun Dönem Etkileri	31
3. GEREK VE YÖNTEM	32
4. STATİSTİKSEL ANALİZ	34
5. BULGULAR	36
6. TARTIŞMA	55
7. SONUÇLAR	69
8. ÖZET	71
9. NİGEL ZCE ÖZET	73
10. KAYNAKLAR	75

KISALTMALAR

PEMR: Prematür erken membran rüptürü

RDS : Respiratuar distres sendromu

BPD: Bronkopulmoner displazi

VK: ntraventriküler kanama

NEK: Nekrotizan enterekolit

ROP: Prematüritenin retinopatisi

PDA: Patent duktus arteriyozus

PVL: Periventriküler lökomalazi

CRP: C reaktif protein

TPN: Total parenteral nütrisyon

SP: Serebral palsi

EMR: Erken membran rüptürü

TEMR: Term erken membran rüptürü

TNF : Tümör nekrozis faktör

IL: nterlökin

TLRs : Toll benzeri reseptör(*toll like reseptor*)

FIRS: Fötal inflamatuvar cevap sendromu

USG: Ultrason

NIH: Ulusal Sa lık Enstitüsü (*National nstitutes of Healt*)

ACOG: Amerikan Obstetrisyen ve Jinekologlar Birli i (*The American Collage of Obstetricians and Gynecologists*)

SGA: Gebelik haftasına göre küçük do um a ırlık (*Small for gestational age*)

AGA: Gebelik haftasına uygun do um a ırlık (*Appropriate for gestational age*)

LGA: Gebelik haftasına göre büyük do um a ırlık (*Large for gestational age*)

Ig: mmunglobulin

mRNA: Mesajcı RNA

Na: Sodyum

ENaC: Amilorid-sensitif epitelyal Na kanalı

ACTH: Adrenokortikotropik hormon

ATP: Adenozin trifosfat
K: Potasyum
GFH: Glomeruler filtrasyon hızı
YE: drar yolu enfeksiyonu
TA: Tansiyon arteryel
BK: Beyaz küre
Hb: Hemoglobin
ANS: Absolü nütrofil sayısı
BOS: Beyin omurilik sıvısı
ABD: Amerika Birle ik Devletleri
SNAP-2: *Score for Neonatal Acute Physiology 2*
NSVY: Normal spontan vajinal yol
VF: n vitro fertilizasyon
U : n utero inseminasyon
UGG: ntrauterin geli me gerili i
TG PDA : Tedavi gerektiren PDA
E.Sepsis: Erken sepsis
G.Sepsis: Geç Sepsis
OR: Olasılık oranı (*odds ratio*)
C : Güven aralı 1 (*confidence interval*)
Ort: Ortalama
Std: Standart sapma
MV: Mekanik ventialtör
Surf: Surfaktan
V: Ventilasyon
R: De er Aralı 1
AKB : Amniyotik Kavitenin Bakteriyel nvazyonu

TABLULAR

SAYFA

Tablo 1 :PEMR için muhtemel mekanizmalar	6
Tablo 2: PEMR ile ili kili ko ullar	7
Tablo 3: Fötal matürasyon amaçlı antenatal kortikosteroid kullanımına ili kin NIH konsensus raporu	21
Tablo 4: BPD sınıflaması	33
Tablo 5: PEMR'li ve PEMR'siz annelerin karakteristik özellikleri -1	37
Tablo 6: PEMR'li ve PEMR'siz annelerin karakteristik özellikleri -2	38
Tablo 7: PEMR'li ve PEMR'siz anne bebeklerinin karakteristik özellikleri	39
Tablo 8: PEMR ve steroidin preterm solunum morbiditesi üzerine etkileri	41
Tablo 9: PEMR ve steroidin preterm sepsis üzerine etkileri	42
Tablo 10: PEMR ve steroidin preterm morbidite ve mortalitesi üzerine etkileri	43
Tablo 11: PEMR ve steroidin preterm morbiditesi üzerine etkileri	45
Tablo 12: Antenatal kortikosteroid alan PEMR'li ve PEMR'siz annelerin karakteristik özellikleri -1	47
Tablo 13: Antenatal kortikosteroid alan PEMR'li ve PEMR'siz annelerin karakteristik özellikleri -2	48
Tablo 14: Antenatal kortikosteroid alanlarda PEMR'nin solunum morbiditesi üzerine etkileri	49
Tablo 15: Antenatal kortikosteroid alanlarda PEMR'nin sepsis üzerine etkileri	50
Tablo 16: Antenatal steroid tedavisi alanlarda PEMR'nin preterm morbidite ve mortalitesi üzerine etkileri	51
Tablo 17: Antenatal steroid tedavisi alanlarda PEMR'nin preterm morbiditesi üzerine etkilerikleri	52
Tablo 18: Annedeki enfeksiyonun BPD üzerine etkisi	53
Tablo 19: EMR süresinin BPD geli imi üzerine etkisi	54

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yenidoğanların %12'si preterm doğarken preterm doğum, yenidoğan mortalitesi ve morbiditesinin yaklaşık %80'nini kapsamaktadır.(1)

Preterm doğum etyolojisinde birçok neden olmakla birlikte preterm doğumların %50'sinde neden spontan preterm eylemken, %30 -40'ından preterm erken membran rüptürü (PEMR) sorumlu tutulmaktadır.

Spontan erken doğumların nedenleri arasında ise yangı (uterus içi veya uterus dışı), çok sayıda gebelik, plasenta dekolmanı, hormonal bozukluklar ve diğer faktörler yer almakla birlikte büyük oranda nedeni bilinmemektedir (2)

Ancak spontan erken doğumların nedeni içinde de yer alan uterus içi yangı, preterm doğumların %40'ına etkilidir. Yapılan çalışmalarında gebelik ile ilgili dokular veya diğer dokulardaki enfeksiyonun uyarıcı enflamasyonun, preterm doğumların önemli bir kısmından sorumlu olduğu görülmüştür. (3)

Tüm doğumların %3'ü, preterm doğumların üçte biri PEMR'le komplike olurken, PEMR yüksek neonatal mortalite ve morbiditeye neden olan gebelik komplikasyonlarına yol açmaktadır (4).

PEMR'e bağlı neonatal komplikasyonlar PEMR'ün ve doğumun gerçekleştirdiği gebelik haftasıyla ilişkilidir. Oluşan komplikasyonlar çoğunlukla prematüritenin sorunlarıyla ilişkilidir. Bu sorunlar iddetli solunumsal yetmezlik hastalığı (RDS), intraventriküler kanama (VK), nekrotizan enterokolit (NEK), prematüritenin retinopatisi (ROP), patent duktus artriyozis (PDA) ve sepsistir. Uzun dönem komplikasyonlar ise serebral palsi (SP), iktiz ve görme problemleri, öğrenme güçlüğü ve davranış bozukluğudur (5).

Aynı zamanda PEMR etyolojisinde önemli role sahip olan koriyodesidual yangı ve enflamasyon durumunda ise, olmayanalara göre daha fazla sepsis olmak üzere diğer komplikasyonlarda artışı görülmüştür.

1974 yılında Liggins ve Howie yaptıkları klinik çalışmalarla, 34 gebelik haftasından önce doğan prematüre bebeklerde antenatal betametazonun RDS görülme sıklığında azalma olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışma sonrasında 20 yıl boyunca yapılan çalışmalarla benzer sonuçlar elde edilmiş olsa da yan etkilerden çekinilmesi

nedeniyle günlük tedaviye geçilememiştir. Ancak 1994 yılında Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün (NIH) yayınladığı konsensusla rutin olarak fetal tedavide kullanılması kabul edilmiştir (6).

Tüm bu gelişmelerle birkaç yıl içinde 34 gebelik haftasının altında doğum yapan kadınların antenatal steroid tedavisi verilme oranı %70-%90'a ulaşılmıştır (7).

Yapılan çalışmalara rağmen, özellikle PEMR etyolojisinde bulunan koriyodesidual yangı nedeniyle, PEMR'li olgularda kortikosteroid kullanımının preterm doğum riski olanlarda koriyoamniyonit insidansını ve bununla ilişkili olarak kistik periventriküler lökomalazi (PVL) ve SP olasılığını artırabileceği ilgili endişeler duyulmaktadır (8).

PEMR'nde klinik olarak koriyoamniyonit yoksa NIH'nin yayınladığı klavuza göre 30-32 gebelik haftasından önce yüksek VK riski nedeniyle antenatal steroid kullanımı önerilmektedir. Ancak histolojik koriyoamniyonit varlığında, klinik gidat sessiz kalıp subklinik davranarak tanı koymada yetersiz kalılabilmektedir. Aynı zamanda antenatal veya postnatal inflamasyona mı, değilse yoksa antenatal steroidin varlığında mı, yada steroid verilmediği için mi prematürel komplikasyonları görülüyor. Bu yüzden halen PEMR olan olgularda antenatal steroid kullanımı ile ilgili bir konsensus yoktur ve tartışmalar devam etmektedir.

Bu nedenle çalışmamızda PEMR ve antenatal steroidin birlikte veya ayrı ayrı preterm mortalite ve morbiditesi üzerine olan etkisi araştırılmıştır.

2.GENEL B LG LER

Preterm Eylem, kiloya bakılmaksızın son adet tarihi kesin olarak bilinen bir gebenin son adetinin ilk gününden itibaren 20.-37. gebelik haftalar arasında eyleme girmesi, servikal silinme ve açıklıkta eylem süresince de i iklik olması halidir.

Preterm do um ise preterm eylemi takiben do umun gerçekleşmesi dir.

Pretermelerde gruplandırma gebelik haftalarına ve do um a ırlıklarına göre yapılmaktadır (9).

Do um a ırlı na göre sınıflamada;

do um a ırlı ı 2500 gramın altında olan bebekler dü ük do um a ırlı ı

do um a ırlı ı 1500 gramın altında olan bebekler çok dü ük do um a ırlı ı

do um a ırlı ı 1000 gramın altında olan bebekler ise a ırı dü ük do um a ırlı ı olarak isimlendirilir.

do um a ırlı ı 750 gramın altında olan bebeklerse ayrı bir grup olarak ele alınmaktadır (10).

Gebelik haftasına göre sınıflandırma

Çok ileri derecede preterm: 24 hafta ile 31 hafta arasında do anlar

leri derecede preterm: 32 hafta ile 34 hafta arasında do anlar

Geç preterm: 34 ile 37 hafta arasında do anlar

Yenido an bebekler *uterus içi büyüme özelliklerine göre* 3 gruba ayrılır (11).

Gebelik haftasına göre do um a ırlı ı küçük bebekler (SGA, Small for gestational age): Do um a ırlı ı gebelik haftasına uygun a ırlı ın (-2) standart deviasyon veya Lubchenco e risine göre 10. persantilin altında olması.

Gebelik haftasına uygun do um a ırlıklı bebekler (AGA, Appropriate for gestational age):

Do um a ırlı ının gebelik haftasına göre olması gereken ortalama a ırlı ın Lubchenco e risine göre 10. -90. persantiller arasında olması.

Gebelik Haftasına göre do um a ırlı ı büyük bebekler (LGA, Large for gestational age): Do um a ırlı ı Lubchenco e risine göre 90. persantilin üzerinde olması veya 4000 gr'ın üzerinde olmasıdır

1990 yılında ABD’de preterm do um oranı %10,6 iken 2005 yılında bu oran %12,7’ lere çıktı ı görülmü tür. Bu artı n nedeni birincil olarak 34-36 gestasyon haftası arası do um sıklı ında artı a ba lanmı olsa da 34 haftanın altında do um sıklı ında da artı bildirilmektedir.

Bebek mortalitesi gestasyonel hafta ile ters ili ki göstermekte olup, 32 haftanın altında do umlarda belirgin artı ı gösterilmi tir (12).

2.1. PRETERM DO UM NEDENLER

Preterm do um nedenleri dört ana ba lık altında toplandı ında

- (1) Anneye veya fötüsa ait endikasyonlar nedeniyle do um indikasyonu ile gerçekte en do um veya bebe in do um eyleminden önce sezeryan ile do urtulması
- (2) Membran rüptürü olmaksızın spontan açıklanamayan preterm do um eylemi
- (3) Prematüre erken membran rüptürü
- (4) kızlar veya daha yüksek sayıdaki ço ul do umlar

Preterm do umların % 50’sinde neden spontan preterm eylemken %30 -40’dan PEMR sorumlu tutulmaktadır.

Anneye veya fötüsa ait nedenler arasında preeklampsi, fötal distres, uterus içi geli me gerili i, plasenta dekolmanı, kronik hipertansiyon, plasenta previa, açıklanamayan kanama, diyabet, kronik hastalıklar ve konjenital malformasyonlardır.

Spontan preterm eylem nedenleriyse ço ul gebelik, uterus içi yangı, kanama, plasenta infarktları, prematür servikal açılma, servikal yetersizlik, uterus fundus anomalileri, fötal anomalilerdir (13).

Yakla ık olarak preterm do umların %40’ı uterus içi yangıyla ili kilidir (11).

Yangının preterm do umda neden mi yoksa sonuç mu oldu u net anla ılamamaktadır. Ancak fetoplasental yapıların ya da di er dokuların yangısına ba lı geli en yangı ve enflamasyonun preterm do umla ili kili oldu u yapılan çalı malar sonucunda net olarak bilinmektedir (12).

Romero ve ark. yaptığı çalışmada erken doğum riski olan ancak doğumu gerçeyle meylenlerde yada preterm doğumlarda, term doğumlara göre amniyotik sıvıda daha yüksek oranda mikrobiyal invazyon ve sitokin olduğu görülmüştür (14).

Yapılan çeşitli hayvan deneylerinde mikropların yada mikrobiyal ürünlerin hamile hayvanlara verilmesiyle preterm doğumun gerçeyle ilişkisi gösterilmiştir (15-17).

Ayrıca uterus dışı maternal yangılardan pyelonefrit, pnömoni, periodontal hastalıkların preterm doğumla ilişkili olduğu görülmüştür (18-20).

Gomez ve ark. yaptığı çalışmada ise subklinik uterus içi yangının preterm doğum ve eylemle ilişkili olduğu görülürken, bazı çalışmalarda 2. trimestirdeki amniyon içi yangının erken doğuma yol açtığı gösterilmiştir (21-22).

2.1.2. PRETERM ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜ (PEMR)

2.1.2.1 Preterm erken membran rüptürünün tanımı

Erken membran rüptürü (EMR), doğum gerçeyle meden en azından 1 saat öncesinde amniyotik membranın yırtılması ve amniyotik sıvının akmasıdır. Böylece fötüs ve dış ortam arasındaki bariyer yıkılmış olur. Gebelik haftasına göre sınıflandırma yapılmaktadır.

1.Term erken membran rüptürü –TEMR 37 haftadan sonra gerçeyle ir

2.Preterm erken membran rüptürü -PEMR 37 haftadan önce gerçeyle ir (23).

Membran yırtılması ve doğumun başlaması arasında geçen bir süre vardır. Bu süre ortalama 0-12 saat arasında değişmekte olup, gebelik haftası küçüldükçe bu süre uzamaktadır. Termde, EMR sonrası 24 saat içinde %90 oranında doğum başlarken, 28-34 gebelik haftasında ilk 24 saat içinde %50 olup, 24-26 gebelik haftalarında ilk bir hafta içinde doğum %50 oranında olmaktadır (24-25).

2.1.2.2. Preterm erken membran rüptürü insidansı

Daha çok EMR termde olmak üzere tüm gebeliklerin % 5-10'unda gözlenir (26-27).

Preterm doğumların % 20-40'ında gözlenir. PEMR tüm gebeliklerin ise %3-5'inde meydana gelmektedir (28).

Midtrimester EMR ise tüm gebeliklerin %0,6-0,7'sinde gözlenir. PEMR, prematür doğumların en önemli nedenidir (29).

2.1.2.3. Preterm erken membran rüptürünün etyolojisi

PEMR etyolojisi multifaktöryel olup, çok sayıda kadın de i ik etyolojik ve ili kili faktörleri birlikte ta ımaktadır. Ço u faktör membran gerilmesi veya parçalanması, yerel inflamasyon veya asendan yangıya neden olarak PEMR riskini artırmakla birlikte birçok olguda neden bulunamamaktadır. PEMR'nün en önemli risk faktörü bir önceki gebelikte PEMR ile komplike olması veya erken doğum olarak belirlenmiştir (28).

Tablo 1 :PEMR için muhtemel mekanizmalar (28,30)

Koriyodesidual yangı
Kollajen yıkımı
Membran kollajen içeri inde azalma
Lokalize membran defektleri
Membran gerilmesi
Programlanmış amniyotik hücre ölümü

Tablo 2: PEMR ile ili kili ko ullar

Amniyosentez ²⁸
Servikal serklaj ²⁸
Servikal yetmezlik ³¹
Kronik plasenta dekolman ³²
Sigara kullanımı ^{28,30}
Laser servikal konizasyon ³³
Dü ük sosyoekonomik düzey ^{28,30}
Bir önceki gebelikte erken do um tehdidi ^{28,30,34}
Bir önceki gebelikte erken do um ^{28,30,34}
Bir önceki gebelikte EMR ^{28,30,34}
Seksüel geçi li yangılar ^{28,30,35}
Uterin/amniyos gerilimi ^{28,30,35}
Gebelikte vajinal kanama ^{28,30}
Gebelikte çalı ma ^{28,31}

2.1.2.3.1. Yangı

PEMR'ün etyolojisinde, özellikle erken gebelik haftalarında en önemli mekanizmanın koryodesidual yangı ve enflamasyon oldu u dü ünülmektedir (36).

Grup B streptokok, Neisseria gonorrhoea, Bacteroides fragilis, Trichomonas vaginalis, Chlamidia trachomatis ve Mycoplasma üzerinde durulan mikroorganizmalardır (37-39).

Di-Giulo ve ark. PEMR'lü olgulardan alınmı amniyotik sıvı örneklerinin %34'ünde polimikrobial invazyon saptamı lardır. Çok sayıda patojen mikrop saptanırken en önemlileri : Bacteroides sp., Fusobacteria sp., Staphylococcus sp., Streptococcus sp., Enterococcus, Actinomyces sp., Mobiluncus mulieris, Peptostreptococcus sp., and Candida sp.'dir. Aynı zamanda polimeraz zincir tepkimesi yöntemiyle birçok etken bulunurken, kültüre göre, polimeraz zincir tepkimesi yöntemiyle daha fazla mikroorganizma saptanmı tır. Bununla birlikte sadece kültürde saptanabilen mikroorganizmalar da vardır (40).

Yalnız bu tür çalı malar yorumlanmasında bazı sorunları da barındırmaktadır. Kültür veya polimeraz zincir tepkimesi yöntemiyle bulunan mikroorganizmaların PEMR'e neden oldu u ya da rüptür sonrası amniyon sıvısının vajinal kontaminasyon sonrası mı geli ti i net de ildir (41).

En sık suçlanan organizma grup B streptokok olup, Reagan ve ark. yaptıkları çalı ma sonucunda toplumda membran rüptürü insidansı %8,1 iken, grup B streptokok ile kolonize grupta bu oran %15,3 olarak saptanmı tır. Thomsen ve ark. tarafından yapılan çalı mada idrar kültürlerinde grup B streptokok saptanan gebelerin bir bölümüne plasebo, bir bölümüne ise penisilin profilaksisi verilmi , sonuçta penisilin profilaksisi verilen grupta membran rüptürü insidansının daha dü ük oldu u görülmü tür (42-43).

Jackson ve ark'nın yaptı ı çalı mada term ve geç pretermelerde PEMR ve koriyoamniyonitli annelerden do an bebeklerde grup B streptokok yangısının daha yüksek oranda bulmu lardır (44).

McGregor yaptı ı çalı mada Chlamidia yangılarında enfekte hücrelerden tümör nekroz faktör (TNF)-alfa ve interlökin (IL)-1, IL-2 ve interferon salgısının arttı ını, bunun preterm do um ve membran rüptürü ile ba lantılı oldu unu göstermi tir (45).

Ba ka bir çalı mada Minkoff ve ark. Trichomonas vaginalis ve bacteroides su ları ile kolonizasyonun membran rüptürü olan kadınlarda daha yüksek oranda bulmu lardır (46).

Grup B streptokoklar, Stafilokokus aureus, Trikomonas vaginalis gibi bazı mikroorganizmalar ve bakteriyel vaginoza yol açan bazı mikroorganizmalar, proteaz salgılayarak kollajeni parçalayabilirler (47-48).

Bu proteazlar, hücre yüzey proteinleri ve kollajen gibi konakçıya ait proteinleri parçalayarak ve kollajen çapraz ba larını kırarak membran rüptürüne e ilim yaratırlar. Ayrıca proteazlar ekzojen kaynaklı (yangı yapan mikroorganizmalar) oldu u gibi, endojen kaynaklı da (mekonyum, amniyon sıvısı veya maternal doku) olabilirler. Proteazların da membranları zayıflatarak EMR'ne neden oldu u dü ülmektedir (49).

Bir di er çalı mada EMR'lü ve membranları sa lam olan olgularda kord kanından bakılan immünglobulin (Ig) A ve IgM seviyeleri kar ıla tırılmı , EMR'lü olgularda immünglobulinler, rüptürden sonra ilk 12 saat içinde veya rüptürü izleyen 72 saat

içinde pik yaptı ı gözlenmi tir. mmünglobulinlerin ilk 12 saat içinde pik yapması rüptürden önce yangı varlı ını göstermektedir (47-48).

Tüm bu bilgiler bakteriyel yangı ve buna sekonder olarak olu an inflamatuvar yanıtın EMR patogenezinde rol oynadı ını dü ündürmektedir.

2.1.2.3.2. Prematür erken membran rüptürüyle koriyoamniyonit ili kisi

Fötal-maternal dokuların (koryodesidual alan) veya fötal kaynaklı koriyoamniyotik membran, amniyotik sıvı veya umbilikal kordun uterus içi yangısı koriyoamniyonit olarak adlandırılmaktadır (50)..

Tüm gebeliklerde %2-4 gözlenirken, % 40-70 oranında prematür do umlarda mevcuttur.

Koriyoamniyonit tanısı klinik ve histolojik olarak konulabilir.

Koriyoamniyonitin tanı kriterleri yerel veya sistemik yangı semptomlarıdır. Ate e (38° C) en az birinin e lik etmesi; karın a rısı, uterus hassasiyeti, pis kokulu vajinal akıntı, maternal ta ikardi (dakikada 100'den fazla KTA), fötal ta ikardi (dakikada 160'den fazla KTA), maternal beyaz kan hücresinde artı (mm³' de 15000 ve üzeri olması) durumunda klinik koriyoamniyonit tanısı konulabilmektedir (51-52)

Histolojik olarak nötrofil infiltrasyonunda artı , nekroz geli mesi, amniyon bazal membran kalınla ması ve koriyonik mikroabselerinin görülmesiyle koriyoamniyonit tanısı konur. Ancak bu tanı yönteminde tanı do um sonrası olabilmektedir (53).

Koriyoamniyonitin risk faktörleri arasında en önemlisi PEMR'dür. Term de koriyoamniyonitin en önemli risk faktörü, uzamı do um eylemi, membran rüptürü ve ço ul gebeliktir (54).

2.1.2.3.2.1 Koriyoamniyonit mekanizması ve maternal –fötal sonuçlar

Koriyoamniyonit mekanizması, enfeksiyöz organizmanın koriyoamniyon ve/veya plasentanın umbilikal korduna invaze olmasıyla ba lar. En sık geli me ekli alt genital sistemden (serviks, vajen) retrograd veya asendan ekildedir (52-55).

Enfeksiyöz organizmanın koriyoamniyona invazyonuyla birlikte maternal ve fötal immun cevap olu ur. Fötal ve maternal kompartmanlardan yayılan proinflamatuvar ve inhibitör kemokin ve sitokin salınımı olur. Bu inflamatuvar cevap klinik koriyoamniyonit olu masına ya da prostaglandin salınımıyla birlikte servikal

olgunla maya, membranların hasarına ve term veya preterm do uma neden olmaktadır (56).

Annede, 2-3 kat artan oranda sezeryan do uma, 2-4 kat artan oranda endomyometrite, yara iltahabına, pelvik abseye, bakteriyemiye ve postpartum hemorajiye neden olmaktadır (57-61).

Sonuçta septik ok, dissemine damar içi koagülasyona, erik respiratuar distres sendromuna ve anne ölümüne yol açabilmektedir (62).

Yangıya fütal dönemde maruziyet, fütal ölüme, neonatal sepsise ve çok sayıda postanatal di er komplikasyonlara neden olmaktadır. Yangıya fütal dönemde olunan yanıt, fütal inflammatuar yanıt sendromuna (Fetal Inflammatory Response Syndrome FIRS)- neden olarak ba ka komplikasyonların da kötülemesine yol açmaktadır (63-64-65)

10 11.12.

Mikroorganizma, toll benzeri reseptörler (TLRs) ve di er tanıyıcı reseptörler tarafından tanımlandığında immün sistem aktive olur ve NF-kB gibi transkripsiyon faktörleri tarafından kontrol edilen proinflammatuar yola ı aktive eder. Bu yolla, sitokinler IL-1, TNF-alfa, kemokinler (IL-8), prostaglandinler, proteazlar ve di er enzimleri aktive eder. Aynı zamanda kompleman sistemi veya trombin kaskadı ile de aktive olmaktadır (66-67-68-69)

Sistemik inflammatuar yanıt sendromunun fütal komponenti olan FIRS, , fütal immün yanıtın aktivasyonu ile karakterizedir. İlk olarak FIRS, Gotsch ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kord kanında IL-6 artışıyla tanımlanmıştır. Bu çalışmada bu durumun neonatal kötü sonuçlar ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bununla birlikte FIRS için di er kan belirteçleri de başlıca proinflammatuar sitokinler olan IL-1 beta ve TNF-alfa olarak saptanmıştır ve FIRS'ın histopatolojik komponentlerinin de funnisit ve korionik vaskülit olduğu görülmüştür (63-64-65).

2.1.2.3.2.2 Koriyoamniyonit ve preterm

Çok sayıda merkezin dahil olduğu bir çalışmada 28 gebelik haftasından önce doğan 1200 preterm bebek tanımlanmış ve spontan erken preterm doğumla, histolojik olarak saptanan plasental ve umbilikal kord damar inflamasyonunun birlikte olduğu görülmüştür. Aynı zamanda preterm doğumun plasental mikrobiyal kolonizasyonla birlikteliği saptanmıştır (70-71).

Mikrobiyolojik sonuçlara bakıldığında da her dört preterm doğumdan birinde doğumun nedenin uterus içi bakteriyel yangı olduğu görülmüştür (72).

Preterm doğum yapmış kadınlardan alınan amniyotik sıvı veya plasental doku örneklerinin kültürlerinde, mikroorganizma saptanma oranı, gebelik haftasıyla ters orantılıdır. Yirmi üç gebelik haftasının altında olan doğumlarda ise kolonizasyon oranı %79 olarak belirtilmiştir (73-74).

Dükk gebelik haftasında doğum yapımlarda amniyotik sıvılarda saptanan inflamatuvar sitokinlerin, erken doğumla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu bilgi de uterus içi yangının, yerel sitokin yapım yoluyla preterm doğumu uyardığını göstermektedir (75-76).

Başka bir çalışmada intraamniyotik IL-6 yoğunluğunun, pozitif amniyotik sıvı kültürüne göre preterm doğumun daha iyi bir belirteci olduğu gösterilmiştir. Ancak buradan uterus içi inflamasyonun, çoğunlukla yangı olmadan ortaya çıktığı düşünülmemelidir. Çünkü kültürlerin, ureaplasma gibi patojenleri saptamadaki gücü, polimeraz zincir tepkimesi gibi yeni tekniklerle karşılaştırıldığında daha düşüktür (77).

Bu bilgiler ışığında klinik, histolojik, mikrobiyolojik veya biyokimyasal olarak tanı konmuş koriyoamniyonit spontan preterm doğum için en önemli risk faktörüdür (78). Bundan dolayı preterm doğumu yeniden anlarda koriyoamniyonit yüksek mortalite ve morbidite riski taşımaktadır (50).

2.1.2.3.2.2.1 Koriyoamniyonitin yeniden an solunum sistemi üzerine etkileri

Antenatal infeksiyon/inflamasyon ve neonatal solunumsal sonuçlar arasındaki ilişkiyle ilgili son 20 yıldır çok sayıda çalışma yapılmıştır.

Watterberg ve ark. yaptıkları çalışmada sonucunda uterus içi inflamasyona maruz kalan preterm bebeklerde RDS riskinde azalmayla birlikte bronkopulmoner dizplazi (BPD) riskinde artış olduğu gösterilmiştir. Özellikle çalışmaya katılan bebekler steroid almadığı için RDS riskindeki azalmanın antenatal kortikosteroidlerle sağlanmadığı da gösterilmiştir (79-80).

Antenatal kortikosteroidin kullanımıyla birlikte yapılmış olan iki farklı çalışmada RDS hızında düşükle birlikte BPD insidansının etkilenmemesi sonucu, Watterberg ve ark.'nın yaptığı çalışmayla örtülmektedir (81-85).

Kortikosteroidlerin kullanımının yaygınlaşması, yapılan çok sayıda çalışmada histolojik koriyoamniyonitli anneden doğan bebeklerde RDS hızında düşümlerle birlikte BPD insidansında düşümler olmaması sonucunu açıklamaktadır (86-87-88-89).

1990'ların sonlarına doğru amniyotik sıvıda artan proinflatuar sitokinlerle birlikte BPD gelişiminde ileri olduğu gösterilmiştir. Amniyotik sıvıda artan sitokinlerin, fetal aspirasyonu sonucu yerel akciğer inflamasyonuna neden olduğu ve bunun da akciğerlerin barotrauma ve oksijen toksisitesine yatkınlığını artırdığını düşündürmektedir.

İlk olarak fetal inflamasyona maruziyetle akciğerlerin gelişimi, Bry ve ark. fetal tavşanlara intraamniyotik IL-1 enjekte edildikten sonra gösterilmiştir (90).

Benzer sonuç fetal koyunlara endotoksin enjekte edildikten sonra da saptanmıştır (80).

Akciğer gelişimine neden olan olaylar (surfaktan, kompliyans ve gaz değişimi artışı ve akciğer mezeneğinde incelmeye), akut akciğer hasarından (inflatuar hücrelerde artış, proinflatuar hücreler ve ödem) sonra hızlandırılmıştır (91).

Bu maturasyondaki artış maternal steroid tedavisiyle görülenden daha fazladır. Bu maturasyon intraamniyotik sıvıdaki endotoksinin, fetal akciğer sıvısına karışarak fetal akciğer epitelyumunu direkt etkilemesiyle gerçekleştiği gibi, proinflatuar sitokin IL-1 ve ureaplasma urealyticumun uyarmasıyla da olabilmektedir (92-94).

Inflamasyon ileri akciğer gelişiminin, fetal kortizolu artırmadan gerçekleşmesi bu maturasyon cevabının basamaklarının, kortizolden ayrı olduğu ilidir (80).

Başka bir çalışmada 32 gebelik haftası ve altında doğanlarda amniyotik sıvıda matriks metaloproteinaz-8 ve intramniyotik lökosit sayısı bakılmıştır. RDS gelişmeden BPD gelişimlerinde, RDS geliştikten sonra BPD gelişimlere göre matriks metaloproteinaz-8 ve intramniyotik lökosit sayısı daha fazla saptanmıştır. Bu veriler, bu hastalarda intraamniyotik inflamasyonun solunumsal hastalık paterni ile farklı açılardan ileri olduğu göstermektedir. Koriyoamniyonite maruz kalmı ve ölü doğan fetüslerin akciğerlerinde, nötrofil infiltrasyonu, proinflatuar sitokin artışıyla birlikte hava yolu epitelyum hücrelerinde apoptozin olduğu gösterilmiştir (95,96).

Yapılan ba ka bir çalı mada 34 gebelik haftasının altında do mu larda kord kanında IL-6 seviyesinin, intraamniyotik IL-6 seviyesine göre BPD için daha fazla prediktif de er oldu u gösterilmi tir (97).

Bu bilgi, FIRS'in, yerel intraamniyotik yangıya göre daha fazla BPD riskine neden oldu unu göstermektedir. FIRS'in histolojik kompenenti olan umblikal kord vaskülit/funusitin BPD'yle ili kili oldu unu gösteren çalı malar, bu bilgiyi desteklemektedir (98-99).

Yapılan çok sayıdaki çalı malarda klinik koryoamniyonit, prematür do anlarda RDS riski için ba ımsız bir faktörken (100), histolojik koryoamniyonit, RDS insidansını azaltmada bir etken oldu u gösterilmi tir. Bu bilgi, hayvan modellerinde gösterilmi olan akci er geli iminde prenatal inflamasyonun maturasyon üzerindeki etkileriyle ili kilidir (86,88,101-103).

Hayvan modellerinde fötal inflamasyonla uyarılan akci er maturasyonu, akci erin geli iminde yapısal bozulmayla belirgin olarak ili kilidir (104).

Been ve ark.'nın yaptı ı çalı mada, 32 gebelik haftasının altında do an 301 bebek çalı maya dahil edilmi tir. Histolojik koriyoamniyonitin, trakea içine verilen surfaktana yanıtı bozarak mekanik ventilatörde kalı süresini uzattı ı gösterilmi tir. Bu etkinin özellikle histolojik fötal infalamatuar yanıtı olanlarda belirgin olması önemlidir. Surfaktan ile tedavi edilen grupta, BPD geli imi FIRS geli mi lere, sistemik inflamasyon geli memi lere göre daha fazladır.(105)

Bu bilgiler, koriyoamniyonitin, BPD geli iminde mekanik ventilatörün etkileriyle sinerjistik davrandı mını göstermektedir. (106) Hatta koriyoamniyonit sebebiyle gerçekte en preterm do um sonrası geli en RDS ile di er sebeplere ba lı geli en pretem do um sonrası geli en RDS'nin birbirinden ayrılabilirce i varsayımını yapmaya olanak tanımaktadır.

Yeni bilgiler ı ı nda histolojik koriyoamniyonit, akci erlerde maturasyonu uyararak RDS riskinde azalmaya neden olmaktadır. Ancak bu maturasyon uyarısı, postnatal akci er yaralanması için zemin hazırlamaktadır. Hasarlanma sonucu alveol olu umunda ve vasküler geli imde inhibisyonu gerçekte ir. Böylece BPD olu umuna zemin hazırlamaktadır (89).

2.1.2.3.2.2.2. Koriyoamniyonitin santral sinir sistemi üzerine etkisi

Çocukluk ça ında fiziksel kısıtlamaya yol açan önemli hastalıklardan biri olan SP, ilerleyici olmayan motor ve postür bozuklu udur.(107)

Çok sayıda preterm bebekte görülen SP'nin, kistik PVL ile ili kili oldu u açıktır. Yangı ve enflamasyon sonrası olu an PVL ve sonrasında geli en SP riskiyle ilgili yapılan epidemiyolojik çalı malarda de i ken sonuçlar elde edilmi tir. Amniyotik sıvıda ve kord kanında artan sitokin de erleri, FIRS'ı göstermekte ve term/pretermelerde SP ili kili oldu u belirtilmektedir. (108-112).

Bununla birlikte bir ba ka çalı mada 32. gebelik haftasından önce do mu bebeklerde, neonatal kan sitokin seviyelerinin sadece kistik PVL'yi destekledi i görülürken, SP'nin geli imini öngörmemi tir.(113)

Yapılan iki farklı çalı amada ise hem klinik hem de histolojik koriyoamniyonitin SP riskinde artı la ili kili oldu u gösterilmi tir (114,115).

Yenido an bakımıyla ilgili ilerlemelerle birlikte kraniyal ultrason (USG) ile tanı alan kistik PVL insidansında çok ileri derecede pretermelerde azaldı ı görülmü tür. Ayrıca manyetik rezonans incelemenin ortaya çıkmasıyla birlikte nörogeli imsel sorunu olan bebeklerde, beyin hasarlanmasıyla en fazla ili kide olan patolojinin, non kistik diffuz veya fokal ak madde hastalı ı oldu u görülmü tür.

Inder ve ark. yaptı ı çalı mada prematür yenido anlarda, perinatal yangı veya do umda ispatlanmı neonatal yangı varlı ı, ak madde anormalliklerini öngördü ünü belirtmi tir (116).

Chau ve ark. erken neonatal yangı ve hipotansiyonun, koriyoamniyonite göre ak madde hastalı ı olu turma riskinin fazla oldu unu saptamı tir. Aynızamanda Lee ve ark. koriyoamniyonitin, hayatın ilk gününde inotropik tedaviye gerek duyulacak kadar hipotansiyon geli me riskini artırdı ını göstermi tir (117,118).

Bu bilgiler koriyomaniyonitin, prematür bebekleri, ak madde hastalı ına ve bununla ili kili nörogeli imsel bozuklu a duyarlı hale getirdi i fikrini desteklemektedir.

Duggan ve ark. kord kanında yüksek saptanarak FIRS varlı ını gösteren proinflamatuvar sitokinlerin, prematür bebeklerde manyetik rezonans incelemede erken saptanan serebral lezyonların veya ak madde hastalı ınının belirteci oldu unu göstermi tir. Ancak Kaukola ve ark. ak madde hastalı ıyla yada 2 ya ına kadar olu an nörogeli imsel bozukluk ile ili kisini gösterememi lerdir (119,120).

Leviton ve ark. yaptı ı çok ileri derecede pretermlerin dahil oldu u bir çalı mada, prenatal enflamasyon ile, SP ve ak madde hastalı ı geli mesi arasından çok güclü epidemiyolojik kanıt saptamı tır. Bu alı mada histolojik koryoamniyonitin, USG ile saptanan ventrikülomegali ve buna e lik eden diparetik SP'nin belirteci oldu u gösterilmi tir (121).

Çok sayıda insan ve hayvan modelli çalı mada fotal enflamasyona maruz kalmanın santral sinir sisteminde uzamı nöroinflamatuvar bir yanıtı neden oldu unu göstermi tir (122).

Bu olu an nöroinflamatuvar yanıt beyin geli iminde yapısal ve fonksiyonel bozulmalara neden olmaktadır. Ayrıca fotal/neonatal beyin geli imindeki bozulmalar, kistik PVL ve ak madde hastalı ı patogenezinde de önemli rol oynamaktadır (123).

Prematür bebeklerin postmortem yapılan beyin dokusu incelemelerinde PVL bulgusu olanlarda, olmayanlara göre daha yüksek oranda TNF-alfa, IL-1 beta ve IL-6 düzeyi oldu u görölmü tür. Özellikle klinik yangı bulguları ve PVL olan bebeklerde bu proinflamatuvar sitokin artı ının daha belirgin oldu u görölmü tür. Bu proinflamatuvar sitokin artı ıda, kan dola ımıyla yayılmak yerine beyinde yerel sentezlenmektedir (124,125).

Ellison ve ark. yaptı ı çalı mada ak madde hastalı ı olan prematüre bebeklerde beyin omurilik sıvılarında (BOS) daha yüksek oranda proinflamatuvar sitokinler saptanırken, ara tırma sırasında sitokin seviyesinde plazma ve BOS arasında korelasyon görölmemi tir (126).

Hayvan modellerinde, FIRS'in miyenilazayon a amasında ve beyin geli im döneminde kan beyin bariyerini bozdu u gösterilmi tir (127-129).

Yerel ve sistemik sitokinler beyin damarlarındaki ince ba lantıların yapısını bozarak proteinlerin geçirgenli ini artırarak oligodendrosit öncüllere zarar vermektedir. Bu bilgilerle fotal inflamasyonun ak madde hasarıyla ili kili oldu u dü ünölmektedir (130).

Ayrıca sistemik inflamasyonla aktive olmu koagölasyon faktörleri serebral ak madde hastalı ında rol oynamaktadır. Artan koagölasyon faktörleri, tromboza e ilim yaratarak kan damarlarında tıkanmaya, bu da serebral iskemiyeye yol açmaktadır. Bunların sonucunda da inflamasyon artmaktadır (131).

Sonuç olarak bu bilgiler ışığında fetal yanıtı veya yanıtı olmayan koriyoamniyonit ile kistik PVL ve SP arasında ilişki vardır. Serebral ak madde ile koriyoamniyonit ilişkisini de kuvvetle desteklemektedir.

2.1.2.3.2.2.3. Koriyoamniyonit, neonatal sepsis ve mortalite

Yapılan birçok çalışmada histolojik koriyoamniyonit, preterm bebeklerde kültürle kanıtlanan ya da klinik üphe edilen sepsis insidansında artışa yol açtığı gösterilmiştir. Bu çalışmaların hiçbirinde histolojik koriyoamniyonitin neonatal mortaliteyle ilişkisi gösterilememiştir (86,103,132)

Lau ve ark. yaptığı çalışmada preterm ve termelerde histolojik koriyoamniyonitin postnatal yangı ve mortalite insidansında artışa yol açtığı gösterilmiştir (98).

Soraisham ve ark. yaptığı çok merkezli çalışmada ise klinik koriyoamniyonitin pretermelerde neonatal sepsisi artırdığı ancak neonatal ölümle ilişkisi olmadığını göstermiştir (133).

Bu bilgilerle, koriyoamniyonitin neonatal sepsis riskini artırdığı görülmektedir.

2.1.2.4. Prematür erken membran rüptür tanısı

EMR tanısı klinik öykü, fizik muayene ve laboratuvar bilgileriyle birlikte konur.

Hastanın verdiği öykü ile %90 doğrulukla tanı koymak mümkündür (134).

Erken membran rüptüründen üphenilen olgular steril spekulum ile muayene edilmelidir. Aseptik koşullarda kuru bir spekulumla yapılan muayenede vajina arka forniksinde sıvı biriktiği görülür. Ancak EMR 24 saatten önce oluşmuş ise vagina sadece ıslaktır (135).

Serviksin digital muayenesi, PEMR tanısı kesinleştikten sonra yapılmalıdır. Doğum 24 saat içinde planlanıyorsa yapılabilir. Tek bir digital muayenenin bile, amniyonit ve neonatal yangıyı artırdığı bildirilmiştir (47).

Ultrasonografi, EMR hastaları da erlendirilmesinde faydalı olabilmektedir. Amniyotik sıvı indeksinde azalma veya yokluk durumunda üpheli EMR öyküsü veriyorsa kanıt olabilir ancak kesin tanı koydurmaz. Ultrasonografi sonuçları diğer testlerle birlikte de erlendirilmelidir (136).

Her zaman EMR tanısı kolay olmayabilir. Bu nedenle birçok test geli mi tir. Tanı koymada birçok testten bahsedilse de nitrazine kâ it testi ve amniotik sıvıda ferning testi en önemlilerindendir (134).

2.1.2.4.1. Nitrazin ka ıdı

Nitrazin ka ıdı, dinitrophenylazonaphtoldisulfnat ile muamele edilmi bir pH indikatörüdür. Pozitif olgulardaki karakteristik mavi renk pH 6,4-6,8 aralı nda ortaya çıkmaktadır. Nitrazine testi kontaminasyondan daha çok etkilenir. Bakteriyel vajinozis, servisit, semen, alkalı idrar, kan, sabun, antiseptik solüsyon yanlı pozitif sonuç verebilir (137-139).

2.1.2.4.2. Fern Testi

Arka forniksten alınan amniyotik sıvı lam üzerinde 10 dakikada kurumaya bırakılır. 10. dakika sonunda mikroskopta incelendi inde kristalle meye ba lı e relti otunu andıran yapılar gözlenir ve ‘ferning ‘ testi olarak adlandırılır. Test PEMR olgularında pozitifken, membranlar yırtık olmadı nda test negatiftir. Servikal mukus varlı nda yanlı pozitif sonuç verebilir, mekonyum bula ı testin güvenilirli ini etkilemez (139).

Di er tanı testleri belirsiz kaldı nda amniotik sıvıda fötal fibronektin, “insülin-like growth faktör binding protein -1”, beta human koriyonik gonadotropin, alfa fetoprotein ve di amino-oksidad ölçümleri gibi testler tanıda fayda sa layabilir (136).

2.1.2.5. Prematür erken membran rüptüründe maternal tedavi

Tedavi planının çizilmesinde gebelik haftası, anne veya bebekte yangı bulgularının ve /veya uterus içi stres bulgularının varlı ı büyük önem ta ır.

Anne ve fötüs açısından kritik olan gebelik ya ıdır.

Koruyucu tedavi gebelik haftasını uzatarak gestasyonel ya ili kili morbiditeyi azaltırken, PEMR’ne ba lı geli ebilecek kord prolapsusu, plasenta dekolmanı, perinatal yangı, fötal distress gibi durumlarda anne ve fötüsü birlikte de erlendirilerek karar vermek gerekmektedir.

Do um önleyici ajanlar koruyucu PEMR tedavisinde de erlendirilmi olup kısıtlı ölçüde de erli bulunmu tur (136).

Christien ve ark. çalı masında ritodrin, 28-36 gebelik haftasındaki PEMR'lü olgularda plasebo ile kar ıla tırılmı ve klinik açıdan (PEMR sonrası 24 saat gebelik süresi, APGAR skoru, do um a ırlı ı ve RDS) fark saptanmamı tır (140)

Levy ve Warsof 25-34 gebelik haftasındaki PEMR'lü olgularda ritodrin alanlarla tokoliz almayanları kar ıla tırımı . Neonatal sonuçlar ve gebelik süresinde uzamayla ilgili farklılık saptanmamı tır (141).

How ve ark. 24-34 gebelik haftasındaki PEMR'lü hastalarda tokoliz almayanlarla, magnezyum sulfat alanları kar ıla tırımı ve perinatal bulgular açısından fark saptamamı tır (142)

Tokolitik ajanlar PEMR'lü kadınlarda gebelik süresini artırma ihtimali olmakla birlikte bu uzamanın perinatal sonuçlara bir fayda sa ladı ıyla ilgili net bilgi yoktur.

Bu bilgiler ı ında ve antenatal kortikosteroid kullanımının faydalarıyla birlikte 32 gebelik haftasının altında olan olgularda 48 saat kortikosteroid etkinli ini kazanmak için tokoliz önerilmektedir (136).

Ancak klinik a ıkar veya subklinik amniyotik sıvı yangısında, plasenta dekolmanında, fötal distres durumunda ya da anne/fötüs için kontrendikasyon olu turacak durumlarda kullanılmamalıdır (136).

2.1.2.5.1. 24 haftanın altında

Bu gruptaki hastaların yönetiminde çok sayıda çeli kiler bulunmaktadır. Acil do um ölümcül olmakla birlikte sa kalım durumunda ciddi morbiditeye de neden olabilecek riskler ta ımaktadır.

Aynı zamanda takip edildi inde yüksek riskte perinatal yangı, fötal akci er restriksiyonu ve pulmoner hipoplazi görölmektedir (143).

Fötal restriksiyon anomalileri, potter sendromunda göröldü ü gibi, persiste eden oligohidroamniyos ve anhidroamniyosda görölmektedir.

Bu durumda net rehber bulunmamakla birlikte, maternal ve neonatal riskler açısından de erlendirilip ona göre karar vermek do ru olacaktır (136).

2.1.2.5.2. 24-31 gebelik haftasında

Fötal durumu de erlendiren, ölçümleri iyi olan, ilerlemi eylemi bulunmayan, plasenta dekolmanı, klinik veya subklinik amniotik sıvı yangı olmayan PEMR'lü olgularda koruyucu tedaviyle takip edilip yatak istirahati ile birlikte kortikosteroid ve antibiyotik tedavisi verilebilir (136).

2.1.2.5.3. 32-33 gebelik haftasında

Mümkünse amniyosentez ile alınan örnekten akci er maturasyonunu ve yangıyı gösteren testler yapılmalıdır.

Aynı zamanda vajinal sıvıdan alınan örnekten de fötal akci er gelişimini gösteren testler yapılabilir. (142,143)

E er bu testler sonucu, akci er maturasyonunu pozitif olarak gösterirse do um gerçekleşebilir. E er sıvı alınamazsa ya da test sonuçları negatif gelirse, hasta antenatal kortikosteroid ve antibiyotikle konservatif tedaviyle takip edilebilir.

E er test sonuçlarıyla amniotik sıvı yangıyı gösterirse do um geni kapsamlı antibiyotik tedavisiyle birlikte olmalıdır.

34 gebelik haftasına kadar do umu bekletmek anlamsızsa da sınırlı kanıtlarla 32 gebelik haftasından sonra koruyucu tedaviyle takip edilebilece ini belirten yayınlar bulunmaktadır (136).

2.1.2.5.4. 34-36 gebelik haftasında

Naef ve ark'nın 34-36 gebelik haftasında gerçekte en membran rüptürlüleriyle yapılan de erlendirme sonucunda, do um için bekletilen gebelerde daha fazla koriyoamniyonit ve daha uzun süre hastanede kalı oldu u görülmü tür (144).

34 gebelik haftasından sonra olu an PEMR'nde gebeli i uzatmaya yönelik yapılan tedavi yönetimlerinde koriyoamniyonitin, neonatal yangıların ve yatı ların uzadı ı görülmektedir. Bu nedenle acil do um önerilmektedir (136).

2.2.ANTENATAL KORT KOSTERO D TEDAV S

1960'ların sonlarına do ru, Graham Liggins koyun modellerinde do umu ba latan faktörlerle ilgili çalı ma yaparken hipotezi, fötusun muhtemelen steroid hormon olan, maddeler üreterek do umu ba latması üzerine kuruluydu. Postmortem analizlerde, kortikosteroide maruz kalan koyunlarda en erken ya am sınırı gebelik haftasında beklenenden daha olgun akci er yapısına sahip oldu unu fark etti (145).

1972'de Liggins ve Howie yayınladıkları makalede antenatal betametazon tedavisi almı yenido anların akci er fonksiyonlarının geli ti i gösterildi (146).Bu çalı mada 2 doz 12 mg betametazon 24 saat arayla uygulanmı ve RDS'nin %15,6'dan %10'a dü tü ü gösterilmi tir. Bundan sonra yapılan çalı malarda ilk saptanan bulguları destekler nitelikte bulgular saptandı ve belirgin olarak preterm bebeklerde mortaliteyi %11,6'dan %6'ya dü ürdü ü gösterildi (147)

1990 yılında Crowley ve ark. bir meta-analiz yayımlayarak, bu tedavinin belirgin olarak RDS riskini %50 azaltmasıyla birlikte, VK ve NEK, neonatal mortaliteyi azalttı ı gösterilmi tir (148). Bu bulgulara ra men kortikosteroidin potensiyel etkilerinden korkulması nedeniyle rutin tedaviye geçilememi tir.

Bu ihtilaf nedeniyle 1994 yılında NIH antenatal kortikosteroid etkisi ve güvenilirli i üzerine fikir birli i sa ladı.(6) Amerikan Obstetrisyen ve Jinekologlar Birli i (ACOG), NIH'ın yayınladı ı bildiriye onayladı (149). Sonrasında antenatal kortikosteroid kullanımını hızlı bir ekilde arttı (7).

TABLO 3: Fötal matürasyon amaçlı antenatal kortikosteroid kullanımına ili kin NIH konsensus raporu

- Preterm do um riski ta ıyan fötüslerde antenatal kortikosteroid uygulmasının yararları, potansiyel risklerine göre daha fazladır. Bu yararların arasında RDS riskinde azalmanın yanı sıra mortalite ve VK'da azalma mevcuttur.
- Preterm do um riski ta ıyan 24-34 gebelik haftaları arasındaki tüm fötüsler antenatal kortikosteroid tedavisi için adaydır.
- Tokoliz tedavisi ba lanan tüm olgularda antenatal kortikosteroid tedavisi dü ünülmelidir.
- Tedavide 12 mg betametazon I.M. 24 saat arayla iki kez veya 6 mgr deksametazon I.M. 6 saat arayla 4 kez verilebilir. Tedavi ba langıcından 24 saat sonra yararlı etkiler ortaya çıkar ve en az 7-14 gün devam eder.
- Tedavi ba langıcından itibaren ilk 24 saat içerisinde dahi neonatal mortalite, RDS ve VK anlamlı olarak azaldı ndan, do umun hemen gerçekleşmece i durumlarda antenatal kortikosteroid tedavisi uygulanmalıdır.
- 30-32 gebelik haftasının öncesinde PEMR durumunda klinik koriyoamniyonit yoksa, bu erken haftalarda VK riski yüksek oldu undan antenatal kortikosteroidler önerilmektedir.
- Komplikasyonlu gebelerde 34. haftadan önce do um olasılı ı varsa, annede yan etkiler yaratmayacaksa ve do um hemen gerçekleşmecekse kortikosteroidler önerilmektedir.

Temelde Crowley'nin metaanaliz sonuçlarına dayanan NIH konsensus raporuna göre daha ileri ara tırmalara gerek duyulsa da koriyoamniyonitin ekarte edildi i erken membran rüptürü, preeklampsi ve ço ul gebelik olgularında da antenatal steroid uygulaması önerilmektedir (6).

Glukokortikoidler RDS insdansını azaltmanın yanında prematüritenin di er komplikasyonları olan VK, PVL, ROP, NEK ve PDA insidanslarını azaltmaktadır (6-150).

2.2.1. Glukokortikoidler

Endojen kortikosteroid, normal f3tal akci er geli imi için gerekli etkenlerden biridir. Bu bilgi yapılan hayvan deneyleriyle desteklenmektedir.

Hayvan modellerinde, geç gebelik haftalarında akci er geli iminin aktif fazında resept3rlere ba lanmamı kortikosteroidin arttı ı g3sterilmi tir. Benzer ekilde homozigot glukokortikoid resept3r3 devre dı ı bırakılan farelerde zayıf akci er geli imi oldu u g3r3lm3 t3r (151).

Aynı ekilde, f3t3sta adrenal fonksiyon bozuklu u oldu unda, akci er geli imi sekteye u ramaktadır (152).

Verilen antenatal kortikosteroid de, endojen 3retilen kortikosteroid etkisini hızlandır ve g3lendirir.

2.2.1.1. Glukokortikoidlerin h3cre içi etki mekanizması

Kortikosteroid hormonlar hedef h3crelerde h3cre membranlarını a ıp sitoplazma ve çekirdek içinde kendilerine 3zg3 resept3rleriyle birle irler.

Glukokortikoid resept3r3 sitoplazmik bir proteindir ve serbestken glukokortikoide b3y3k afinite g3sterip belirli ısı ok proteinlerine (heat shock protein,HSP70 ve HSP 90) ve imm3nofilinlere ba lıdır. Glukokortikoid, resept3r3ne ba lanınca, ısı ok proteinleri ve imm3nofilinler ayrılır.

Bu kompleks, h3cre nukleusuna ilerler ve DNA'ya ba lanarak spesifik protein sentezinie neden olur (153).

Antenatal kortikosteroidin fizyolojik etkileri h3cre içi kortikosteroid resept3r ve/veya kortikosteroid uyarısıyla gerçekle en h3creler arası parakrin etkiyle olmaktadır (154).

Kortikosteroid resept3rleri, transkripsiyon fakt3r3 gibi davranıp mesajcı RNA (mRNA) sentezini artırmaktadır. Hormonal aktivasyonla, resept3r nukleusa transloke oldu unda hedef gen ekspresyonu de i ir. Antenatal kortikosteroid tedavisinin ilk bir saatinde gen ekspresyonunda artı g3r3l3r, 24 saat içinde mRNA maksimuma ula ır, 48 saat içinde protein yapımı artar (155).

2.2.1.2. Glukokortikoid farmakokinetik etkisi

Hidro kortizon (kortizol) ve kortizon gibi glukokortikoidler antiinflamatuvar etki yanında belirgin mineralokortikoid etki gösterir. Bu nedenle tedavide kullanılmak üzere mineralokortikoid etkinli i olmayan glukokortikoidler sentez edilmi tir (156).

Bu maddelerin, hidro kortizondan yapıca önemli farkları vardır. Bazıları 6-alfa veya 9-alfa pozisyonunda flor ya da klor içerirken, bazıları 16-alfa ve 16-beta pozisyonunda metil grubu içerir. Bu yapısal de i iklikler mineralokortikoid etkinin azalarak glukokortikoid etkinin artmasını sa lar (157).

Antenatal kullanılan kortikosteroidlerin 2 çe it formu vardır. Betametazon (celestone) 24 saat arayla, 2 doz 12 mg/doz ekinde, deksametazon 12 saat arayla 4 doz 6 mg/doz ekinde 34 gebelik haftasının altında do um riski olan gebelerde kullanılır (6).

Her iki ajan, stereo-izomerler olup sadece C-16 metil grubunun betametazonda beta, deksametazonda alfa pozisyonunda olması ekliyle ayrılırlar. Her ikisi de plasentayı kendi aktif formlarıyla geçerler. Biyolojik aktiviteleri de birbirine yakın olup zayıf immun baskılayıcı aktiviteye sahipken, mineralokortikoid aktiveleri yoktur. Betametazon, deksametazona göre daha uzun yarılanma ömrüne sahiptir ve betametazonun glukokortikoid reseptörüne affinitesi daha yüksektir (158).

2.2.1.3. Antenatal kortikosteroidin akci er üzerine etkisi

Antenatal kortikosteroid tedavinin etkinli i birçok organ üzerine olsa da en iyi anlaşılmı etki mekanizması akci erler üzerine olanıdır. Bu etkiyi anlamak için de akci er geli imini iyi anlamak gerekmektedir.

2.2.1.3.1. Akci er geli imi

Gebeli in ilk 6 haftasında olan embriyonik fazla ba lamaktadır. Bu evrede akci er tomurcuklanması ve bronkopulmoner bölümleri olu maktadır. Neonatal akci er geli imi için temel olan difragma bu evrede olu maktadır (158).

7-16 hafta arasında psödoglandüler evre ba lamaktadır. Gebeli in 7. haftasında trakea, segmental ve subsegmental bron lar meydana gelir, 16. haftanın sonunda tüm bron ial bölünmeler tamamlanır. Respiratuvar epitelyum, erken pnömosit ve siliar epitelyume de i ir (158).

16-26 gebelik haftasında olu an kanaliküler fazda havayolu dallanması tamamlanır. intertisyel doku azalırken kapiller büyüme artar. Bu fazın sonunda tip1 ve tip 2 pnömosit alveolde görülebilir (158). Tip 1 pnömositler alveolar duvar yapısında bulunup, gaz de i iminden sorumlu olan hücrelerdir (159). Tip 2 pnömositlerin, hava-sıvı ara yüzeyinde yüzey gerilimini azaltan ve ekspiriyum sonu kollapsını engelleyen surfaktan sentezine ba lamasıyla solunum yapılabilir hale gelir (158).

26. haftadan sonra ba layan ve terme kadar devam eden sakküler fazda intertisyel doku azalır, hava yüzey duvarı incelir. Bu incelme gelecekteki gaz de i imini daha etkili hale getirir. Tip 2 pnömositlerin proliferasyonu ve surfaktan yapımı bu evrede artar (158)

Alveolar faz gebeli in sonlanmasıyla ba lar ve do um sonrası da devam eder (158).

2.2.1.3.2 Solunumun ba laması

Hava solunumun etkili olarak ba layabilmesi için 3 anahtar mekanizma gerçekleşmelidir.

Alveol inspirasyon ve ekspirasyon boyunca hava giri çıkı nı sa layacak ekilde açık kalmalıdır. Bu da gebelikte tip 2 pnömositler tarafından yapılmaya ba lanan ve terme kadar süren surfaktan sayesinde olmaktadır (160-163).

Fötal akci er sıvısı, alveolar aralıktan çekilmelidir. Bu da geç gebelik haftalarında olmaya ba lamaktadır (33,47,134,135).

Fötüsda, klorid sekresyonu baskındır ve aktif transport vasıtasıyla su akci er lümenine sekrete edilmektedir. Bu da normal geli im için gerekli olan akci er sıvısının olu masına neden olur (33,47,134,135).

Gebeli in geç evrelerinde akci er epitelinde aktif klor sekresyonu, aktif sodyum (Na) ve su emilimine döner ve bu da do umda akci er sıvı emilimini sa lar. Bu kanalın adı amilorid-sensitif epitelyal Na kanalıdır ve ENaCs olarak adlandırılır. Bu kanalla Na, alevolar epitel hücresinden pasif hareketle geçer, sonrasında aktif Na transport kanalıyla hücre içine geçer (164). Termde ENaCs yapımı için artan mRNA sentetiziyle, ENaCs düzeyi pik yapar ve akci er sıvı absorpsiyonu için hazır hale gelir (153,165).

Do umla birlikte tüm kardiyak debinin akci erlerden geçmesine izin verecek ölçüde pulmoner damar basıncının dü mesi gerekmektedir. Bu olay do um sonrası solunumun ba lamasıyla gerçekleşmektedir.

Kortikosteroidin biyokimyasal en iyi anlaşılmı etkisi tip 2 pnömositler üzerindedir. Fosfolipid sentezi için gerekli enzimleri indükleyerek tüm surfaktan çe itlerini A,B,C, ve D'yi artırır (153).

En az bilinen konulardan biri de kortikosteroidin, postnatal akci er fonksiyonlarına olan katkısıdır. Bu etkilerin arasında, termde alveolar epitelde pik yapan ENaC'nin, postnatal akci er sıvı emiliminden sorumludur (166).

Jain ve Eaton, kortikosteroidler alveolar akci er epitelinde bulunan sodyum sensitif kanalların sentezini artırdığını, bu kanalların parçalanmasını yavaşlattığını, bu kanalların aktivasyonunu uyardığını saptamışlardır (167).

İnsan ve hayvan üzerinde yapılan en iyi ve güncel verilere bakıldığında, antenatal kortikosteroidin sıvı emiliminde, akci er sıvısının kan damarlarına resorpsiyonunda etkili olduğu saptanmıştır (165,168,169).

Aynı zamanda antenatal kortikosteroid akci er yapısının gelişmesini uyarır. Bunu alveolar hacmin genişlemesi, alveol ile kan damarları arasındaki boşluğun genişlemesiyle ve alveolar duvarın incelmelerini sağlayarak yapar. Bu değişiklikler gaz değişimini ve solunumun gerçekleşmesini sağlar (153).

Normal salınlı bir beta adrenarjik sistem akci er gelişimi ve yenidoğanda akci er uyumu için gereklidir. Surfaktan salınımı ve alveolar sıvı emilimi beta adrenarjik sistem tarafından uyarılmaktadır (170).

Pulmoner beta adrenarjik reseptör artışı gebelik boyunca, endojen kortikosteroid artımıyla paralellik gösterir. Hayvan modellerinde kortikosteroid verilmesi, fetal pulmoner beta reseptörlerinde artışa, reseptörlere steroidin yüksek duyarlılıkla reseptörlere bağlanmasını arttırdığını göstermiştir (171).

2.2.1.4. Antenatal kortikosteroidin kardiyovasküler etkileri

Kortikosteroidlerin, hipertansif yapıcı etkileri olabileceği bilindiği için antenatal kortikosteroid tedavisi alan bebeklerin postnatal 24. saate kadar ortalama kan basıncı takibi yapılmı ve alınmı gruba göre daha yüksek seyrettiği görülmüştür. Bu yüksek ortalamanın, bebeklerde vazopressör ve hacim genişletici ajan kullanma

ihtiyacının daha az olmasına neden olarak VK gelişiminden bebeği korumaktadır (172).

LeFlore ve ark. ise çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerle yaptıkları çalışmada, yamanın ilk 72 saatinde kan basıncında anlamlı değişikliklere neden olmadığını gösterilmiştir (173).

Kortikosteroidlerin kardiyovasküler sistem üzerine uzun dönem etkilerine bakıldığında, Doyle ve ark. 1500 gr ve altında doğan pretermeleri 14 yaşında tekrar değerlendirildiklerinde, steroid almamış kontrol gruba göre kan basınçlarının daha yüksek olduğu görülürken, hipertansif deşerlerde olmadığını görmüş tür (174).

Ek olarak antenatal kortikosteroid kullanımının yenidoğan bebeklerde PDA'yı kapatacığı etkisi olduğu bilinmektedir. (5)

2.2.1.5. Antenatal kortikosteroidin endokrin etkileri

Antenatal uygulanan kortikosteroid tedavisi, adrenokortikotropik hormon (ACTH) üretimi üzerindeki negatif geri bildirim nedeniyle hem maternal hem de fetal ACTH ve bazal kortizol salınımında baskılanmaya neden olmaktadır. Ancak bu baskılanma 2-7 gün sürdükten sonra normale dönmektedir (175).

Uzun süreli antenatal kortikosteroid kullanımıyla fetal ve antenatal baskılanma daha belirginken 7 haftalık steroid kullanımıyla neonatal cushing sendromu olan olgu bildirilmiştir (176).

Ancak yenidoğan bebeklerde ACTH ve kortizol baskılanması gösterilmiş olsa da tek kür antenatal kortikosteroid kullanımıyla surrenal yetmezliğe neden olduğuyla ilgili çalışmada yoktur (177).

2.2.1.6. Antenatal kortikosteroidin renal etkileri

Yapılan hayvan deneylerinde uzun süreli kortikosteroid infüzyonlarının glomerüler filtrasyon hızında ve idrar akımında artmaya yol açtığını görmüş tür. Steroid bağımlı Na^+ K^+ -ATPaz gen ekspresyonundaki stimülasyon renal tübüler fonksiyonu etkilmekte ve Na reabsorpsiyonunun artmasına neden olmaktadır (178).

Omar ve ark.larının ağırlığı düşük ağırlıklı bebekleri deşerlendirdikleri çalışmada antenatal steroid tedavisi alanlarda, almayanlara göre insesıbl sıvı kaybının ve hipernatremi insidansının düşük olduğu ve erken diürezle birlikte natriürezin gerçekleştiğini görmüş tür (179).

Bu bilgiler Cattarelli ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmayla desteklenmiştir. Antenatal steroid tedavinin direkt ve indirek etkiyle preterm doğumlarda renal fonksiyonlarda maturasyonu sağladığı gösterilmiştir. Bu etkiler glomerüler filtrasyon hızındaki (GFH) artışıyla birlikte üriner akı taksit ve fraksiyone sodyum ekskresyonunda artışıyla birlikte görülür. Ayrıca steroidler, Na-K-ATPaz aktivitesini artırarak proksimal tübülden Na geri emilimini artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca düşük ağırlıklı bebeklerde deri epitelyal bariyer ve fetal akciğer sıvı geri emilimini uyararak insensibl sıvı kaybını engellediği görülmüştür. Doğumda ise steroid alanlarda olmayanlara göre, plazma renin aktivitesi ve anjiyotensin 2 'de supresyon yapıldığı görülmüştür (180).

2.2.2. Antenatal kortikosteroid tedavisinde seçim

Betametazon ve deksametazon ACOG kılavuzuna göre, preterm doğum riski taşıyan gebelerde antenatal kortikosteroid tedavisi için seçilebilecek tedavilerdendir. Yine de bazı çalışmalar en iyi seçeneği tespit etmek için yapılmıştır (158).

Baud ve ark. 24-31 gebelik haftasında doğan 883 bebeği geriye dönük taramaları ve deksametazon kullanılan bebeklerde, çalışmada sonucunda betametazon kullanılanlardan daha yüksek oranda PVL saptanmıştır. Ayrıca, deksametazon kullanılanlarda, hiç tedavi olmayanlara göre daha fazla oranda PVL görülmüştür (181).

Lee ve ark.'ın çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde antenatal betametazon, deksametazon almaları, steroid tedavisi almamaları karşılaştırmalı ve Baud ve ark.'na zıt olarak çalışmada sonucunda VK veya PVL oranında artışı bulunmamıştır. Ancak betametazonun, neonatal ölüm riskini azalttığı gösterilmiştir. Diğer olumsuz neonatal sonuçların, betametazon kullanımında, deksametazon kullanımına göre daha fazla azalma e iliminde olduğu gösterilmiştir (182).

Başka bir çalışmada betametazon ve deksametazon tedavisi almış 299 preterm doğum riski taşıyan kadın taraması, bunun sonucunda doğan bebeklerde RDS, PVL, NEK, sepsis veya neonatal ölüm riski arasında fark saptanmamıştır. Ayrıca, betametazon kullanımının IVH riskini artırdığı bulunmuştur (183). Brownfoot ve ark.'nın çalışmasında deksametazon ve betametazon arasında, betametazonla VK riskinde azalma olduğu ancak diğer bulgularda farklılık olmadığı görülmüştür (184).

Bu iki çalı ma deksametazonu, betametazona karşı daha üstün görse de yukarıda belirtilen birçok çalı mayla ters dü mektedir.

Bu çalı malar arasındaki farklılı ının nedenlerine bakılırken f3tal geli imin karma ıklı ı göz önünde tutulmalıdır. Steroid resept3rlerin afinitesi, transkripsiyon fakt3rlerinin ortak d3zenlenmesi veya posttranslasyonel olaylar bu iki ajanın arasındaki farklılıkları olu turmaktadır.

2.2.2.1 Tek k3r veya çoklu sayıda (haftalık) k3r tedavi seçimleri

Tek k3r antenatal kortikosteroid uygulamasının bilinen en iyi yararı, RDS riskini azaltmasıdır.

2006 yılında Neilson yayınladı ı yazıda 23-33 gebelik haftasında do an bebeklerde RDS riskinin %26'dan %17'ye indi ini göstermi tir. Aynı zamanda VK ve yenido an ölümünü azalttı ını ve hayatın ilk 48 saatinde NEK ve sistemik yangı olasılı ını azalttı ını göstermi tir. Daha önemlisi tek k3r antenatal kortikosteroidin uzun süreli entellektüel geli im gerili i, 3 renme ya da davranı bozuklu uyla ili kili olmadı ını belirtmi tir. Bununla birlikte çocukluk nörogeli imsel gerili i ve SP'nin çok dü ük insidansı oldu unu da göstermi tir. Ancak bu analizde do um, antenatal kortikosteroid tedavisi sonrasında 24 saat içinde gerçekleşecekse anlamlı olmaktadır. (5, 153, 185)

Antenatal kortikosteroidin, NIH'ın 1994'de yayınladı ı kılavuzda bilinen yararlarının en iyi, tedaviden sonra 24 saat ile 7 gün arasında oldu unu belirtmi tir. Ancak bilindi i gibi e lik eden gebelik sorunları nedeniyle do um, steroid tedavisinden 1 hafta sonrasına sarkabilmektedir. Bu durumda f3tal iyilik halinin steroide mi yoksa gebelik haftasının artımı hatta 34 haftayı a mı olmasına mı ba lanaca ı net de ildir.

Bu sorun ilk steroid dozundan sonraki 7 gün içinde do um olmadıysa, antenatal steroid tekrarlama fikrini gündeme getirmi ve bununla ilgili çalı malar yapılmı tır (5).

Yapılan hayvan deneylerinde tekrarlayan antenatal kortikosteroid tedavisinin koyunlarda beyin boyutlarında azalmaya, sinir geli iminde gerilemeye, myelinizasyon hızında dü ü e, retina geli iminin geri kalmasına yol açtı ı

gösterilmi tir. Benzer sonuçlar maymunlar üzerinde yapılan deneylerde de bulunmu tur (5, 186,187).

Ba ka bir derlemede, 23-33 gebelik haftası arasında tek kür steroidle çoklu kür steroid alanlar kar ıla tırılmı ve tekrarlayan steroid alanlarda meydana gelen RDS'nin ve di er önemli sorunlarının azaldı ı gösterilmi tir. Plasebo alanlarla çoklu kür alanlar arasında maternal yangı, mortalite ve koryoamniyonit arasında ili ki saptanmamı tır. Ancak uzun dönem etkileri ve riskleri hakkında net bilgi yoktur (187).

2007 yılında Wapner ve ark. tek kür alanlarla haftalık kür alanların uzun dönem etkileri açısından kar ıla tırımı ve antropometik ölçümler, nörokognitif geli me ve motor geli meyle ilgili fark saptamamı lardır. Ancak tek doz alan grupta 1 tane SP varken, di er grupta 5 tane SP bulunması istatikselsel açıdan fark ta ımasa da önemli oldu u dü ünülmü tür (188).

Crowther ve ark. 2007 de benzer bir çalı ma yayınlamı ve 2 ya ına kadar antropometik ölçümlerinde ya da geli imlerinde farklılık saptamamı lardır. Ayrıca SP ve uzun dönem nöromotor sorunlar insidansı açısından da iki grup arasında farklılık saptanmamı tır (189).

Ancak fötüslarda beyin geli imi termde, do umdan hemen hızlı bir atak yaptı ından, çeli kili bilgiler kortikosteroidlerin term ya da terme yakın fetüslerde rutin kullanımını engellemektedir. Bu nedenle ACOG 2011'de tekrarlayan doz kortikosteroid kullanımının önerilmedi ini açıklamı tır (190).

2.3. PREMATÜR ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜNDE MATERNAL ANT B YOT K TEDAV S

Preterm yenido an sorunları daha çok yangı ve prematüriteye ba lıdır. Bazı morbiditeye neden olan durumlar da, PVL ve serebral palsi gibi, koriyoamnioit veya yangıyla komplike olmu gebeliklerden sonra daha sık görülürler.

PEMR her ne kadar multifaktöryel olsa da in vivo veya in vitro yapılan çalı malarda inflamasyon ve/veya yangıya ba lı oldu u açıktır. Bununla ili kili verilerde amniotik

sıvı örneklerinde %30-%50'de mikrobiyal invazyon bulguları saptanmıştır (191-193).

Proinflatuar sitokinler tarafından oluşturulan inflamasyon yada endotoksin veya patojen spesifik hidrolitik enzimlerin oluşturduğu, membranların yapısını oluşturan ekstrasellüler matriksde parçalanmaya neden olur, böylece membranların yırtılması gerçekleşir (41).

Antibiyotik tedavinin amacı, erken doğuma ve maternal/ neonatal yangıya neden olan asendan uterus içi yangıyı tedavi ederek latent evreyi uzatarak, gebelik haftası ile ilgili morbiditeyi en aza indirmektir (194).

Mercer ve ark. yaptıkları çalışmada sonucunda PEMR sonrası ortalama latent evre 2,9 günken, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisiyle bu oran 6,1 güne çıkmaktadır. Aynı zamanda amniyonit riskinde azalma olurken, latent evrenin 1 haftadan daha fazla artmasına neden olmaktadır. Ayrıca antibiyotik tedavisi RDS ve BPD insidansını azalttı ve görülme sıklığı düşürülmüştür. Ancak bu çalışmada uzun dönem etkiler takip edilmediği için, uzun dönem sonuçlarla ilgili net bilgi yoktur (195).

Bir başka çalışmada PEMR'le komplike olmuş gebelere verilen antibiyotik tedavisinin uzun dönem etkileri değerlendirilmi ve 48 saatte ve 7 gün içinde doğan bebek sayısında, koryoamniyonitte azalma olduğu görülmüşken, neonatal morbiditeye neden olan bir çok durumda azalma saptanmıştır. Neonatal yangı, surfaktan ihtiyacı, oksijen tedavisi ve taburculuk öncesi anormal USG bulgularında azalma görülme sıklığı düşürülmüştür. Bu etkilerinin nedeninin gebeliği uzatması ya da uterus içi yangıyı engellemesi olarak düşünülmüştür (196).

Yapılan bir kohort çalışmasında da PEMR sonrası grup B streptokok ajanına yönelik verilen tedavinin takibi yapılmış ve Alvarez ve ark.'ları %11 oranında yeniden doğanda pozitif kan kültürü sonucu saptamışlardır. Bunlar Staphylococcus hominis, Staphylococcus warneri, methisilin dirençli Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Streptococcus viridans, Enterobacter aerogenes, Proteus mirabilis, Escherichia coli, Actinobacter baumannii/haemolyticus, Candida albicans, Candida tropicalis, and Enterococcus faecalis'dir. grup B streptokok (GBS)'a karşı profilaksi almış annelerin bebeklerinde GBS saptanmamıştır (197).

Olgularda, özellikle mikroorganizmayı saptamak zor olduğu için tedavi seçiminde geniş kapsamlı antibiyotik seçmek faydalı olacaktır. Verilen antibiyotik tedavisi,

büyük oranda gram pozitif/negatif, aerobik ve anaerobik organizmaları kapsamaludur (41).

Antibiyotik kullanımının bilinen klinik faydalarına rağmen, antibiyotik kullanımında belirgin kısıtlamalar mevcuttur. Tedavide özellikle direnç gelişimi ya da tedaviye rağmen eradikasyon sağlanamaması gibi faktörler göz önünde bulundurulmalıdır (198)

Antibiyotik tedavinin etkinliği, gebelik süresinin uzatılması bunun sonucunda gebelik haftasına ve koriyoamionite bağlı olarak neonatal komplikasyonların (prematüriteye ve sepsise bağlı) azaltılması üzerinden değerlendirilir.

2.3.1. Antibiyotik kullanımı sonrası uzun dönem etkiler

Bilindiği gibi prematüritenin, uzun dönem bilişsel problemlerle ilişkisi vardır. Bir meta-analizde prematür doğum bebeklerde ortalama bilişsel skorun, doğum kilosuna ve gebelik yaşıyla ilişkisi olduğu görülmüştür (40).

Aynı zamanda çok sayıda çalışmada koriyoamionitin veya fetal inflamatuvar yanıt sendromunu, bilişsel bozukluklar ve SP arasında ilişkisi olduğu gösterilmiştir.

Bağlı bir çalışmada PVL tanılı yenidoğanlarda, uzamı PEMR'li olduğu PEMR'li olgularda da PVL oranının daha fazla olduğu görülmüştür (107,199,200).

Sadece 1 çalışmada antibiotik tedavisi alan PEMR'li yenidoğanları 7 sene boyunca takip ederek, fonksiyonel bozukluk ve eğitim değerlendirilmesi yapılmıştır. Antibiyotik kullanımıyla plasebo kullananlar arasında fonksiyonel bozukluk açısından fark saptanmamışken aynı zamanda davranış bozukluğu, medikal problemler, erken okul performansı ile ilişkili farklılıklar da saptanmamıştır. Her ne kadar tedavi edilmiş grupta nörolojik olarak bir fark saptanmamışsa da, İngiltere'nin ulusal normallerine göre öğrenim performansı düşük saptanmıştır. Bu da preterm doğanlarda, immatürite arttıkça normal akademik değerlendirilmenin dümesine ilişkinde olmasına bağlıdır (201).

Bundan dolayı erken antenatal antibiyotikler gebelik haftasının uzatılmasına, PEMR'e bağlı olarak neonatal koriyoamniyonit ve sepsiste azalmayı sağlayabilirse, yenidoğan da nörolojik problemlerin azalması da sağlanabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalı ma 2010, 2011 ve 2012 Haziran ayına kadar olan dönemde Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yenido an Yo un Bakım Ünitesi'nde 37. gebelik haftası öncesinde do an bebeklerin hastane dosyaları günlük incelenerek prospektif yürütüldü.

Çalı ma grubu

Preterm do up yenido an yo un bakım ünitesinde izlenmi 433 bebek çalı maya dahil edildi. Çalı ma grupları PEMR ve antenatal steroid tedavisi almayan 124; PEMR olmadan antenatal steroid tedavisi alan 188; PEMR olup antenatal steroid almayan 36 ve PEMR olup steroid tedavisi alan 85 preterm bebekten olan toplam 4 gruptan olu mu tur

Çalı ma Planı

Annenin ya ı, kronik hastalıkları (diyabet, kalp hastalı ı, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezli i, diyabet, immun trombositopenik purpura, romatolojik hastalıklar), erken do uma neden olabilecek durumlar (fetal distress, plasenta dekolmanı, plasenta previa, antepartum kanama, preeklampsi, eklampsi, sigara kullanımı, annede vajinit, idrar yolu enfeksiyonu (YE), koriyoamniyonit varlı ı, ço ul gebelik, serviks yetmezli i, serklaj uygulanmı olması) ile ilgili bilgiler dosyalardan veya anneye ait hastane dosyalarından elde edildi.

Kortikosteroid kür sayısı, do umdan ne kadar önce verildi i, PEMR varlı ı, saati, anne C reaktif proteini (CRP), aldı ı antibiyotik cinsi, tokoliz uygulanması ve uygulanan tedavi, gebe kalı ekli ile ilgili bilgiler elde edildi.

Do an bebeklerin do um ekli, do um yeri, gebelik haftası, do um a ırlı ı, persantili, boy ve ba çevresi uzunlu uyla persantili, cinsiyeti, 1. dak ve 5. dak APGAR de erlendirilmesi, yatı saati, almı oldu u tanıları, uygulanan surfaktanın dozu, verili saati, pozitif basınçlı ventilasyon ihtiyacı, süresi, modu, oksijen ba lama günü ve toplam süresi, total parenteral nutrisyon (TPN) ba langıç zamanı ve toplam süresi, yatı ndaki sistolik ve diastolik tansiyon arteriyel de erleri (TA), vücut ısısı,

“Score for Neonatal Acute Physiology 2” skoru (SNAP-2) skoru, 4. saat ve 24. saatinde alınmış olan beyaz küre (BK), hemoglobin (Hgb), absolü nötrofil sayısı (ANS), trombosit sayısı, 24. , 48.saatinde alınmış olan CRP de erleri ve en yüksek CRP de eri, 4. ve 24. saatinde ve sonrasında alınmış olan kan kültür sonuçları, ek kültür (Beyin omurilik sıvısı (BOS), trakeal aspirat, idrar, plevral sıvı, periton sıvısı) sonuçları, sistemik ve inhaler steroid ba lama zamanı, toplam süresi, taburcu ya ı ve yenido an ölümü gerçekleştiği ölüm günü kaydedildi.

Annede **koriyoamniyonit** tanısı klinik olarak konuldu. Ate (38° C) ‘e en az birinin e lik etmesi; karın a rısı, uterus hassasiyeti, pis kokulu vajinal akıntı, maternal ta ikardi (kalp hızının dakikada 100’den fazla olması), fetal ta ikardi (dakikada 160’dan fazla kalp hızının olması), maternal beyaz kan hücrelerinde artışı (mm³’ de 15000 ve üzeri olması) durumunda klinik koriyoamniyonit tanısı konuldu (56).

Annede **idrar yolu** enfeksiyonu tanısı, klini ine, T. .T ve idrar kültüründe üreme olmasına göre konuldu.

Vajinit tanısı do um hekimlerinin fizik muayene bulgularına göre konuldu.

Bebekte **RDS** tanısı; ya amın ilk saatinde ortaya çıkıp en az 24 saat boyunca devam eden solunum sıkıntısı, sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) dahil mekanik ventilasyon deste i gerektirmesi, tipik akci er radyolojik bulguları ile konuldu.

Bebekte **BPD** tanısı; postnatal 28.günde oksijen ve/veya yardımcı ventilasyon ihtiyacının devam etmesi ile kondu. BPD ciddiyetinin derecelendirilmesi ise; 32 gebelik haftanın altındaki bebeklerde postmenstrüyel ya 36 haftada veya taburculukta (hangisi daha önceyse); en az 32 haftalık olan bebeklerde ise bebe in do umunun 56.gününde yapıldı. Derecelendirme a a ıda belirlenen tabloya göre yapıldı (202).

Tablo 4: BPD sınıflaması

Gebelik ya ı <32 hafta		Gebelik ya ı >32 hafta
36. haftada ya da taburcu olurken		56. günde ya da taburcu olurken
Oksijen gereksinimi yok.	Hafif BPD	Oksijen gereksinimi yok.
Oksijen gereksinimi <%30	Orta BPD	Oksijen gereksinimi <%30
Oksijen gereksinimi >%30 veya PBV	A ır BPD	Oksijen gereksinimi >%30 veya PBV

PBV: Pozitif basınçlı ventilasyon

Nekrotizan enterokolit tanısı; klinik bulgular ve Bell kriterlerine göre ayakta batın grafisinde intestinal distansiyon ve/veya üpheli ileus görüntüsü (evre 1), pnömatisis intestinalis/portal vendede gaz (evre 2a/2b), asit/pnömooperitonyum (evre 3a/3b) varlığı ile belirlendi.

ntraventriküler kanama ve PVL tanısı, kranial ultrasonografi ile Papile kriterlerine göre kanama evrelendirildi.

Prematürel retinopati, fundoskopik muayene ile vaskülarizasyonun tamamlanmadığı iskemik retina bölgesinde anormal damar oluşumlarının yol açtığı değişiklikler saptanarak belirlendi.

Patent duktus arteriyozus tanısı, ekokardiyografik değerlendirme ile kondu, ibuprofen (oral veya intravenöz uygulanması), indometazin, cerrahi kapatma (medikal tedavi sonrası/ medikal tedavi almadan) tedavide uygulandı.

Sepsis tanısı; klinik ve destekleyici laboratuvar bulgularıyla sepsis tanısı konmuş olanlar belirlendi, kan kültür üremesi elde edilmediği belirlendi. Yaşamın ilk 7 gününde ortaya çıkmışlarda erken sepsis, yaşamın 7-30. gününde ortaya çıkanlar geç sepsis, 30. gününden sonra ortaya çıkanlar çok geç bağımlı sepsis olarak değerlendirilip geç sepsis bölümüne dahil edildi.

Score for Neonatal Acute Physiology 2 (SNAP -2) skoru, yenidoğan durumunun ayrıntılı derecelendirilerek, yenidoğan ölümü ve oluşabilecek sorunları öngörmeye yardımcıdır. Kan basıncı, Parsiyel O₂/FiO₂ oranı, serum pH, nöbet varlığı ve idrar çıkışına bakılarak puanlama yapıldı (247).

4. STATİSTİKSEL ANALİZ

statistiksel Analiz, verilerin değerlendirilmesinde SPSS for windows 13.0 istatistik paket programı kullanılmıştır.

(1) Nonparametrik değişkenler için Mann-Whitney U kullanıldı.

(2) Kategorik değişkenleri karşılaştırmak için ki-kare ve Fisher's exact testleri kullanıldı (p değeri < 0,05 anlamlı kabul edildi).

(3) Normal da ılıma uymayan tanımlayıcı istatistikler, ortanca ve range olarak gösterildi. Normal da ılıma uyan tanımlayıcı istatistikler ise ortalama \pm standart sapma olarak gösterildi.



5. BULGULAR

Çalı maya alınan bebeklerin gebelik süreleri 24 ± 4 hafta ile 36 ± 6 hafta arasında idi. Çalı ma grubundaki bebeklerin (n=433) 227'si (%52,4) erkek, 206'sı (%47,6) kızdı. Bu gebeliklerin 299 'u (%69,1) tek, 134'ü (%30,9) ço ul gebelikti. Gebeliklerin 319 'u (%73,7) spontan yolla, 98'i (%22,6) in vitro fertilizasyon (VF) ile 16'sı (%3,7) intrauterin inseminasyon (U) yardımıyla olu mu tu. 369'u (%85,2) sezeryan, 64'ü (%14,8) normal spontan vajinal yolla (NSVY) do mu tu. Do an bebeklerin 345'i (%79,7) do um a ırlı ına göre AGA, 65'i (%15) SGA, 23'ü (%5,3) LGA do mu tu. ntrauterin büyüme gerili i 72'sinde (%16,6) vardı. Gebeliklerinde PEMR olan ve olmayan annelerden do an bebekler antenatal steroide alanlar ve almayanlar kar ıla tırıldı nda, bu gruplar arasında ikiz gebelik, tek gebelik, gebelik ekli (spontan, VF, U), annede kronik hastalık ve annenin sigara kullanımı açısından istatistiksel anlamda fark bulunmadı. PEMR olmayan grupta antenatal steroid alanlarda preeklampsi; almayanlara göre istatistiksel olarak daha fazla idi. Hem PEMR'lü grupta hemde PEMR'süz grupta antenatal steroid alanlarda tokoliz tedavisi istatistiksel olarak daha fazlaydı. PEMR olan grupta steroid alanlarda, PEMR süresi, almayanlara göre daha uzun idi. (Tablo 5).

Tablo 5: PEMR'li ve PEMR'siz annelerin karakteristik özellikleri -1

	PEMR (-) (n=312)		P	PEMR (+) (n=121)		P
	PRENATAL STERO D (-) (n=124)	PRENATAL STERO D (+) (n=188)		PRENATAL STERO D (-) (n=36)	PRENATAL STERO D (+) (n=85)	
	Gebelik tek	89 (71,8)		127 (67,6)		
(n %) ço ul	35 (28,2)	61 (32,4)	0,429	9 (25)	29 (34,1)	0,325
Gebelik ekli						
Spontan (n %)	100 (80,7)	135 (71,8)		28 (77,8)	56 (65,9)	
VF (n %)	19 (15,4)	47 (25)	0,187	5 (13,9)	27 (31,8)	
U (n %)	5 (4)	6 (3,2)		3 (8,3)	2 (2,3)	0,594
Preeklampsi						
yok (n %)	91 (73,4)	112 (59,6)	0,012	35 (97,2)	74 (87,1)	0,089
var (n %)	33 (26,6)	76 (40,4)		1 (2,8)	11 (12,9)	
Annede Kronik Hastalık						0,694
yok (n %)	105 (84,7)	149 (79,3)	0,228	29 (80,6)	71 (83,5)	
var (n %)	19(15,3)	39 (20,7)		7 (19,4)	14 (16,5)	
Sigara kullanımı						
yok (n %)	118 (95,2)	174 (92,6)		34 (94,4)	80 (94,1)	0,944
var (n %)	6 (4,8)	14 (7,4)	0,358	2 (5,6)	5 (5,9)	
Tokoliz						
yok (n %)	109 (87,9)	109 (58)		30 (83,3)	43 (50,6)	0,001
var (n %)	15 (12,1)	79 (42)	0,0001	6 (16,7)	42 (49,4)	
*EMR süre						
Ort ± std				2,5 ± 5	5,5 ± 12	0,0001
Ortanca				1	1,5	
R				30	91	

Ort: ortalama std: standart sapma R: de er aralı ı

χ^2 ile istatistiksel analiz yapılmı tır. *Mann Whitney U testi ile analiz yapılmı tır

PEMR'süz steroid alan annelerin; PEMR'süz steroid almayanlara göre CRP'leri anlamlı yüksek idi. Aynı ekilde **PEMR'lü olup steroid alan** annelerin CRP'leri de PEMR'lü olup steroid almayan annelerinkine göre anlamlı yüksek idi. Serviks yetmezli i, serkilaj uygulanan anneler **PEMR olmayan grupta steroid alan** annelerde almayanlara göre anlamlı olarak fazla idi. Annede enfeksiyon, YE, koryoamniyonit, oligohidroamniyoz, UGG ve anne ya ı açısından her dört grupta anlamlı fark bulunmamı tır. (Tablo 6)

Tablo 6: PEMR'li ve PEMR'siz annelerin karakteristik özellikleri -2

	PEMR (-) (n=312)		P	PEMR (+) (n=121)		P
	PRENATAL STERO D (-) (n=124)	PRENATAL STERO D (+) (n=188)		PRENATAL STERO D (-) (n=36)	PRENATAL STERO D (+) (n=85)	
*Anne CRP						
Ortanca	0,17	0,5	0,0001	0,22	0,89	0,020
Range	11,6	14,2		17	16,8	
Annede enfek						
yok (n %)	121 (97,6)	182 (96,8)	0,691	35 (97,2)	82 (96,5)	0,833
var (n %)	3 (2,4)	6 (3,2)		1 (2,8)	3 (3,5)	
Annede YE						
yok (n %)	112 (90,3)	176 (93,6)	0,285	29 (80,6)	74 (87,1)	0,360
var (n %)	12 (9,7)	12 (6,4)		7 (19,4)	11 (12,9)	
Koryoamniyonit						
yok (n %)	121 (97,6)	180 (95,7)	0,390	26 (72,2)	54 (63,5)	0,356
var (n %)	3 (2,4)	8 (4,3)		10 (27,8)	31 (36,5)	
Serviks yetmezli i serkilaj						
yok (n %)	120 (96,8)	169 (89,9)	0,023	35 (97,2)	80 (94,1)	0,474
var (n %)	4 (3,2)	19 (10,1)		1 (2,8)	5 (5,9)	
Oligohidroamniyoz						
yok (n %)	113 (91,1)	159 (84,6)	0,090	27 (75)	60 (70,6)	0,623
var (n %)	11 (8,9)	29 (15,4)		9 (25)	25 (29,4)	
UGG						
yok (n%)	106 (85,5)	145 (77,1)	0,069	32 (88,9)	78 (91,8)	0,616
var (n %)	18 (14,5)	43 (22,9)		4 (11,1)	7 (8,2)	
*Anne ya						
Ortanca	28	29	0,241	29,5	28	0,670
R	25	25		25	24	

Do um a ırlı 1 ve gebelik haftası **PEMR'süz steroid almayan** grupta, PEMR'süz steroid alan gruba göre istatistiksel olarak daha fazla idi. Cinsiyet, AGA, SGA, LGA, 1. ve 5. dak APGAR do um ekinde ve SNAP-2 skorunda **PEMR'süz grupta steroid alan** ile almayan arasında fark bulunmamı tır (Tablo 7).

Aynı ekinde do um a ırlı 1 ve gebelik haftası **PEMR'lü grupta steroid alanlarda**, almayanlara göre istatistiksel olarak daha fazla idi. Cinsiyet, AGA, SGA, LGA, do um ekinde, 1. ve 5. dak APGAR ve SNAP-2 skoru oranlarında **PEMR'lü** grupta steroid alan ile almayan arasında fark bulunmamı tır (Tablo 7).

Tablo 7: PEMR'li ve PEMR'siz anne bebeklerinin karakteristik özellikleri

	PEMR (-) (n=312)		P	PEMR (+) (n=121)		P
	PRENATAL STERO D (-) (n=124)	PRENATAL STERO D (+) (n=188)		PRENATAL STERO D (-) (n=36)	PRENATAL STERO D (+) (n=85)	
*Do um a ır. (gr) ort (min-mak)	2060 (510-4200)	1760 (450-3500)	0,001	1835 (730-3370)	1440 (640-2820)	0,009
*Gebelik haftası (hafta) ort (min-mak)	34+6 (25+4-36+6)	33+1 (25-36+6)	0,0001	34 (25+1-36+5)	30+1 (24+5-36+6)	0,001
Cinsiyet						
K (n %)	57 (46)	88 (46,8)	0,884	19 (52,8)	42 (49,4)	0,735
E (n %)	67 (54)	100 (53,2)		17 (47,2)	43 (50,6)	
AGA (n %)	92 (74,2)	147 (78,2)		31 (86,1)	75 (88,2)	
SGA (n %)	22 (17,7)	32 (17)	0,274	4 (11,1)	7 (8,3)	0,877
LGA (n %)	10 (8,1)	9 (4,8)		1 (2,8)	3 (3,5)	
Do um ekli						
NSVY (n %)	19 (15,3)	16 (8,5)	0,062	11 (30,6)	18 (21,2)	0,269
C/S (n %)	105 (84,7)	172 (91,5)		25 (69,4)	67 (78,8)	
*1.dak APGAR						
Ort ± std	6,7 ± 2,3	7 ± 2		6 ± 2,3	6 ± 2	0,536
Ortanca	8	7	0,609	6,5	7	
R	9	9		8	9	
*5.dak APGAR						
Ort ± std	7 ± 3	7±3		6 ± 4	6 ± 4	0,944
Ortanca	9	9	0,444	8	8	
R	10	10		10	10	
*SNAP-2 skoru						
Ort ± std	5,1 ± 9	3,5 ± 7,4		5,2 ± 10	8,2 ± 11,7	
Ortanca	0,0	0,0	0,132	0,0	0,0	0,081
R	45	38		50	58	

Ort: ortalama std: standart sapma Min: minimum mak: maksimum R: de er aralı t

X² ile istatistiksel analiz yapılmı tır. *Mann Whitney U testi ile analiz yapılmı tır

PEMR'süz grupta steroid alanlarda RDS, BPD, mekanik ventilatörde kalı süresi, nazal ventilasyon süresi, toplam oksijen tedavisi süresi, surfaktan tedavi dozu; steroid almayanlara göre belirgin olarak azaldı ı tespit edildi. **PEMR olan gruptaki** bebeklerde ise **steroid alanlarda** RDS, BPD ve toplam verilen surfaktan doz sayısı daha fazla idi. Özellikle BPD sınıflandırılmasında, entübe mekanik ventilatörde kalı süresi, nazal ventilasyon ve oksijen tedavi süresi açısından istatistiksel anlamda fark görülmedi (Tablo 8). Özellikle PEMR olmayan grupta antenatal steroid RDS'nu yaklaşık 2 kat (OR:2,2); BPD'yi ise yaklaşık 3,5 kat (OR:3,6) azaltırken; PEMR olan grupta antenatal steroid RDS'nu yaklaşık 2 kat (OR:0,2); BPD'yi ise yaklaşık 3 kat (OR:0,3) artırdı ı tespit edildi (Tablo 8).



Tablo 8: PEMR ve steroidin preterm solunum morbiditesi üzerine etkileri

	PEMR (-) (n=312)		P	OR (%95 C)	PEMR (+) (n=121)		P	OR (%95 C)
	PRENATAL STERO D (-) (n=124)	PRENATAL STERO D (+) (n=188)			PRENATAL STERO D(-) (n=36)	PRENATAL STERO D (+) (n=85)		
RDS (n %)								
yok	67 (54)	136 (72,3)	0,001	2,2	20 (55,6)	20 (23,5)	0,001	0,2
var	57 (46)	52 (27,7)		(1,3-3,5)	16 (44,4)	65 (76,5)		(0,1-0,5)
BPD (n %)								
Yok	101 (81,5)	177(94,1)	0,0001		32 (88,9)	61 (71,8)	0,082	
Hafif	7 (5,6)	6(3,2)			1 (2,7)	11 (12,8)		
Orta	2 (1,6)	1(0,5)			2 (5,6)	4 (4,7)		
a ır	14 (11,3)	4(2,1)			1 (2,8)	9 (10,7)		
BPD (n %)								
yok	101 (81,5)	177 (94,1)	0,0001	3,6	32 (88,9)	61 (71,8)	0,042	0,3
var	23 (18,5)	11 (5,9)		(1,7-7,8)	4 (11,1)	24 (28,2)		(0,1-0,9)
*MV. süre (gün)								
Ort ± std	12,2±18,5	5,3±9,8	0,009		12,5±20,6	10±15,7	0,879	
Ortanca	2,5	2			3,5	4		
R	67	51			85	89		
*Nazal V. Süre (gün)								
Ort± std	3,4 ± 4,5	2,1 ± 3,5	0,038		2,1 ± 1,5	4,1 ± 4,2	0,171	
Ortanca	1	1			2	2		
R	23	33			6	20		
*Sur. doz sayı								
Ort± std			0,001		0,6 ± 0,9	1 ± 2 1	0,010	
Ortanca	0,8 ± 1,2	0,5 ± 0,84			0,0	1		
R	7	4			4	4		
*Oksijen ted süresi (gün)								
Ort ± std	13,1 ± 26,4	6,2 ± 14,2	0,037		12,6 ± 24,2	11 ± 22	1	
Ortanca	2	2			2	6		
R	149	135			98	121		

Ort: ortalama; std: standart sapma; surf: surfaktan; MV: mekanik ventilasyon; R: de er aralı ı; V.: ventilasyon

X^2 ile istatistiksel analiz yapılmı tır.

*Mann Whitney U testi ile analiz yapılmı tır

PEMR olmayan grupta, antenatal steroid kullanımı olan ve olmayanlarda steroidin sepsis üzerine olan etkilerini de erlendirmek için erken sepsis, geç sepsis, en yüksek CRP kar ıla tırılması yapıldı ve istatiksels anlamlı fark bulunmadı. **PEMR olan** grupta ise steroid alanlarda; almayanlara göre geç sepsis anlamlı olarak daha fazla idi ve geç sepsis görölme olasılı mını 2,5 kat (OR: 0,2) artırdı ı tespit edildi (Tablo 9).

Tablo 9: PEMR ve steroidin preterm sepsis üzerine etkileri

		PEMR (-) (n=312)		P	OR (%95 C)	PEMR (+) (n=121)		P	OR (%95 C)
		PRENATAL STERO D (-) (n=124)	PRENATAL STERO D (+) (n=188)			PRENATAL STERO D(-) (n=36)	PRENATAL STERO D (+) (n=85)		
E.Sepsis									
(n %)	yok	97 (78,2)	159 (84,6)	0,153	1,5	25 (69,4)	49 (57,6)	0,22	0,5
	var	27(21,8)	29 (15,4)		(0,8-2,7)	11(30,6)	36 (42,4)		(0,2-1,3)
G.Sepsis							57 (67,1)		
(n %)	yok	102 (82,3)	158 (84)	0,679	1,1	32 (88,9)	28 (32,9)	0,01	0,2
	var	22 (17,7)	30 (16)		(0,6-2)	4 (11,1)			(0,08-0,7)
*En yüksek CRP (mg/dl)									
	Ort ± std	1,4 ± 2,3	1,4 ± 2,7	0,835		2,6 ± 5,9	2,7 ± 3,8	0,06	
	Ortanca	0,4	0,37			0,44	0,77		
	R	14,4	18			32	23,64		

Ort: ortalama std:standart sapma E. Sepsis: Erken sepsis G. Sepsis: Geç Sepsis R: de er aralı ı
X² ile istatistiksel analiz yapılmı tır.

*Mann Whitney U testi ile analiz yapılmı tır

Hem PEMR'li olan hem de olmayanlarda antenatal steroid alan ve almayan grup incelendi inde NEK, toplam aldığı TPN süresi, mortalite karşılaştırıldı inde istatistiksel açıdan fark saptanmadı. Fakat **PEMR'li olup steroid alan** grupta almayanlara göre taburculuk süresi daha uzundu (Tablo 10).

Tablo 10: PEMR ve steroidin preterm morbidite ve mortalitesi üzerine etkileri

	PEMR (-)		P	OR	PEMR +		P	OR
	(n=312)				(n=121)			
	PRENATAL STERO (-)	PRENATAL STERO (+)			PRENATAL STERO D(-)	PRENATAL STERO D (+)		
(n=124)	(n=188)	(n=36)	(n=85)	(%95 C)	(%95 C)			
NEK (n %)								
yok	91(73,4)	153(81,4)			26 (72,2)	57 (67,1)		
Evre 1	13 (10,5)	15 (8)	0,082		4 (11,1)	10 (11,8)	0,358	
Evre 2	12 (9,7)	14 (7,4)			5 (13,9)	10 (11,8)		
Evre 3	7 (5,6)	5 (2,7)			1 (2,8)	6 (7,1)		
Cerrahi	1(0,8)	1 (0,5)			0 (0)	2 (2,4)		
NEK (n %)								
yok	91 (73,4)	153 (81,4)	0,094	1,5	26 (72,2)	57 (67,1)	0,576	0,7
var	33 (26,6)	35 (18,6)		(0,9-2,7)	10 (27,8)	28 (32,9)		(0,2-1,8)
*TPN süresi								
Ort ± std								
Ortanca	11 ± 18	10 ± 12	0,172		11 ± 15	18 ± 18	0,063	
R	5	6			5	11		
	83	77			60	70		
*Hastanede								
yatı süresi	24 ± 31	18 ± 19			21 ± 26	32 ± 27		
Ort ± std	10,5	11	0,653		11	26	0,034	
Ortanca	148	134			96	122		
R								
Mortalite								
yok (n %)	117(94,4)	170 (90,4)	0,212		32 (88,9)	73 (85,9)	0,657	
var (n %)	7 (5,6)	18 (9,6)			4(11,1)	12 (14,1)		

Ort: ortalama std:standart sapma R: de er aralı

X^2 ile istatistiksel analiz yapılmı tır. *Mann Whitney U testi ile analiz yapılmı tır

PEMR olmayan grupta **antenatal steroid alanlarda** almayanlara göre PDA, tedavi gerektiren PDA, ROP, VK görülme sıklı ı istatıksel olarak belirgin azaldı ı tespit edildi. **PEMR olan** gruptaki bebeklerde **antenatal steroid alanlarda**; almayanlara göre ROP belirgin olarak fazla idi (Tablo 11). Fakat PDA, tedavi gerektiren PDA, ROP derecelendirilmesi, VK geli imi açısından anlamlı fark görülmemi tir (Tablo 11). PEMR olmayan grupta antenatal steroid ROP görülme sıklı ını 3 kat azaltırken; PEMR olan grupta antenatal steroid ROP görülme sıklı ını 3 kat artırdı ı tespit edildi (sırasıyla OR:3, OR: 0,3) (Tablo 11).



	PEMR (-) (n=312)	p	OR (%95 C)	PEMR (+) (n=121)	P	OR (%95 C)	
	PRENATAL STERO D(-) (n=124)	PRENATAL STERO D(+) (n=188)		PRENATAL STERO D(-) (n=36)	PRENATAL STERO D (+) (n=85)		
VK (n %)							
yok	90 (72,6)	158 (84)		27 (75)	54 (63,5)		
Evre 1	22 (17,7)	16 (8,5)		3 (8,3)	16 (18,8)		
Evre 2	9 (7,3)	12 (6,5)	0,02	4 (11,1)	7 (8,2)	0,266	
Evre 3	1 (0,8)	1 (0,5)		1 (2,8)	4 (4,7)		
Evre 4 ant -	2 (1,6)	1 (0,5)		1 (2,8)	3 (3,5)		
Evre 4 ant +	0 (0)	0 (0)		0 (0)	1 (1,3)		
VK yok (n %)	90 (72,6)	158 (84)		27 (75)	54 (63,5)	0,5	
var (n %)	34 (27,4)	30 (16)	0,014	(1,1-3,4)	9 (25)	31 (36,5)	0,222 (0,2-1,4)

TG PDA:Tedavi gerektiren PDA X² ile istatistiksel analiz yapılmı tur

Antenatal steroid alan bebekler annelerinde PEMR olup olmamasına göre iki gruba ayrıldı ında, bu gruplar arasında tek gebelik, ikiz gebelik, gebelik ekli (spontan, VF, U), annede kronik hastalık ve sigara kullanımı açısından bakıldı ında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken preeklampsi ve do um öncesi steroid verilme günü PEMR'si olmayanda fazla bulundu.(Tablo 12).

Tablo 12: Antenatal kortikosteroid alan PEMR'li ve PEMR'siz annelerin karakteristik özellikleri -1

	PEMR (-) PRENATAL STERO D (+) (n=188)	PEMR (+) PRENATAL STERO D (+) (n=85)	p
Gebelik tek	127 (67,6)	56 (65,9)	
(n %) ço ul	61 (32,4)	29 (34,1)	0,786
Gebelik ekli			
Spontan (n %)	135 (71,8)	56 (65,9)	0,462
VF (n %)	47 (25)	27 (31,8)	
U (n %)	6 (3,2)	2 (2,3)	
Preeklampsi			
yok (n %)	112 (59,6)	74 (87,1)	0,0001
var (n %)	76 (40,4)	11 (12,9)	
Annede Kronik			
Hastalık			0,408
yok (n %)	149 (79,3)	71 (83,5)	
var (n %)	39 (20,7)	14 (16,5)	
Sigara kullanımı			
yok (n %)	174 (92,6)	80 (94,1)	0,639
var (n %)	14 (7,4)	5 (5,9)	
Koryoamniyonit			
yok (n %)	180 (95,7)	54 (63,5)	
var (n %)	8 (4,3)	31 (36,5)	0,0001
*Prenatal steroid			
verilme zamanı			
Ort ± std	15 ± 20	6 ± 10	
Ortanca	6	1	
R	164	165	0,0001

Ort: ortalama std: standart sapma R: de er aralı ı

χ^2 ile istatistiksel analiz yapılmı tır. *Mann Whitney U testi ile analiz yapılmı tır

Antenatal steroid alan ve PEMR olan gruptaki bebekler; olmayanlara göre daha düşük doğum ağırlığı, gebelik haftası, 1. ve 5.dak APGAR skoru ve daha yüksek SNAP-2 skoruna sahipti ve bu bebeklerde daha az sezeryan ile doğum tespit edildi. Ancak cinsiyet, AGA, SGA, LGA açısından fark saptanmamıştır (Tablo 13).

Tablo 13: Antenatal kortikosteroid alan PEMR’li ve PEMR’siz annelerin karakteristik özellikleri -2

	PEMR (-) PRENATAL STEROD (+) (n=188)	PEMR (+) PRENATAL STEROD (+) (n=85)	p
*Doğum ağırlığı (gr) ort (min-mak)	1760 (450–3500)	1440 (640–2820)	0,0001
*Gebelik haftası (hafta) ort (min-mak)	33+1 (25–36+6)	30+1 (24+5–36+6)	0,0001
Cinsiyet			
K (n %)	88 (46,8)	42 (49,4)	0,690
E (n %)	100 (53,2)	43 (50,6)	
AGA (n %)	147 (78,2)	75 (88,2)	0,094
SGA (n %)	32 (17)	7 (8,3)	
LGA (n %)	9 (4,8)	3 (3,5)	
UGG			
yok (n %)	145 (77,1)	78 (91,8)	0,004
var (n %)	43(22,9)	7 (8,2)	
Doğum ekli			
NSVY (n %)	16 (8,5)	18 (21,2)	0,003
C/S (n %)	172 (91,5)	67 (78,8)	
*1.dak APGAR			
Ort ± std	7 ± 2	6 ± 2	0,029
Ortanca	7	7	
R	9	9	
*5.dak APGAR			
Ort ± std	7 ± 3	6 ± 4	0,015
Ortanca	9	8	
R	10	10	
*SNAP-2 skoru			
Ort ± std	3,5 ± 7,4	8,2 ± 11,7	0,0001
Ortanca	0,0	0,0	
R	38	58	

Ort: ortalama; std: standart sapma; Min: minimum; mak: maksimum; R: de er aralığı
 X^2 ile istatistiksel analiz yapılmıştır. *Mann Whitney U testi ile analiz yapılmıştır

Antenatal steroid tedavisi almı ve PEMR olan grupta; olmayanlara göre RDS, BPD geli imi, oksijen tedavi süresi, surfaktan tedavi doz sayısı, nazal ventilasyon tedavi süresi ve mekanik ventilatör tedavi süresi istatistiksel olarak daha fazla tespit edildi.(Tablo 14).

Tablo 14: Antenatal kortikosteroid alanlarda PEMR'nin solunum morbiditesi üzerine etkileri

		PEMR - PRENATAL STERO D + (n=188)	PEMR + PRENATAL STERO D + (n=85)	p	OR (%95 CI)
RDS	yok	136 (72,3)	20 (23,5)	0,0001	0,1 (0,06-0,2)
(n %)	var	52 (27,7)	65 (76,5)		
BPD	(n %)			0,0001	
	yok	177(94,1)	61 (71,8)		
	hafif	6(3,2)	11 (12,8)		
	orta	1(0,5)	4 (4,7)		
	a ır	4(2,2)	9 (10,7)		
BPD	yok	183 (97,3)	72 (84,7)	0,0001	0,1 (0,07-0,3)
(n %)	var	5 (2,7)	13 (15,3)		
*MV. süre					
(gün)					
	Ort ± std	5,3 ± 9,8	10 ± 15,7	0,009	
	Ortanca	2	4		
	R	51	89		
*Nazal V.					
Süre (gün)					
	Ort± std	2,1 ± 3,5	4,1 ± 4,2	0,0001	
	Ortanca	1	2		
	R	33	20		
*Sur. doz sayı					
	Ort± std			0,0001	
	Ortanca	0,5 ± 0,84	1,2 ± 1		
	R	0,0	1		
		4	4		
*Oksijen ted					
süresi (gün)					
	Ort ± std	6,2 ± 14,2	11 ± 22	0,0001	
	Ortanca	2	6		
	R	135	121		

Ort: ortalama; std: standart sapma; surf: surfaktan; MV: mekanik ventilasyon;

R: de er aralı ı; V.: ventilasyon

X² ile istatistiksel analiz yapılmı tır. *Mann Whitney U testi ile analiz yapılmı tır

Antenatal steroid tedavisi alan ve PEMR olan grupta PEMR olmayan gruba göre erken ve geç sepsis görülme sıklı ında artı ve daha yüksek CRP de erleri tespit edildi (Tablo 15).

Tablo 15: Antenatal kortikosteroid alanlarda PEMR'nin sepsis üzerine etkileri

	PEMR (-) PRENATAL STERO D (+) (n=188)	PEMR (+) PRENATAL STERO D (+) (n=85)	p	OR (%95 CI)
E.Sepsis (n %)				
yok	159 (84,6)	49 (57,6)	0,0001	0,2
var	29 (15,4)	36 (42,4)		(0,1-0,4)
G. Sepsis (n %)				
yok	158 (84)	57 (67,1)	0,001	0,3
var	30 (16)	28 (32,9)		(0,2-0,7)
*En yüksek CRP (mg/dl)	1,4 ± 2,7	2,7 ± 3,8	0,0001	
Ort ± std	0,37	0,77		
Ortanca	18	23,64		
R*				

E.Sepsis: Erken sepsis; G.Sepsis: Geç Sepsis ;Ort: ortalama; std:standart sapma

R: de er aralı t;

X² ile istatistiksel analiz yapılmı tur.

**Mann Whitney U testi ile analiz yapılmı tur*

Antenatal steroid tedavisi alan ve PEMR olan grupta; olmayanlara göre NEK, TPN aldı ı toplam süre, taburcu ya ı istatistiksel açıdan anlamlı olarak fazla idi. Fakat mortalitede fark saptanmadı (Tablo 16).

Tablo 16: Antenatal steroid tedavisi alanlarda PEMR'nin preterm morbidite ve mortalitesi üzerine etkileri

	PEMR (-) PRENATAL STERO D (+) (n=188)	PEMR (+) PRENATAL STERO D (+) (n=85)	p	OR (%95 CI)
NEK yok (n %)	153(81,4)	57 (67,1)		
Evre 1 (n %)	15 (8)	10 (11,7)		
Evre 2 (n %)	14 (7,4)	10 (11,7)	0,005	
Evre 3 (n %)	5 (2,7)	6 (7,1)		
Cerrahi (n %)	1 (0,5)	2 (2,4)		
NEK yok (n %)	153 (81,4)	57 (67,1)		0,4
var (n %)	35 (18,6)	28 (32,9)	0,009	(0,2-0,8)
*TPN süre				
Ort ± std	10 ± 12	18 ± 18		
Ortanca	6	11	0,0001	
R	77	70		
*Hastanede yatı süresi				
Ort ± std	17,6 ± 18,4	32,3 ± 27,4		
Ortanca	11	26	0,0001	
R	134	122		
ÖLÜM				
yok (n %)	170 (90,4)	73 (85,9)		
var (n %)	18 (9,6)	12 (14,1)	0,266	

Ort: ortalama; std: standart sapma; R: de er aralı ı;

X² ile istatistiksel analiz yapılmı tır.

Antenatal sterodi tedavisi alan ve PEMR olan grupta PEMR'si olmayan gruba göre PDA, tedavi gerektiren PDA, ROP, VK istatistiksel olarak daha fazla idi (Tablo 17).

Tablo 17: Antenatal steroid tedavisi alanlarda PEMR'nin preterm morbiditesi üzerine etkileri

	PEMR (-) PRENATAL STERO D (+) (n=188)	PEMR (+) PRENATAL STERO D (+) (n=85)	p	OR (%95 CI)
PDA yok (n %)	158 (84)	62 (72,9)		
var (n %)	30 (16)	23 (27,1)	0,032	0,5 (0,2-0,9)
TG PDA				
yok (n %)	177 (94,1)	69 (81,2)		
var (n %)	11 (5,9)	16 (18,8)	0,001	0,2 (0,1-0,6)
ROP yok (n %)	175 (93)	55 (64,7)		
Evre 1 (n %)	8 (4,2)	19 (22,3)		
Evre 2 (n %)	5 (2,7)	9 (10,5)	0,0001	
Evre 3 (n %)	0 (0)	1 (1,2)		
Evre 4 (n %)	0 (0)	1 (1,2)		
ROP yok (n %)	175 (93)	55 (64,7)		
var (n %)	13 (7)	30 (35,3)	0,0001	0,1 (0,06-0,2)
VK (n %)				
Yok	158 (84)	54 (63,6)		
Evre 1	16 (8,5)	16 (18,8)		
Evre 2	12 (6,4)	7 (8,2)	0,0001	
Evre 3	1 (0,5)	4 (4,7)		
Evre 4 ant -	1 (0,5)	3 (3,5)		
Evre 4 ant +	0 (0)	1 (1,2)		
VK yok (n %)	158 (84)	54 (63,6)		
var (n %)	30 (16)	31 (36,4)	0,0001	0,3 (0,1-0,6)

TG PDA:Tedavi gerektiren PDA

X² ile istatistiksel analiz yapılmı tr.

Annelerinde enfeksiyon nedeniyle antibiyotik tedavisi alanlar ve almayanlar olarak iki gruba ayrıldı ında BPD'nin antibiyotik alan grupta **PEMR ve antenatal steroid (-)** olan grup ile **PEMR ve antenatal steroid (+)** olan grupta daha fazla oldu u özellikle PEMR ve antenatal steroid (+) olan grupta en fazla oldu u görüldü (Tablo 18).

Tablo 18: Annedeki enfeksiyonun BPD üzerine etkisi

Anne enfeksiyonu nedeniyle		BPD		p	
		Yok	var		
Antibiyotik almayan	PEMR (-) Antenatal str (-) (n %)	88 (83)	18 (17)	0,019	
	PEMR(-) Antenatal str (+) (n %)	117 (93,6)	8 (6,4)		
	PEMR (+) Antenatal str (-) (n %)	16 (100)			
	PEMR (+) Antenatal str (+) (n %)	9 (90)	1 (10)		
	PEMR (-) Antenatal str (-) (n %)	13 (72,2)	5 (27,8)		0,010
	PEMR(-) Antenatal str (+) (n %)	60 (95,2)	3 (4,8)		
PEMR (+) Antenatal str (-) (n %)	16 (80)	4 (20)			
PEMR (+) Antenatal str (+) (n %)	52 (69,3)	23 (30,7)			

X² ile istatistiksel analiz yapılmı tr.

Erken membran rüptürü süresi üç grup altında incelendi inde BPD'nin en çok 48 saatin üzerinde EMR süresi olanlarda tespit edildi. statistiksel olarak anlamlı idi (Tablo 19).

Tablo 19: EMR süresinin BPD geli imi üzerine etkisi

X^2 ile istatistiksel analiz yapılmı tır.

PEMR süresi		BPD		p
		Yok	var	
PEMR olmayan	PEMR (-) Antenatal str (-) (n %)	101 (81,5)	23 (18,5)	0,001
	PEMR (-) Antenatal str (+) (n %)	177 (94,1)	11 (5,9)	
PEMR süresi 48 saatin altında olan	PEMR (+) Antenatal str (-) (n %)	25 (92,6)	2 (7,4)	
	PEMR (+) Antenatal str (+) (n %)	40 (78,4)	11 (21,6)	
EMR süresi 48 saat ve üzerinde olan	PEMR (+) Antenatal str (-) (n %)	7 (77,8)	2 (22,2)	
	PEMR (+) Antenatal str (+) (n %)	21 (61,8)	13 (38,2)	

X^2 ile istatistiksel analiz yapılmı tır.

6. TARTI MA

Preterm do um, perinatal morbiditenin önemli nedenleri arasında olmakla birlikte özellikle preterm do an bebeklerin sakatlıkları yeniden an sa lı ı için önemli olmaktadır. Preterm do um oranları Amerika Birle ik Devletleri'nde (ABD) %11, Avrupa'da %5-6, Kanada'da %6,5 olarak rapor edilirken; özellikle geli mi ülkelerde yeniden an periyodunda, preterm do umun mortalitenin %70'inden morbiditenin ise %75'inden sorumlu oldu u dikkati çekmi tir (203). Ülkemizde ve bizim yeniden an yo un bakım ünitemizde prematüre mortalitesi son 10 yılda belirgin olarak azalmı olup %5 civarına inmi tir ancak geli mi ülkelerdeki düzeylerden halen yüksektir (204).

Çalı mamızda preterm do um riski olan gebeliklerde fetal maturasyonu sa lamak için uygulanan antenatal steroidlerin, PEMR varlı ında prematür bebekler üzerindeki etkinli i ara tırıldı.

Prematür do um riski olan kadınların steroid alması önerilmesine ra men, her zaman mümkün olmamaktadır. Geli mi ülkelerde antenatal steroid kullanımının beklendi inden daha az oldu u belirtilmektedir. Vermont- Oxford Trails Network raporlarında, steroid tedavisi uygulamalarının tokolitik tedavi uygulanan ve sezeryan ile do um yapan gebeliklerde daha fazla oldu unu ve yine steroidin küçük merkezlere göre büyük merkezlerde daha sık kullanıldı ı bildirmi tir. Klini imizde 37 gebelik haftası altında do an prematür bebeklerin % 63'ünde prenatal steroid tedavisi uygulandı ı, ayrıca prenatal steroid tedavisi alan grupta tokolitik tedavi alanlar % 44,3 'ken, prenatal steroid tedavisi almayanlarda % 13 oldu u görüldü. Ayrıca preterm eylem sırasında uygulanan tokolitik sayesinde, prenatal kortikosteroid tedavisi almak için yeterli zaman kalması sa lanmı olmaktadır. Hastanemizde PEMR'si olmayıp steroid alan grupta preklampsi ve serviks yetmezli inin fazla olması, gebelik komplikasyonları nedeniyle erken do uma dolayısı ile de gebelik haftasının steroid almayan gruba göre daha dü ük olmasına ba lı olabilece i dü ünüldü (tablo 6).

Ayrıca çalı maya alınan 37 gebelik haftası altı preterm do umların do um eklinin daha çok sezeryanla olması, Kocaeli Üniverstesi Tıp Fakültesi Hastanesinin referans

hastane olmasına ve komplikasyonlu gebeliklerin hastanemizde daha sık izlenmesine, bu nedenle de daha çok sezeryan endikasyonu konulmasına ba lanabilir (Tablo 7).

Teksam ve ark.'nın 36 gebelik haftası altında do up ölmü bebeklerin postmortem akci er patolojilerinden yapılan çalı mada, sadece surfaktan alan, surfaktan ve steroid tedavisi alan ve hiçbir tedavi almayanlarla (kontrol grubu) kar ıla tırıldı ında, kontrol grubunda do um kilolarının daha fazla oldu u, cinsiyet APGAR skor ve ölüm ya larıyla ili kili farkın olmadı ı görülmü tür (205). Gebelik haftaları 24-34 arasında olan antenatal steroid tedavisi alan bebeklerde steroid uygulanmayan gruba göre, steroid tedavisi alanlarda do um a ırlı ının anlamlı olarak daha dü ük oldu u görülmü tür (206).

Wang ve ark.'nın yaptı ı çalı maya benzer ekilde çalı mamızda steroid alanlarla almayanlar arasında 1. ve 5. dak APGAR de erleri ve yenido an ölümü arasında fark saptanmadı (Tablo 7).

Gebelik haftası, PEMR'li ve PEMR'siz anne bebeklerinde antenatal steroid alanlarda, almayanlara göre daha dü ük idi. PEMR'siz anne bebeklerinde gebelik haftasının ve buna ba lı do um a ırlı ının dü ük olması, erken do uma neden olabilecek di er sorunlardan preeklampsi ve serviks yetmezli inin daha fazla olmasına ba lı olabilece i dü ünüldü (Tablo 7).

Ayrıca PEMR'li vakalarda do umda daha dü ük a ırlık ve gebelik haftası oldu u Furman ve ark.'nın yaptı ı çalı mada da görüldürken ⁽²⁰⁷⁾. dü ük do um a ırlı ının nedeninin Kim ve ark. tarafından yapılan çalı mada PEMR'li olgulardaki plasenta geli iminde defekt ve spiral arterin myometriyal segmentinde fizyolojik transformasyonun bozuklu una ba lı oldu u gösterildi (208) (Tablo 7).

Frank ve ark.'nın hamile farelerle yaptı ı çalı mada antenatal steroidin surfaktan sentezinde uyarılmayla birlikte, hiperoksiye ba lı akci er zedenlenmesinde koruyucu etkisi olan enzim sentezinin arttı ı gösterilmi tir (209).

Antenatal steroid verilen köpek yavrularında hayatın 1. Gününde solunumsal fonksiyonlardaki düzelmenin, akci erdeki endotelial nitrik oksit sentaz protein ekspresyonunun artı ına ba lı oldu u dü ünüldü (210).

Antenatal steroidin akci er olgunlaşmasındaki stimülatör etkilerinde, endojen kortizolün önemli oldu unu belirten çalı malar da mevcuttur. Domuzlarda,

hipofizektomi sonrası akci er geli iminin bozulmasının, azalmı kortizol seviyesiyle ili kili oldu u gösterilmi tir (211). Ayrıca koyunlarda ACTH tedavisiyle de kortikosteroid sentezini artırarak akci er olgunlaşmasının sa landı ı gösterilmi tir (212).

Prenatal steroidin, surfaktan sentezinin artmasını, postnatal adaptasyon için gerekli olan yapısal de i iklikleri, büyüme faktörlerini, akci er sıvı metabolizmasını, antioksidan enzimleri ve adrenerjik reseptörleri de etkiledi i bilinmektedir (213).

Solunumsal morbidite üzerine olan etkilerine yönelik bu zamana kadar çok sayıda çalı ma yapılmı tır.

Smrcek ve ark.'larının yaptı ı çalı mada prematür do an bebekler 28 gebelik haftası altında ve üstünde olmak üzere ikiye ayrıldı . Ve antenatal steroidin 28 haftanın üzerindeki mekanik ventilatörde kalı ve oksijen destek tedavi süresinde, surfaktan tedavi ihtiyacında azalmaya yol açtı ı; ancak RDS görülme sıklı ında belirgin azalma tespit edilmi . Aynı çalı mada NEK ve yenido an ölümünde ise belirgin azalma saptanmı tır (214).

Manktelow ve ark. yaptı ı çalı mada antenatal kortikosteroid kullanımının gebelik haftasına göre yenido an morbidite ve mortalitesi üzerine olan etkilerine 33 gebelik haftası altında do anlarda bakıldı ve 24-29 gebelik haftası arasında do anlarda mortalitede anlamlı olarak dü ü görülürken, 31 gebelik haftasında BPD geli iminde anlamlı dü ü görülürken di er gebelik haftalarında fark saptanmamı tır. Canlı kalanlarda da hastanede kalı süreleri açısından fark saptanmamı tır (215).

McEvoy ve ark. yaptıkları çalı mada preterm do anlarda antenatal steroid tedavisi alanlarda, almayanlara göre daha yüksek fonksiyonel rezidüel kapasite, kompliyans saptanırken, daha dü ük surfaktan ve oksijen destek tedavisi görülmü (216).

Teksam ve ark.'nın 36 gebelik haftası altında do up ölmü bebeklerin postmortem akci er patolojilerinden yapılan çalı mada, sadece surfaktan alan, surfaktan ve steroid tedavisi alan ve hiçbir tedavi almayanlarla (kontrol grubu) kar ıla tırıldı ında a ır hiyalen membran hastalı ının ve RDS'nin surfaktan ve steroid tedavisi almı larda, sadece surfaktan tedavisi almı lara oranla daha az görüldü ü tespit edilmi tir (205). Kari ve ark.ları ve Wang ve ark.larının benzer sonuçla birlikte steroid tedavisi alanlarda daha dü ük surfaktan ihtiyacı ve daha kısa süreli ventilasyon ihtiyacı oldu unu göstermi tir (217).

Çalı mamızda PEMR'siz grupta RDS, BPD, mekanik ventilasyon ihtiyacı (entübe/nazal), oksijen destek tedavisi ve alınan toplam surfaktan tedavisi açısından steroid alan grupta, almayan gruba göre belirgin azalma bu bilgilerle örtü mektedir (Tablo 8).

Kortikosterodin VK'yı azaltıcı etkisi ilk olarak Liggins ve Howie tarafından 1972 yılında bildirilmi olup (146), Garite ve ark. betametazonun germinal matriks kapillerleri üzerindeki satbilize edici etkisine ba lı 24-28 gebelik haftası arasında VK'nın azaldı ını göstermi lerdir (218).

Daha sonra Crowley'in analizi ve birçok ba ka çalı mayla antenatal betametazonun VK ve PVL'yi azalattı ı ortaya konmu tur (219).

Hayvan deneyleri yapılarak benzer sonuçlar elde edilmi tir. Koyun fetuslarında antenatal steroidin, vazokonstriktif etkiye ba lı olarak serebral kan akımını %25-30 oranında azalttı ı ve bu ekilde VK'dan korudu u belirtilmi tir (220). Antenatal glukokortikoid tedavisinin, hücre farklılaşma hızını artırması, serebral dola ımdaki endotelial hücrelerin maturasyonunu hızlandırması, antioksidan enzimleri artırması, sistemik inflamatuvar yanıtın iddet ve etkisini azaltması; NEK ve VK sıklı ında azalmaya yol açtı ı dü ünülmü tür.

Cochrane meta analizinde pretermelerde verilen antenatal steroidin RDS, VK ve mortalitede belirgin dü ü e neden oldu u görülürken (221), Canterino ve ark. yaptı ı 1161 preterm yenido anın katıldı ı çalı mada steroid maruziyetiyle VK ve PVL riskinde azalma oldu u gösterilmi tir (222). Benzer etkiyi Baud ve ark. PVL üzerinde göstermi tir (181).

Çalı mamızda steroid alan PEMR'siz anne bebeklerinde VK geli iminin, antenatal steroid alanlarda daha az olması literatür bilgileriyle örtü mektedir (Tablo 10).

NEK'de antenatal steroid tedavisinin etkinli i çeli kilidir. Bauer ve ark.'nın yaptı ı çalı mayla prenatal betametazon tedavisiyle NEK sıklı ının %7,1'den %2 'ye dü tü ü, Crowley'in metaanalizinde bu oranın %65 azaldı ı bildirilmi tir. Ayrıca Smrcek ve ark.'larının yaptı ı çalı mada prematur do an bebekler 28 gebelik haftası altında ve üstünde olanlar olarak ikiye ayrıldı ında, 28 haftanın üzeridekilerde antenatal steroid NEK riskini azalttı mı tir. Roberts ve Dalziel'in yaptı ı meta analizde steroid tedavisi NEK geli imini %50 oranında azatlı ını göstermi lerdir (223).

Guthrie ve ark. ile Lawrence ve ark.'nın yaptıkları çalı mada steroid ile tedavi edilen annelerin bebeklerinde NEK insidansının arttı nı belirtmi lerdir. Guthrie ve ark. bu artı nın do um a ırlı ıyla ili kisiz olarak steroid tedavisi alanlarda NEK riskinde artı a yol açtı nı belirtilmi tir (224-225).

Wang ve ark.'nın yaptı ı çalı mada çok dü ük a ırlıklı pretermelerde antenatal steroid alan grupla almayan grup arasında yenido an ölümü, NEK açısından fark görülmemi tir. Ba ka bir çalı mada bu bilgileri destekler nitelikte sonuçlar elde edilmi tir (226).

Çalı mamızda da PEMR'siz anne bebeklerinde antenatal steroidin NEK, bununla ili kili aldıkları TPN tedavi süresi üzerine etkisi bulunmamı tır (Tablo 10).

Antenatal glukokortikoidlerin olumlu etkilerinden birisi de PDA kapanmasını sa layıcı etkidir. Duktus arteriyozus kasının maturasyonunu artırarak etki etti i dü ünülmektedir. Bir çalı mada da 500-1500 gram arası bebeklerde PDA sıklı mının antenatal steroid ile %34'ten %18'e dü tü ü gösterilmi tir (227). Bauer ve ark. antenatal steroid tedavisi ile PDA insidansının %12,5'ten %7,5'e dü tü ü göstermi olup çalı mamızda da benzer sonuç elde edilmi tir (228) (Tablo 11).

Antenatal kortikosteroid kullanımının PEMR'li olgularda koryoamnionit insidansını artırabilece i ve bununla ili kili olarak kistik periventriküler lökomalazi ve serebral palsy ihtimalini artıraca ıyla ilgili endi eler bulunmaktadır (8).

Antenatal kortikosteroid kullanımı, neonatal ölüm, RDS, VK, NEK hızında dü ü e neden oldu u bilinmektedir ancak e er membran rüptürü zamanı 24 saati a arsa RDS dı ndakiler için bu dü ü istatikselsel olarak anlamsız olur. RDS açısından da membran rüptürü zamanı 48 saati a tıysa anlamsız olur (223).

Bu sonuçlar, antenatal kortikosteroid kullanımında engel olu turmamalıdır. Vurgulanmak istenen tedavide hızlı davranılmalı ve dikkatli olunmalıdır çünkü PEMR sonrası %60-%70 olguda 48 saat içinde do um gerçekleşmektedir (229).

1980'lerde yapılan çok sayıda ki randomize çalı malarda PEMR'li vakalarda kullanılan antenatal korikosteroidin postpartum endometriti artırdı ı gösterilmi ancak septik komplikasyon riskinde artı görülmemi tir (230-231).

Ancak güncel çalı malarla PEMR olgularında antenatal kortikosteroid kullanımının anne ya da bebek açısından enfeksiyon riskini artırmadı ı gösterilmi tir.

Cochrane Database meta-analizine göre PEMR'li olgularda antenatal kortikosteroid kullanımı veya kullanılmaması arasında anne ölümü, koryoamnionit, puerperal sepsis açısından istatistiksel fark görülmemiştir. Aynı zamanda bu iki grup arasında uzamı erken membran rüptüründe de neonatal enfeksiyon açısından fark görülmemiştir (223).

Ba ka bir tartışma konusu, PEMR vakalarında kortikosteroid ve antibiyotiklerin birlikte kullanımında, immün konak cevabına bağlı antibiyotik etkilerini bozabilmesi üzerinedir.

1995 yılında bunu destekler tarzda çalışmalar çıksa da son yıllarda yapılan çok sayıda çalışma bunu doğrulamamaktadır.

Antibiyotik tedavisi alan PEMR'li 39 kadınla, PEMR'li antibiyotik ve kortikosteroid tedavisi birlikte alan 38 kadın karşılaştırılması, maternal ve neonatal enfeksiyon riski arasında fark bulunmazken, kortikosteroidlerin, antibiyotiklerin etkilerini antogonize etmediği de gösterilmiştir (232).

Benzer başka birçok merkezli çalışmada antibiyotik –plasebo ve antibiyotik-kortikosteroid alan gruplarda anne ve bebek enfeksiyon riskinin aynı olduğu görülmüştür (233).

PEMR ile komplike olmuş gebeliklerde kullanılan antibiyotik ve kortikosteroid tedavisinin uzun dönem etkilerinden çekinilmiştir. Geç ba langıçlı sepsis ve normal floranın antibiyotikler tarafından baskılanarak hastane kaynaklı dirençli organizmalarla kolonize olabileceği düşünülmüştür. Bu teorik kaygı, yapılan geniş retrospektif çalışmalar sonucu desteklenmemiştir (234).

Ba ka tartışma konusu da çok erken pretermelerde antenatal kortikosteroidin PEMR'li olgularda kullanımıyla ilişkilidir. Yirmi sekiz gebelik haftası öncesinde PEMR gelişimi olgularda antenatal kortikosteroidlerin kullanımıyla ilgili net bilgi yoktur. 'National Institutes of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network' e girer PEMR bulunan gebelerden doğan 1000 gr ve altında pretermelerde antenatal kortikosteroidin belirlenen klinik etkilerin ortaya çıkmadığı görülmüştür. Ancak bu çalışma sadece 62 bebek değerlendirilerek yapılmıştır (235).

Ba ka bir Cochrane meta-analizde üstte belirtilen bulgulara benzer sonuçlar elde etmiş, yalnız VK'nın 28 gebelik haftanın altında doğmuş bile olsa azalmı olduğu

görölmü tür. Bu çalı manın sadece 49 infantla yapılmı olması sorunlarından biridir (223).

Antenatal dönemde steroid uygulamasının koryoamniyonit, endometrit gibi maternal enfeksiyon ve yenido an enfeksiyonu üzerine etkisini ara tırmak için bir çok çalı ma yapılmı ve bazı yayınlarda gebelerin immunolojik yanıtta de i ikliklerle ilgili bilgiler rapor edilmi tir. Denison ve ark. steroid öncesine göre sonrasında nötrofil sayısında artı bildirmi (236). Cunningham ve Evans T hücre mitojen hemaglütinine yanıtında geçici ve inkomplet bir supresyon geli ti ini göstermi tir (237). Robert ve Dalziel ise yayınladıkları meta analizde steroid kullanımında anne ölümü, koryoamniyonit erken yenidoa an enfeksiyonu ve puerperal sepsis geli imi açısından anlamlı fark görülmezken PEMR’li vakalarda kullanımının etkili oldu u gösterilmi tir (223). Ba ka bir metaanalizde de, EMR durumunda bile maternal enfeksiyöz morbidite açısından olumsuzluk gösterilememi tir (238). Morales ve ark. ’nın çalı masında PEMR’li olgularda steroid kullanımında septik komplikasyonlarda artı olmadı ı gösterilmi tir (239). Ancak NIH konsensus raporunda PEMR’de koryoamniyonit geli medi i sürece antenatal kortikosteroidin verilmesinin faydalı oldu u görü ü olmakla birlikte, normalde 34 gebelik haftası olan sınırın, PEMR varlı ında 30-32 gebelik haftasına çekilmesinin nedeni de PEMR varlı ında olu abilecek risklerin, prematür ili kili risklerden 30-32 hafta sonrasında daha fazla olmasıdır (240).

Çok sayıda çok dü ük do um a ırlıklı preterm, semptomatik olmayan koryoamniyonite ba lı geli en PEMR sonrası do maktadır. 30 gebelik haftası altında do umu gerçeikle en ve preterm eylemde olan membranları sa lam gebelerin %70’inde amniyotik sıvı ve/veya membran kültürlerinde üreme veya dü ük patojenik mikroorganizma tespit edilmi tir. Aynı oranda 30 gebelik haftası öncesi do umlarda, histolojik koryoamniyonit bulunmaktadır. Erken do um eyleminde olan kadınların amniyotik sıvılarında, semptomatik olmasalar dahi inflamatuvar hücreler ve proinflamatuvar sitokinler saptanmı tir. Bu kadınların ço unda do umdan haftalar veya aylar öncesinde dü ük derecede asemptomatik koryoamniyonit görölmektedir.

Bakteri kaynaklı intaruterin enfeksiyonların preterm do umlara neden oldu u bilinmektedir. Normalde amniyotik kavite sterilken amniyotik sıvıda bakteri izolasyonu amniyotik kavitenin bakteriyel invazyonu (AKB) olarak

adlandırılmaktadır. Çok sayıda kolonizasyon subklinik olmakla birlikte, amniyotik sıvı analizi olmadan da tanı koymak mümkün olmamaktadır. Membranları yırtık olmayan preterm doğumlarda AKB %12,8 görülürken PEMR'li olgularda bu oran %32,4'e çıkmakta ve doğumun başlamasıyla birlikte bu oran %75'e yükselmektedir (66).

AKB'ni olan annelerde erken doğum, PEMR, koryoamniyonit ve zararlı perinatal sonuçlara sahip olma olasılığı daha yüksektir ve AKB çok sayıda annede klinik bulgu vermez. PEMR'le karşılaşan annelerde gebelik haftası dükkükçe AKB olma olasılığı da ayrıca artmaktadır (241).

Klinik uygulamada erken doğum yapan kadınların çoğunda klinik olarak sessiz koryoamniyonit bulunmaktadır ve kortikosteroidle tedavi edilmektedir (242).

Ancak yine de koryoamniyonitle antenatal kortikosteroid tedavinin birlikte etkisini bilmek zordur. Normal fetus immün olarak gelişimi ve koryoamniyonit fütüste primer olarak fetal akciğerleri de uyarmaktadır. Bu da akciğer hasarlanması sonrası gelişen akciğer normalden farklı bir gelişime yol açmaktadır. Ancak kortikosteroid tedavi verilme zamanına göre fetal immün yanıtta baskılanma veya artışı olmaktadır. Bunu belirlemek için yapılan çalışmada koyun fütüsüne amnion sıvısına enjekte edilen endotoksinle aynı anda antenatal steroide maruz kalırsa kortikosteroidler, endotoksinin aktive ettiği inflamasyonu durdurur; ancak 5 ile 15 gün içinde fetal immün yanıt tekrar olur. Hem kortikosteroid hem de inflamasyon fetal immün cevabı farklı yollar ve zamanda etkilerler (243-244).

Tanir ve ark.'nın yaptığı çalışmada,37 gebelik haftası altı doğum antenatal steroid tedavisi almı PEMR'li olgularla, PEMR'i bulunmayan olgular karşılaştırıldı. Histolojik koryoamniyonit PEMR'li olgularda daha fazla oranda görülmü. Neonatal sepsis PEMR'li olgularda daha fazla görülürken istatistiksel olarak fark saptanmamıdır. Ancak histolojik olarak koryoamniyoniti olan PEMR'li olgularda sepsis anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Ayrıca klinik ve histolojik koryoamniyonit, postpartum endometrit PEMR'li olgularda daha fazla olduğu görülmüştür (245).

Tavanelar üzerinde yapılan çalışmada, gebetavaneların uterus boynuna E.Coli enjekte edilmesi ve hem E.Coli enfeksiyonu hemde glukokortikoide maruz kalanlarda E.Coli enfeksiyonu ve buna bağlı mortalitede artış saptanmıştır (246).

Çalı mamızda PEMR'siz anne bebeklerinde antenatal steroid alan ve almayanlar arasında annede enfeksiyon, koryoamniyonit, erken sepsis ve bebek CRP de erleri açısından anlamlı fark yoktu. Aynı ekilde PEMR'li anne bebeklerinde de antenatal steroid alan ve almayanlar arasında annede enfeksiyon, koryoamniyonit, erken sepsis ve bebek CRP de erleri açısından anlamlı fark bulunmadı (Tablo 6,9). Antenatal steroid alanlarda PEMR'lilerde PEMR'sizlere göre koryoamniyonitte, yenido an erken ve geç sepsisinde ve bebek CRP'sinde anlamlı artı izlenmi tir (Tablo 12,15). Bu artı PEMR'nin koryoamniyonitin en önemli risk faktörleri arasında olmasına ba lanabilir (54).

Çalı mamıza dahil edilem PEMR'li anne bebeklerinin, plasanteal örnekleri veya amniyotik sıvı örnekleri enfeksiyon de erlendirilmesi için çalı ilmamı tir. Buna ra men PEMR'li grupta yenido an erken ve geç sepsisi ve bebek CRP'sindeki artı ın PEMR'li annelerde ço unlukla sessiz seyreden histolojik koryoamniyonit ve AKB 'nin bir sonucu oldu u dü ünülebilir (Tablo 9). Bu çıkarım anne CRP'sinin PEMR'li ve PEMR'siz gruba göre daha yüksek olması da desteklemektedir. Ayrıca gebelik haftası küçüldükçe PEMR'in nedeni olan histolojik koryoamniyonitte artı olması, grubumuzda PEMR'li steroid alan grubun, gebelik haftasının di er grupların arasında en dü ük olması bu dü ününeyi desteklemektedir.

Been ve ark.'larının yaptıkları çalı mada 32 gebelik haftası altında do anlarda histolojik koryoamniyonit olmayan, histolojik koriyoamniyoniti olup fetal etkilenimi olmayan, her ikisi de olan 3 grup halinde incelenmi . Ve PEMR, klinik koryoamniyonit, ate , CRP artı ı histolojik koriyoamnioniti olup fetal etkilenimi olan veya olmayan grupta fazla bulunmu tur, gebelik haftası ise histolojik koriyoamnionit negatif grupta en fazla olup, APGAR skorları açısından fark saptanmamı tir. Histolojik koriyoamnionit pozitif olan grupta ise preeklampsi daha az görülmü tür (247).

SNAP-2 skoru de eri 0-115 arasından de i mekte olup, yüksek de erler yenido anın fizyolojik durumunda bozuklu u göstermektedir (248).

Soraisham ve ark.'nın, 33 gebelik haftası altında klinik koryoamniyonitin neonatal morbidite ve mortalite üzerindeki etkilerine bakımı tir. Koryomanioniti olanlarda 5. dak APGAR de eri, gebelik haftası ve do um a ırlı ı anlamlı olarak dü ük görülürken, antenatal setroid kullanımı, SNAP-2 daha yüksek görülmü tür.

Koryoamniyonitlerde RDS, PDA, BPD, akciğer VK ve ROP, yenidoğan sepsisi daha fazla görülmüştür olup, NEK sıklığında fark saptanmamıştır (133,249).

Bu çalışmalarda olduğu gibi çalışmamızda steroid alan PEMR'li grupta PEMR'siz gruba göre 1. ve 5. dak APGAR, SNAP-2 skoru fazla olup, aynı grupta morbiditeyi belli eden RDS, PDA, BPD, VK ve ROP, yenidoğan sepsisi, NEK daha fazla görülmüştür (Tablo 13).

Antenatal kortikosteroid tedavisinin, koryoamniyonit ve bununla ilişkili akciğer gelişimi üzerindeki etkilerini de belirlemek için tavşanlar üzerinde yapılan hayvan deneyinde, tavşanlar 5 gruba ayrılmıştır. Akciğer gelişimlerinin kanaliküler safhasında uterus boynununa steril veya E.Coli taşıyan iğne batırılmıştır. 1. grup; E.Coli inokule edilenler ve steroid tedavisi almayanlar, 2. grup E.Coli inokule edilip inokulasyondan 6 saat sonra tek doz betametazon alanlar. 3. grup E.Coli inokulasyonu sonrasında 6. ve 24. saatlerinde betametazon alanlar, 4. grup steril iğne batırılıp tek doz betametazon alanlar ve 5. grup steril iğne batırıp kortikosteroid tedavi almayan kontrol grubu. 24 saat sonrasında doğum gerçekleştirilmiştir. Mortalite E. Coli ve antenatal steroid verilenlerde, sadece E.Coli verilenlerden ve kontrol gruptan belirgin fazla bulunmuştur. Akciğer volümü enfeksiyona maruz kalıp antenatal steroidi 2 doz alan grupta (grup 3) sadece enfeksiyona maruz kalan gruba (grup 1) göre daha düşük tespit edilmiştir. Bununla birlikte hem kortikosteroid hemde enfeksiyonu olan grupta akciğer volümünde, alveolar yüzeyde ve interstisyel volümde kontrol ve sadece enfeksiyonu olan gruba göre düşük görülmüştür ve yeni BPD bulguları olarak tanımlanmıştır (246).

Koyunlar üzerinde yapılan hayvan deneylerinde de inflamasyonun BPD gelişiminin merkezinde olduğunu gösteren bulgular elde edilmiştir. Fötal dönemde enfeksiyona maruziyet hem fötal hemde postnatal inflamatuvar yanıtı başlatarak BPD'ye yol açan akciğer hasarına neden olmaktadır. Kortikosteroid ve koryoamniyonit fötal gelişimi uyararak RDS'yi azaltırken, immün sistemdeki değişikliklerle BPD katkıda bulunmaktadır (243-244).

Been ve ark.'nın 32 gebelik haftası altında histolojik koryoamniyonit olmayan, histolojik koryoamniyoniti olup fetal etkilenimi olmayan, her ikisi de olan 3 ayrı grupta yaptıkları çalışmada fötal etkilenimi olmadan koryoamniyoniti olanlarda RDS daha az görülürken, fötal etkilenim olan grupta RDS gelişiminin gebelik haftasıyla

ili kili oldu u tespit edilmi tir. Koriyoamniyonitin a ırlı ıyla birlikte surfaktan dozu aynı olsa bile ekstübasyonun uzamı oldu u ve pretermelerde koriyoamniyonit varlı ında verilen surfaktanın etkisinin dü ük oldu u gösterilmi tir (247).

Sepsisi olan preterm bebeklerde, trakeal aspirat sıvı yüzey gerilimi artmı olup, surfaktan fonksiyonlarının zayıflamasına neden olmaktadır. Bu keza akut RDS olanlarda surfaktan fosfolipid kompozisyonun bozulmasına ve hem surfaktan protein düzeylerinin, hem de aktive surfaktan fraksiyonun dü mesine neden olmaktadır (250-253).

Koryoamniyonitin, pulmoner maturasyonu ve surfaktan yapımını uyardı ı bilinsede mekanik ventilatöre kar ı geli en pulmoner inflamatuvar yanıtın, fetal dönemde maruz kalınan enfeksiyonla ili kili oldu u gösterilmi tir. Benzer eilde, preterm yenido anlarda 7 günden fazla mekanik ventilasyonda kalı BPD riskini artırmaktadır (106,254-258).

Histolojik koryoamniyonit PEMR'li olgularda daha fazla oranda görülmü . Neonatal sepsis PEMR'li olgularda yüzde olarak daha fazla görülürken istatikselsel olarak fark saptanmamı tir. Ancak histolojik olarak koryoamniyoniti olan PEMR'li olgularda sepsis daha fazla bulunmu tur. Ayrıca klinik ve histolojik koryoamniyonit, postpartum endometrit PEMR'li olgularda daha fazla oldu u görülmü tür. RDS, yenido an yo un bakımında kalı sürelerinde iki grup arasında istatistiksel fark bulunmamasına ra men PEMR'li olgularda daha fazla oldu u görülmü ve bununda gruplardaki hasta sayısının yetersiz olu uyla ilgili olabilece i dü ünülmü (245).

Roberts ve ark. yaptı ı çalı mada prematür do anlarda, antenatal steroid tedavisi alanlarla almayanları kar ıla tırmı ve tedaviyi alanlarda yenido an ölümü, RDS, VK, NEK, solunum deste i, hastanede kalı süresi ilk 48 saatte görülen enfeksiyon riskinde azalma saptanmı tir (223).

Bu bilgilerle çalı mamızda bulunan PEMR'li olup steroid alanlarda PEMR'li olup steroid almayanlara göre RDS'nin steroid alanlarda anlamlı olarak daha fazla görülmesi, hem gebelik haftasının dü ük olmasına hem de erken neonatal sepsisin anlamlı fark olmamasına ra men daha fazla görülmü olmasına ba lanabilir. Erken neonatal sepsis belirgin bir artı göstermeden RDS veya BPD'nin PEMR'li grupta fazla olmasının bir di er nedeni klinik bulgu vermeyen antenatal inflamasyonun varlı ı olabilir. Steroid alanlar PEMR'li ve PEMR'siz olarak iki gruba ayrıldı ında

ise RDS, BPD, mekanik ventilatörde kalı süresi, toplam oksijen destek tedavisinin anlamlı olarak PEMR'li grupta fazla olması gizli ve/veya a ikar koryoamniyonitle ili klili oldu unu desteklemektedir (Tablo 14).

PEMR'in, çok sayıda farklı mekanizma üzerinden nörogeli im üzerine zararlı etkilerinin oldu u bilinmektedir. Nörogeli imsel bozuklu u olan bir çok vakada intrapartum asfiksi, prematürite, intrauterin enfeksiyon, antepartum kanama ve ço ul gebelik etyolojide suçlanırken, bu faktörlerden ba ımsız olarak PEMR ile ili kili oldu u bilinmektedir (259).

Alexander ve ark ile Verma ve ark. koryoamniyonitli anne bebeklerinde VK ve PVL'nin artımı oldu unu rapor etmi lerdir. Aynı zamanda Wu ve ark. klinik koryoamniyonitin, kistik PVL ve serebral palsi ile ili kili oldu unu göstermi tir (100,260,261).

Allison ve ark. 30 gebelik haftası altında do anlarda antenatal enflamasyonu olanlarda antenatal steroidin evre 3 VK, parankim içi ekodansite artı ı, PVL ve uzun dönem nöregeli imleri üzerine etkilerine bakılmı tır. Bu çalı mada tamamlanmamı steroid dozu varsa inutero enfeksiyonu olanlarda steroid kullanımının evre 3 VK, parankim içi ekodansite artı ı ile ili kili bulunmu . Koriyoamniyonitle beraber steroid tedavisi alanlarda enfeksiyonu olmadan steroid tedavisi alanlara göre istatistiksel farklılık olmamasına ra men daha fazla evre 2 ve 3 VK, intraparakimal ekodansite artı ı tespit edilmi tir (262).

Bizim çalı mamızda da PEMR'li anne bebeklerinde steroid kullanan ve kullanmayanlarda VK açısından anlamlı fark görülmezken, yüzde olarak steroid alanlarda daha fazla oldu u görüldü. Ayrıca steroid alanlarda PEMR'li olan grupta PEMR'siz olan gruba göre VK daha fazla saptandı (Tablo 17).

Tanir ve ark. yaptı ı çalı mada, 37 gebelik haftası altı do an antenatal steroid tedavisi almı PEMR'li olgularla, PEMR'ü bulunmayan olgular kar ıla tırılmı tır.

NEK, yenido an yo un bakım ünitelerinde gasttointestinal ili kili morbidite ve mortalitenin en sık nedenlerinden biridir (263). Özellikle pretermlerde, NEK olmayan pretermlere göre hastanede kalı süresini 60 gün kadar artırmaktadır (264).

NEK patogenezinde birçok sayıda etken rol oynamakla birlikte en önemli faktör prematuritedir (224,265). Ayrıca do um a rılı ının dü ük olması (1), koryoamniyonit (2),sepsis (3), PDA (4), indometazin tedavisi (5), mekanik

ventilasyon (6), 5.dak APGAR skorun 7'nin altında olması (7), antenatal steroidler (8), perinatal asfiksi (9), sayılabilmektedir. Bu nedenlerin bir ço u da PEMR etyolojisinde bulunan veya PEMR ve prematürüteye ba lı geli en zararlı etkilerinden olu maktadır (224,265-273).

Çalı mamızda PEMR olan ve antenatal steroid alanlarda, almayanlara göre NEK sıklı ında istatistiksel fark görülmemesine ra men artı oldu u dikkati çekmektedir. Ayrıca steroid alanlarda PEMR olanlarda, olmayanlara göre NEK daha fazla görülmü olup, nedeni etyolojisinde yer alan sepsisin, PDA ve indometazin tedavisinin, do um a ırlı ı dü üklü ünün, koryoamniyonitin, APGAR skor dü üklü ü, mekanik ventilatörde kalı süresinin daha fazla olması NEK'in daha fazla görülmesine neden oldu u dü ünüldü (Tablo 16).

Antenatal steroid tedavisinin PDA'yı azaltıcı etkisi bilinmektedir. Ancak çalı mamızda PEMR olan ve antenatal steroid alan grupta antenatal steroid almayan gruba göre PDA görülme sıklı ında istatistiksel fark yoktu ancak PEMR olup antenatal steroid alanlarda, almayanlara göre artı oldu u dikkati çekti (Tablo 11,17). Antenatal steroid alanlarda PEMR olanlarda, PEMR olmayanlara göre daha fazla PDA ve tedavi gerektiren PDA görülmesi, membran rüptürüne sonucunda artan sepsise ba lı olabilece i dü ündürmü tür. Soraisham ve ark.larının, 33 gebelik haftası altında olgularda yaptıkları çalı mada koryoamniyonitlerde RDS, PDA,BPD, a ır VK ve ROP, yenido an sepsisi daha fazla görüldü. Çalı mamızda da benzer ekilde, steroid alan grupta PEMR'li olanlarda, olmayanlara göre daha fazla PDA daha fazla görülmü tür (133).

Çalı mamızda maternal enfeksiyona ba lı antibiyotik tedavisi alanlarda, anlamayanlara göre BPD görülme sıklı ı daha fazla görülmü olup, fetal dönemde enfeksiyona maruziyetin, BPD sıklı ını arttırdı ı bilgisi ile örtü mektedir (Tablo 18). PEMR'li grupta membran rüptürü süreleri, steroid alan grupta almayana göre daha fazla oldu u görüldü. EMR süresinin daha uzun olması, bu gruptaki gebelik haftalarının daha dü ük olup, tokolizle maturasyon için zaman kazanılmaya çalı ılmı olmasına ba lı olabilece ini dü ündürmektedir. Ancak bekleme süresi uzadıkça fötüsün dı ortamlarla maruziyeti daha da artaca ı için çalı mamızda oldu u gibi sepsis ve sepsise ba lı komplikasyonların görülme sıklı ını artırmaktadır (Tablo 12).

Erken membran rüptür süresi 48 saatin üzerine çıktı ında BPD riski, 2 kat arttı 1 dikkati çekmi tir (tablo 19).

Antenatal kortikosteroid koruyucu etkisi 48 saatin üzerindeki EMR'lerde etkisiz oldu u yayınlarda bildirilmi tir (223). Bizim çalı mada EMR'si 48 saatin üzerinde olan antenatal steroid alan bebeklerde, BPD'nin %38 gibi çok yüksek oranda görülmü olması ve steroid almayan EMR'li bebeklerde %22 oranında, PEMR'siz olup antenatal steroid tedavisi alanlarda %5,9 kadar dü ük olması bu gözlemi desteklemektedir. Antenatal steroid almayan ve PEMR'si olamayan bebeklerdeki BPD sıklı ı, PEMR'si olup antenatal sterodi alanlardan farklı olmaması dikkati çekmi tir. Bu nedenle PEMR olan bebeklerde antenatal steroid verildikten hemen sonraki 48 saat içerisinde do umun gerçekleşmesi ile BPD riskinin azalabilece ini dü ünebiliriz (tablo 19).

Sonuç olarak bizim çalı mamızda PEMR'siz anne bebeklerinde antenatal steroid ba ta RDS, BPD ve PDA olmak üzere prematürite morbiditesini azaltırken; PEMR'li olgularda ise antenatal steroid RDS, BPD ve ROP görülme riskini artırmaktadır. Antenatal steroid alanlarda PEMR, RDS BPD ve PDA ba ta olmak üzere prematürite morbiditesini özellikle erken ve geç sepsis riskini artırmaktadır. Bu nedenle PEMR'li bebeklerde ilk 48 saat içerisinde antenatal steroid verildikten sonra do umun yaptırılması antenatal steroidin koruyucu etkisini PEMR'li bebeklerde gösterebilce ini dü ünebiliriz. Ancak yine de antenatal sterodin PEMR'li olgularda yenido an üzerine etkisinin daha iyi de erlendirilmesi için daha çok PEMR'li olgunun oldu u çalı malara gereksinim vardır.

7. SONUÇLAR

1. PEMR'li ve PEMR'siz grupta antenatal steroid tedavisi alan gebelerde, almayanlara göre CRP ortalamasının daha yüksek olduğu görüldü ($p < 0,05$)
2. PEMR'siz anne bebeklerinde antenatal steroid alan grupta annede enfeksiyon, YE, koryoamniyonit, serviks yetmezliği, serklaj yapılı olması oligohidroamniyoz ve UGG istatistiksel fark bulunmazken (hepsinde $p > 0,05$), annede enfeksiyon ve koryoamniyonitin daha fazla, YE'nin daha az olduğu görüldü.
3. PEMR'li ve PEMR'siz grupta antenatal steroid tedavisi alanlarda almayanlara göre gebelik haftası ve doğum ağırlığı daha düştü ($p < 0,05$).
4. Antenatal steroid PEMR'siz grupta RDS riskini 2 kat azalttı. ($p=0,0001$)
5. PEMR olmayan bebeklerde antenatal steroid BPD sıklığını 3,5 kat azalttı.
6. PEMR olmayan bebeklerde mekanik ventilasyon, oksijen gereksinim süresi ve surfaktan ihtiyacını belirgin olarak azalttı ($p < 0,05$).
7. PEMR olan bebeklerde antenatal steroid RDS riskini 2,4 kat; BPD riskini 3 kat artırdı.
8. PEMR olan bebeklerde antenatal steroid surfaktan ihtiyacını belirgin artırdı ($p < 0,05$).
9. PEMR olan bebeklerde antenatal steroid mekanik ventilasyon, oksijen ve surfaktan ihtiyacını istatistiksel fark olmamasına rağmen artırdı ($p > 0,05$).
10. PEMR olan grupta antenatal steroid geç sepsis riskini belirgin olarak artırdı ($p < 0,05$).
11. PEMR olan grupta antenatal steroid erken sepsis ve CRP'de istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen artırdı ($p > 0,05$).
12. PEMR olmayan grupta antenatal steroidin NEK, toplam TPN ve hastanede yatma süresi ve mortalite üzerine istatistiksel etki görülmedi (hepsinde $p > 0,05$).
13. PEMR olan grupta antenatal steroid hastanede yatma süresini artırdı. ($p < 0,05$).

14. PEMR olan grupta antenatal steroidin NEK, toplam TPN ve hastanede yatı süresi ve mortalite üzerine etkisi görülmedi (hepsinde $p > 0,05$).
15. PEMR olmayan grupta antenatal steroid PDA, tedavi gerektiren PDA, ROP, VK riskini belirgin azalttı tır. (hepsinde $p < 0,05$).
16. PEMR olan grupta antenatal steroid ROP riskini 3 kat artırmı tır.
17. PEMR olan grupta antenatal steroid PDA, tedavi gerektiren PDA, VK riskini istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen artırmı tır ($p > 0,05$).
18. Antenatal steroid alan ve PEMR olanlarda, antenatal steroid alan ve PEMR olmayanlara göre koriyoamniyonit sıklığı daha fazla idi ($p < 0,05$).
19. Antenatal steroid alan ve PEMR olanlarda, antenatal steroid alan ve PEMR olmayanlara göre doğum ağırlığı ve gebelik haftası daha düşüktü ($p < 0,05$).
20. Antenatal steroid alan ve PEMR olanlarda, antenatal steroid alan ve PEMR olmayanlara göre 1. ve 5.dak APGAR 'ın anlamlı olarak daha düşük, SNAP-2 skoru ise daha yüksekti ($p < 0,05$).
21. Antenatal steroid tedavisi alan ve PEMR olanlarda, antenatal steroid alan ve PEMR olmayanlara göre RDS, BPD sıklığında, mekanik ventilatör, oksijen ve surfaktan ihtiyacı arttı tır ($p < 0,05$).
22. Antenatal steroid tedavisi alan ve PEMR olanlarda, antenatal steroid alan ve PEMR olmayanlara göre, erken sepsis, geç sepsis riskini ve CRP seviyesini artırmı tır (hepsinde $p < 0,05$).
23. Antenatal steroid tedavisi alan ve PEMR olanlarda, antenatal steroid alan ve PEMR olmayanlara göre NEK riski, TPN süresini ve hastanede yatı süresi arttı tır (hepsinde $p < 0,05$).
24. Antenatal steroid tedavisi alan bebeklerin annelerinin gebeliklerinde PEMR olanlarda, olmayanlara göre mortaliteyi de i tirmemi tir ($p > 0,05$).
25. Antenatal steroid tedavisi alan ve PEMR olanlarda, antenatal steroid alan ve PEMR olmayanlara göre PDA, tedavi gerektiren PDA, ROP, VK riskini artırmı tır (hepsinde $p < 0,05$).
26. Antenatal steroid tedavisi alan ve PEMR olan bebeklerde, olmayanlara göre BPD riski EMR süresi 48 saatin üzerinde olanlarda, 48 saatin altında olanlara göre iki kat arttı tır gösterildi.

8. ÖZET

Giri ve Amaç

Neonatal mortalite ve morbiditenin ba lıca nedenlerinden biri olan prematüritenin, neden oldu u en sık komplikasyonlar; respiratuar distres sendromu (RDS), intraventriküler kanama (VK), periventriküler lökomalazi (PVL), nekrotizan enterokolit (NEK), bronkopulmoner dizplazi (BPD), patent duktus arteriyozus (PDA), prematürel retinopatisi (ROP), sepsis ve kalıcı nörolojik sekellerdir. Perinatolojideki yenilikler, preterm do um hızı azalmadı ı halde morbidite ve sa kalım üzerinde büyük de i ikliklere yol açmı tır. Antenatal steroid preterm do um riski olan gebelerde fötal akci er maturasyonunu artırarak RDS'yi ve buna ba lı olarak neonatal mortalite ve morbiditeyi azaltmak amacıyla 30 yılı a kın süredir kullanılmaktadır. Ancak antenatal steroidin preterm erken membran rüptürü (PEMR) olan olgularda uygulanmasının yenido an mortalite ve morbiditesi üzerine etkileri konusundaki tartı malar halen devam etmektedir. Bu nedenle çalı mada ki amacımız; prematürel e ba lı komplikasyonlar açısından PEMR'li veya PEMR'siz prematüre bebeklerde antenatal steroidin morbidite ve mortalite üzerine etkilerini ara tırmak çıkan bulguları, antenatal steroid almayanlarla kar ıla tırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Preterm do up yenido an yo un bakım ünitesinde izlenmi 433 bebek çalı maya dahil edildi. Çalı ma grupları PEMR ve antenatal steroid tedavisi almayan 124; PEMR olmadan antenatal steroid tedavisi alan 188; PEMR olup antenatal steroid almayan 36 ve PEMR olup steroid tedavisi alan 85 preterm bebekten olu mu tur.

Bulgular

Antenatal steroid uygulamasının, PEMR'siz grupta RDS' nu 2 kat [OR(%95 GA): 2,2 (1,3-3,5)]; BPD'yi 3,5 kat [OR (%95GA:) 3,6 (1,7-7,8)] ve tedavi gerektiren PDA sıklı ını 2,7 kat [OR(%95 GA):2,7 (1,2-6)] azalttı ı tespit edildi. PEMR'siz anne bebeklerinde antenatal steroid alanlarda BPD iddetinde ve sıklı ı, mekanik ventilasyon

ve oksijen tedavisi süresi, kullanılan surfaktan dozu, PDA, tedavi gerektiren PDA, ROP, VK gelişimi; steroid verilmeyenlere göre belirgin olarak daha az idi (hepsinde $p < 0,05$). PEMR olan bebeklerde antenatal steroid RDS'nu 2,4 kat [OR (%95 GA): 0,2 (0,1-0,5)]; BPD'yi ise 3 kat [OR (%95GA) 0,3 (0,1-0,9)] artırdığı tespit edildi. PEMR olan bebeklerde antenatal steroid tedavisi ile BPD, ROP ve geç sepsis sıklığında ve kullanılan surfaktan dozu, hastanede yatma süresinde anlamlı artış saptandı (hepsinde $p < 0,05$). PEMR olmayan grupta antenatal steroid ROP görülme sıklığını 3 kat azaltırken [OR (%95GA) 3 (1,4-6,3)]; PEMR olan grupta antenatal steroid ROP görülme sıklığını 3 kat [OR (%95GA) 0,3 (0,1-0,9)] artırdığı tespit edildi. Antenatal steroid tedavisi alan grupta PEMR olanlarda, olmayanlara göre RDS, BPD, PDA, tedavi gerektiren PDA, ROP, VK, NEK görülme sıklığında, mekanik ventilatör ve oksijen tedavisi süresi, kullanılan surfaktan dozu, erken ve geç sepsis sıklığı ve en yüksek saptanan C-reaktif protein (CRP) değerinde, total parenteral nütrisyon (TPN) tedavisi ve hastanede yatma süresinde belirgin bir artış tespit edildi (hepsinde $p < 0,05$). PEMR'si 48 saatin üzerinde olan antenatal steroid alan bebeklerde, BPD'nin %38 gibi çok yüksek oranda görüldü.

Sonuç

Bizim çalışmamızda PEMR'siz anne bebeklerinde antenatal steroid başta RDS, BPD ve PDA olmak üzere prematürite morbiditesini azaltırken; PEMR'li olgularda ise antenatal steroid RDS, BPD ve ROP görülme riskini artırmaktadır. Antenatal steroid alanlarda PEMR, RDS BPD ve PDA başta olmak üzere prematürite morbiditesini özellikle erken ve geç sepsis riskini artırmaktadır. Bu nedenle PEMR'li bebeklerde ilk 48 saat içerisinde antenatal steroid verildikten sonra dozunun yapılması antenatal steroidin koruyucu etkisini PEMR'li bebeklerde gösterebilceğimizi düşünebiliriz. Ancak yine de antenatal steroidin PEMR'li olgularda yenidoğan üzerine etkisinin daha iyi değerlendirilmesi için daha çok PEMR'li olgunun olduğu çalışmalara gereksinim vardır.

9. NG L ZCE ÖZET

Introduction :

The most common complications of prematurity -which is one of the main reasons of neonatal morbidity and mortality- include respiratory distress syndrome (RDS), intraventricular haemorrhage (IVH), periventricular leucomalasia (PVL), necrotizing enterocolitis (NEC), bronchopulmonary dysplasia (BPD), patent ductus arteriosus (PDA), retinopathy of prematurity (ROP), sepsis and permanent neurologic sequelae. Recent innovations in perinatology enabled great improvement of morbidity and survival rates. Administration of antenatal steroids to pregnant women at risk of preterm birth has been used over 30 years, reducing neonatal morbidity and mortality rates by accelerating fetal lung maturation. Nevertheless, antenatal steroid therapy to women with preterm premature rupture of membranes (PPROM) has adverse effects on newborn mortality and morbidity, which are still being debated. This study aims to compare the effects of antenatal steroid therapy on morbidity and mortality with regards to complications of prematurity, in premature babies with and without history of PPRM.

Method:

443 babies with a history of preterm birth who had been followed up in a neonatal intensive care unit were included. 121 had a history of PPRM, 85 of whom were administered steroid therapy while the rest were not. Of the 312 babies who did not have a history of PPRM, 188 were given antenatal steroids, while the rest were not.

Results:

In the non-PPROM group, antenatal steroid therapy was observed to reduce RDS twofold [OR (95% CI): 2.22 (1.38-3.58)], BPD 3.5 times [OR (95% CI): 3.66 (1.71-7.82)] and PDA requiring treatment 2.7 times [OR (95% CI): 2.73 (1.24-6.0)]. In this group, amongst those who were administered antenatal steroids, BPD rate and severity, mechanic ventilation requirement and duration of oxygen therapy, dosage of surfactant therapy, PDA (including PDA requiring treatment), ROP and IVH rates

were markedly reduced compared to the babies who were not given steroids ($p < 0.05$ for all complications). In the PPROM group, antenatal steroid therapy increased the rate of RDS 2.4 times [OR (95% CI): 0.24 (0.10-0.56)], BPD 3 times [OR (95% CI): 0.31 (0.10-0.99)] and BPD, ROP, late sepsis rate and duration of hospitalization showed a meaningful increase with steroid therapy ($p < 0.05$). With steroid therapy ROP frequency was reduced 3 times in the non-PPROM group [OR (95% CI): 3.06 (1.48-6.31)] and increased 3 times in the PPROM group [OR (95% CI): 0.36 (0.13-0.97)]. Amongst those who were administered antenatal steroids, those with PPROM had higher rates of RDS, BPD, PDA (including PDA requiring therapy), ROP, IVH, NEC, mechanic ventilation and total parenteral nutrition (TPN) requirement, duration of oxygen therapy, surfactan dose, early and late sepsis frequency, peak C-reactive protein (CRP) levels and duration of hospitalization ($p < 0.05$).

Conclucion

The results of our study demonstrate that antenatal steroid administration reduces rate of prematurity related morbidity -mainly RDS, BPD and PDA- in babies without history of PPROM, while it increases PPROM, RDS, BPD, PDA and in particular early and late sepsis rates. Further studies including more cases are needed to evaluate the effects of antenatal steroids on babies with PPROM.

10. KAYNAKLAR

1. Collaborative group on antenatal steroid therapy. Effect of antenatal dexamethasone administration on the prevention of respiratory distress syndrome. *Am J Obstet Gynecol.*1982;141:276-87.
2. Lockwood CJ. The diagnosis of preterm labor and the prediction of preterm delivery. *Clin Obstet Gynecol.* 1995;38:675-87.
3. Lamont RF. Infection in the prediction and antibiotics in the prevention of spontaneous preterm labour and preterm birth. *BJOG* 2003;110(Suppl.20):71-5
4. Moutquin JM. Classification and heterogeneity of preterm birth. *BJOG.* 2003;110(suppl):30-33.
5. Bonanno C., Wapner R. J. Antenatal corticosteroid treatment: what's happened since Drs Liggins and Howie? *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200(4):448-57.
6. NIH Consensus Development Conference Statement. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. *JAMA.* 1995;273:413-18.
7. Leviton LC, Goldenberg RL, Baker CS, et al. Methods to encourage the use of antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;281,46–52.
8. Wu YW, Colford JM Jr. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: a meta-analysis. *JAMA* 2000;284:1417–24.
9. Steven M. Peterec and Joseph B. Warshaw. The premature newborn. "Oski's Pediatrics. Principles and Practices." (Ed. McMillan JA, DeAngelis CD, Feigin RD, Warshaw JB.).Third Edition, Lippincott Williams & Wilkins; 1999;185-197.
10. Papageorgiou A, Pelausa E, Kovacs L. The extremely low-birth-weight infant. Eds: Mac Donald MG, Seshia MMK, Mullett MD. In: *Avery's Neonatology, Pathophysiology&Management of the Newborn.* 6.Edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005;460-489.
11. Ward RM, Beachy JC. Neonatal complications following preterm birth. *BJOG.* 2003;110(20):8-1.
12. Sayres W.G. Preterm labor. *American Family Physicians* 2010; 81 (4): 477-84.

13. Cunningham FG, Bloom LS, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. Çeviri Ed: Dr. Gökhan Yıldırım Preterm Doğum In: Cunningham FG, Bloom LS, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. Williams obst (23rd end) The McGraw-Hill Companies, 2010:810-811
14. Romero R, Sirtori M, Oyarzun E, et al. Prevalence, microbiology, and clinical significance of intraamniotic infection in women with preterm labor and intact membranes. *Infect Labor* 1981;161:817-24.
15. Bennett WA, Terrone DA, Rinehart BK, Kassab S, Martin JR, Granger JP. Uterus içine endotoxin infusion in rat pregnancy induces delivery and increases placental prostaglandin F₂α metabolite levels. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1496-501.
16. Iliovski V, Hirsch E. Synergy between viral and bacterial toll-like receptors leads to amplification of inflammatory responses and preterm labor in Mouse *Biol Reprod*. 2020;83:767-73.
17. Schlafer DH, Yuh B, Foley GL, Elssasser TH, Sadowsky D, Nathanielsz PW, Effect of Salmonella endotoxin administered to the pregnant sheep at 133-142 days gestation on fetal oxygenation, maternal and fetal adrenocorticotrophic hormone and cortisol, and maternal plasma tumor necrosis factor alpha concentrations. *Biol Reprod*. 1994;50:1297-302.
18. Fan YD, Pastorek 2nd JG, Miller Jr JM, Mulvey J. Acute pyelonephritis in pregnancy. *Am J Perinatol*. 1987; 4:324-6.
19. Benedetti TJ, Valle R, Ledger WJ. Antepartum pneumonia in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:423-7.
20. Xiong X, Buekens P, Fraser WD, Beck J, Offenbacher S. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: a systematic review. *BJOG* 2006;113:135-43.
21. Gomez R, Ghezzi F, Romero R, Munoz H, Tolosa JE, Rojas I. Premature labor and intra-amniotic infection. Clinical aspects and role of the cytokines in diagnosis and pathophysiology. *Clin Perinatol*. 1995 ;22:281-342.
22. Graj DJ, Robinson HB, MALONE J, Thomson Jr RB. Adverse outcome in pregnancy following amniotic fluid isolation of *Ureaplasma urealyticum*. *Prenat Diagn* 1992;12:111-7.

23. Canavan T.P., Simhan H.N., Caritis S. An evidence-based approach to the evaluation and treatment of premature rupture of membranes: part 1. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2004; 59(9): 669-677.
24. Söylemez F. Erken membran rüptürü. In: Gök in E, Durukan T, Üstay K, Ayahn A, Gürkan T, Öndero lu L.S. (Editörler). *Temel Kadın Hastalıkları ve Do um Bilgisi*. Ankara: Güne Kitabevi, 1996: 1465-1480.
25. Scott JR, Disaina J, Hammond CB, Spellacy WN. Danforth's *Obstetrics and Gynecology*. Seventy Edition 1994: 336-338.
26. Kilbride HW, Thibeault DW. Neonatal complications of preterm premature rupture of membranes. *Pathophysiology and management*. *Clin Perinatol* 2001; 28(4): 761-812.
27. Ferguson SE, Smith GN, Salenieks ME, Windrim R, Walker MC. Premature rupture of the fetal membranes: Nutritional and Socioeconomic Factors. *ObstetGynecol* 2002; 100: 1250-6.
28. Mercer BM. Preterm Premature Rupture of the Membranes. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 178-93.
29. Mercer BM, Goldenberg RL, Das A et al. The preterm prediction study: A clinical risk assessment system. *Am J of Obstet Gynecol* 1996; 174: 1885-95.
30. Premature rupture of membranes. *ACOG Practice Bulletin no.1*. Washington, DC: American College Obstetricians and Gynecologists; 1998.
31. Mercer BM, Goldenberg RL, Meis PJ, et al. The preterm prediction study: prediction of preterm premature rupture of membranes through clinical findings and ancillary testing. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 738-74.
32. Elliott JP, Gilpin B, Strong TH Jr, et al. Chronic abruption oligohydramnios sequence. *J Reprod Med* 1998; 43: 418-422.
33. Sadler L, Saftlas A, Wang W, et al. Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and risk of preterm delivery. *JAMA* 2004; 291: 2100-2106.
34. Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad RL, et al. The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetrical outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 1216-1221.
35. Parry S, Strauss JF. Premature rupture of membranes. *N Engl J Med* 1998; 38: 663-670.

36. Öcal P, Uluda S. Erken doğum ve yenidoğan ölümü. *Galenos* 2001;7:59-63
37. Cunningham FG, MacDonald PC, Laveno KJ et al. Premature rupture of membranes. In: Cunningham FG, MacDonald PC, Laveno KJ et al ed. *Williams Obstetrics: 19th ed.* Connecticut: Appelton&Lange:1994:853-875.
38. Spellacy WN. Premature rupture of membranes. In Spellacy WN, Scott JR, Disaia PJ et al ed. *Danforth's Obstetrics and Gynecology: 7th ed.* Philadelphia: Lippincott comp: 1990:353-365.
39. Alger L, Putkin M. Etiology of Premature of membranes. *Clin J Obstet. And Gynecol* 1986;29:758-767 4-Heime P, Mc Gregor J. *Trichomonas vaginalis: a re-emerging pathogen.* *Clin Obstet and Gynecol* 1993;36:1-9.
40. Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, et al. Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. *JAMA.* 2002;288:728-737.
41. Singh K, Mercer B. Antibiotics after preterm premature rupture of the membranes. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2011; 54 (2): 344-350.
42. Regan JA, Chao S, James SL. Premature rupture of membranes, preterm delivery and group B streptococcal colonization of mother. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141:184-186
43. Thomsen A, Morup L, Hansen K. Antibiotic elimination of group B streptococci in urine in preterm labor. *Lancet* 1987;1:591-594.
44. Jackson L.G, Rawiki P, Sendelbach D, Manning M.D, Engle W.D. Hospital course and short-term outcomes of term and late preterm neonates following exposure to prolonged rupture of membranes and/or chorioamnionitis. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2012;31 (1):89-90.
45. McGregor J, French J. Chlamidia trachomatis infection during pregnancy. *A J Obstet Gynecol* 1998;164:6-12.
46. Minkoff H, Grunebaum A, Schwartz R et al. Risk factors for prematurity and premature rupture of membranes: A prospective study of vaginal flora in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:965-970.
47. Gabbe SG, Neebly JR, Simphson JL. *Obstetrics; Normal and problem pregnancies.* Third Edition:743-820;1996.

48. Ki ni çi, Gök in, Durukan, Üstay, Ayhan, Gürgan, Öndero lu. Temel Kadın Hastalıkları ve Do um Bilgisi.1481-1489, 1996.
49. Draper D, McGregor J, Hall J et al. Elevated protease activities in humanamnion and chorion correlate with preterm premature rupture of membranes. AmJ of Obstet Gynecol 1995;173:1506-12.
50. Hagberg H, Wennerholm UB, Savman K: Sequelaeof chorioamnionitis. Curr Opin InfectDis 2002; 15: 301–306.
51. Menon R, Taylor RN, Fortunato SJ. Chorioamnionitis—a complex pathophysiological syndrome. Placenta 2010; 31: 113–120.
52. Fahey JO. Clinical management of intra-amniotic infection and chorioamnionitis: a review of the literature. J Midwifery Womens Health 2008; 53: 227–235
53. Redline RW, Faye-Petersen O, Heller D, Qureshi F, Savell V, Vogler C. Amniotic infection syndrome: nosology and reproducibility of placental reaction patterns. Pediatr Dev Pathol 2003; 6: 435–448.
54. Mi Lee S, Romero R, Lee KA et al. The frequency and risk factors offuninitis and histologic chorioamnionitis in pregnant women at termwho delivered after the spontaneous onset of labor. J Matern FetalNeonatal Med 2011; 24: 37–42.
55. Goldenberg RL, Andrews WW, Hauth JC. Choriodecidual infection and preterm birth. Nutr Rev 2002;60(5 Pt 2):S19–25.
56. Tita A. T. N., Andrews W. W. Diagnosis and management of clinical choriamnionitis. Clin Perinatol 2010; 37(2); 339-354.
57. Rouse DJ, Landon M, Leveno KJ, et al. The Maternal-Fetal Medicine Units cesarean registry: chorioamnionitis at term and its duration-relationship to outcomes. Am J Obstet Gynecol 2004;191:211.
58. Hauth JC, Gilstrap LC 3rd, Hankins GD, Connor KD. Term maternal and neonatal complications of acute chorioamnionitis. Obstet Gynecol 1985;66:59.
59. Mark SP, Croughan-Minihane MS, Kilpatrick SJ. Chorioamnionitis and uterine function. Obstet Gynecol 2000;95:909.
60. Satin AJ, Maberry MC, Leveno KJ, Sherman ML. Chorioamnionitis: a harbinger of dystocia. Obstet Gynecol 1992;79:913.
61. Newton ER, Schroeder BC, Knappe KG, Bennett BL. Epidural analgesia and uterine function. Obstet Gynecol 1995;85:749.

62. Moretti M, Sibai BM. Maternal and perinatal outcome of expectant management of premature rupture of membranes in the midtrimester. *Am J Obstet Gynecol* 1988 Aug;159(2):390–6.
63. Gotsch F, Romero R, Kusanovic JP, Mazaki- Tovi S, Pineles BL, Erez O, Espinoza J, Hassan SS: The fetal inflammatory response syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50: 652–683.
64. Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Berry SM: The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 194–202
65. Pacora P, Chaiworapongsa T, Maymon E, et al. Funisitis and chorionic vasculitis: the histological counterpart of the fetal inflammatory response syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;11:18–25.
66. Romero R, Espinoza J, Goncalves LF, Kusanovic JP, Friel L, Hassan S. The role of inflammation and infection in preterm birth. *Semin Reprod Med*.2007; 25:21-39.
67. Lee Y, Allport V, Sykes A, Lindstrom T, Slater D, Bennett P. The effects of labour and interleukin 1 beta upon the expression of nuclear factor kappa B related proteins in human amnion. *Mol Hum Reprod*.2003;9:213-8.
68. Patel FA, Challis JR. Prostaglandins and uterine activity. *Front Horm Res*. 2001;27:31-56.
69. Philippe M, Elovitz M, Saunders T. Thrombin-stimulated uterine contractions in the pregnant and nonpregnant rat. *J Soc Gynecol Invest*.2001;43:68-77.
70. McElrath TF, Hecht JL, Dammann O, Boggess K, Onderdonk A, Markenson G, Harper M, Delpapa E, Allred EN, Leviton A: Pregnancy disorders that lead to delivery before the 28th week of gestation: an epidemiologic approach to classification. *Am J Epidemiol* 2008; 168: 980–989.
71. Onderdonk AB, Delaney ML, DuBois AM, Allred EN, Leviton A: Detection of bacteria in placental tissues obtained from extremely low gestational age neonates. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 110.e111–e117.
72. Muglia LJ, Katz M: The enigma of spontaneous preterm birth. *N Engl J Med* 2010; 362:529–535.

73. Watts DH, Krohn MA, Hillier SL, Eschenbach DA: The association of occult amniotic fluid infection with gestational age and neonatal outcome among women in preterm labor. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 351–357 18.
74. Onderdonk AB, Hecht JL, McElrath TF, Delaney ML, Allred EN, Leviton A: Colonization of second-trimester placenta parenchyma. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 52.e1– 52.e10.
75. Hillier SL, Witkin SS, Krohn MA, Watts DH, Kiviat NB, Eschenbach DA: The relationship of amniotic fluid cytokines and preterm delivery, amniotic fluid infection, histologic chorioamnionitis, and chorioamnion infection. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 941–948.
76. Figueroa R, Garry D, Elimian A, Patel K, Sehgal PB, Tejani N: Evaluation of amniotic fluid cytokines in preterm labor and intact membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005; 18: 241–247.
77. Yoon BH, Romero R, Moon JB, Shim SS, Kim M, Kim G, Jun JK: Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 1130–1136.
78. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW: Uterus infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000; 342: 1500–1507.
79. Watterberg KL, Scott SM, Naeye RL: Chorioamnionitis, cortisol, and acute lung disease in very low birth weight infants. *Pediatrics* 1997; 99:E6.
80. Jobe AH, Newnham JP, Willet KE, Moss TJ, Gore Ervin M, Padbury JF, Sly P, Ikegami M: Endotoxin-induced lung maturation in preterm lambs is not mediated by cortisol. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1656–1661.
81. Elimian A, Verma U, Beneck D, Cipriano R, Visintainer P, Tejani N: Histologic chorioamnionitis, antenatal steroids, and perinatal outcomes. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 333–336.
82. Goldenberg RL, Andrews WW, Faye-Petersen OM, Cliver SP, Goepfert AR, Hauth JC: The Alabama Preterm Birth Study: corticosteroids and neonatal outcomes in 23- to 32- week newborns with various markers of uterus infection. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 1020–1024.
83. Been JV, Rours IG, Kornelisse RF, Lima Passos V, Kramer BW, Schneider TA, de Krijger RR, Zimmermann LJ: Histologic chorioamnionitis, fetal involvement,

and antenatal steroids: effects on neonatal outcome in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201: 587.e581–e588.

- 84.** Richardson BS, Wakim E, daSilva O, Walton J: Preterm histologic chorioamnionitis: impact on cord gas and pH values and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 1357–1365.
- 85.** Laughon M, Allred EN, Bose C, O’Shea TM, Van Marter LJ, Ehrenkranz RA, Leviton A: Patterns of respiratory disease during the first 2 postnatal weeks in extremely premature infants. *Pediatrics* 2009; 123: 1124–1131.
- 86.** Andrews WW, Goldenberg RL, Faye-Petersen O, Cliver S, Goepfert AR, Hauth JC: The Alabama preterm birth study: polymorphonuclear and mononuclear cell placental infiltrations, other markers of inflammation, and outcomes in 23- to 32-week preterm newborn infants. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 803–808.
- 87.** Kent A, Dahlstrom JE: Chorioamnionitis/ funisitis and the development of bronchopulmonary dysplasia. *J Paediatr Child Health* 2004; 40: 356–359.
- 88.** Lahra MM, Beeby PJ, Jeffery HE: Maternal versus fetal inflammation and respiratory distress syndrome: a 10-year hospital cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009; 94:F13–F16.
- 89.** Been JV, Zimmermann LJ: Histological chorioamnionitis and respiratory outcome in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009; 94:F218–F225.
- 90.** Bry K, Lappalainen U, Hallman M. Intra-amniotic interleukin-1 accelerates surfactant protein synthesis in fetal rabbits and improves lung stability after premature birth. *J Clin Invest* 1997;99,2992–9.
- 91.** Kramer BW, Kramer S, Ikegami M, Jobe A. Injury, inflammation and remodeling in fetal sheep lung after intra-amniotic endotoxin. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002;283:L452–9.
- 92.** Moss TJ, Nitsos I, Kramer BW, Ikegami M, Newnham J, Jobe A. Intraamniotic endotoxin induces lung maturation by direct effects on the developing respiratory tract in preterm sheep. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1059–65.
- 93.** Ikegami M, Moss TJM, Kallapur SG, et al. Minimal lung and systemic responses to TNF α in preterm sheep. *Am J Physiol* 2003;285:L121–9.

94. Willet K, Kramer BW, Kallapur SG, et al. Intra-amniotic injection of IL-1 induces inflammation and maturation in fetal sheep lung. *Am J Physiol* 2001;282:L411–20.
95. May M, Marx A, Seidenspinner S, Speer SP: Apoptosis and proliferation in lungs of human fetuses exposed to chorioamnionitis. *Histopathology* 2004; 45: 283–290.
96. Schmidt B, Cao L, Mackensen-Haen S, Kendziorra H, Klingel K, Speer SP: Chorioamnionitis and inflammation of the fetal lung. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 173–177.
97. Yoon BH, Romero R, Kim KS, Park JS, Ki SH, Kim BI, Jun JK: A systemic fetal inflammatory response and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 773–779.
98. Lau J, Magee F, Qiu Z, Hoube J, Von Dadelszen P, Lee SK: Chorioamnionitis with a fetal inflammatory response is associated with higher neonatal mortality, morbidity, and resource use than chorioamnionitis displaying a maternal inflammatory response only. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 708–713.
99. Matsuda T, Nakajima T, Hattori S, Hanatani K, Fukazawa Y, Kobayashi K, Fujimoto S: Necrotizing funisitis: clinical significance and association with chronic lung disease in premature infants. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 1402–1407.
100. Alexander JM, Gilstrap LC, Cox SM, McIntire DM, Leveno KJ: Clinical chorioamnionitis and the prognosis for very low birth weight infants. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 725–729. 63 Morales WJ, Washington SR 3rd, Lazar AJ: The effect of chorioamnionitis on perinatal outcome in preterm gestation. *J Perinatol* 1987; 7: 105–110.
101. Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, Murphy S: Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics* 1996; 97: 210–215.
102. Lee J, Seong HS, Kim BJ, Jun JK, Romero R, Yoon BH: Evidence to support that spontaneous preterm labor is adaptive in nature: neonatal RDS is more common in ‘indicated’ than in ‘spontaneous’ preterm birth. *J Perinat Med* 2009; 37: 53–58.

- 103.** Dempsey E, Chen MF, Kokottis T, Vallerand D, Usher R: Outcome of neonates less than 30 weeks' gestation with histologic chorioamnionitis. *Am J Perinatol* 2005; 22: 155–159.
- 104.** Kramer BW, Ladenburger A, Kunzmann S, Speer SP, Been JV, van Iwaarden JF, Zimmermann LJ, Gantert M, Garnier Y: Intravenous lipopolysaccharide-induced pulmonary maturation and structural changes in fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:195.e1–195.e10.
- 105.** Been JV, Rours IG, Kornelisse RF, Jonkers F, de Krijger RR, Zimmermann LJ: Chorioamnionitis alters the response to surfactant in preterm infants. *J Pediatr* 2010; 156: 10–15.
- 106.** Van Marter LJ, Dammann O, Allred EN, Leviton A, Pagano M, Moore M, Martin C: Chorioamnionitis, mechanical ventilation, and postnatal sepsis as modulators of chronic lung disease in preterm infants. *J Pediatr* 2002; 140: 171–176.
- 107.** Bashiri A, Burstein E, Mazor M: Cerebral palsy and fetal inflammatory response syndrome: a review. *J Perinat Med* 2006; 34: 5–12.
- 108.** Yoon BH, Romero R, Park JS, Kim CJ, Kim SH, Choi JH, Han TR: Fetal exposure to an intra-amniotic inflammation and the development of cerebral palsy at the age of three years. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 675–681.
- 109.** Yoon BH, Jun JK, Romero R, Park KH, Gomez R, Choi JH, Kim IO: Amniotic fluid inflammatory cytokines (interleukin-6, interleukin-1 α , and tumor necrosis factor- α), neonatal brain white matter lesions, and cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 19–26.
- 110.** Minagawa K, Tsuji Y, Ueda H, Koyama K, Tanizawa K, Okamura H, Hashimoto-Tamaoki T: Possible correlation between high levels of IL-18 in the cord blood of pre-term infants and neonatal development of periventricular leukomalacia and cerebral palsy. *Cytokine* 2002; 17: 164–170.
- 111.** Nelson KB, Dambrosia JM, Grether JK, Phillips TM: Neonatal cytokines and coagulation factors in children with cerebral palsy. *Ann Neurol* 1998; 44: 665–675.

112. Hansen-Pupp I, Hallin AL, Hellstrom-Westas L, Cilio C, Berg AC, Stjernqvist K, Fellman V, Ley D: Inflammation at birth is associated with subnormal development in very preterm infants. *Pediatr Res* 2008; 64: 183–188.
113. Nelson KB, Grether JK, Dambrosia JM, Walsh E, Kohler S, Satyanarayana G, Nelson PG, Dickens BF, Phillips TM: Neonatal cytokines and cerebral palsy in very preterm infants. *Pediatr Res* 2003; 53: 600–607.
114. Wu YW: Systematic review of chorioamnionitis and cerebral palsy. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002; 8: 25–29.
115. Shatrov JG, Birch SC, Lam LT, Quinlivan JA, McIntyre S, Mendz G: Chorioamnionitis and cerebral palsy. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 387–392.
116. Inder TE, Wells SJ, Mogridge NB, Spencer C, Volpe JJ: Defining the nature of the cerebral abnormalities in the premature infant: a qualitative magnetic resonance imaging study. *J Pediatr* 2003; 143: 171–179.
117. Chau V, Poskitt KJ, McFadden DE, Bowen-Roberts T, Synnes A, Brant R, Sargent MA, Soulikias W, Miller SP: Effect of chorioamnionitis on brain development and injury in premature newborns. *Ann Neurol* 2009; 66: 155–164.
118. Lee SY, Ng DK, Fung GP, Chow CB, Shek CC, Tang PM, Shiu YK, Yu VY: Chorioamnionitis with or without funisitis increases the risk of hypotension in very low birthweight infants on the first postnatal day but not later. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; 91:F346–F348.
119. Kaukola T, Herva R, Perhomaa M, Paakko E, Kingsmore S, Vainionpaa L, Hallman M: Population cohort associating chorioamnionitis, cord inflammatory cytokines and neurologic outcome in very preterm, extremely low birth weight infants. *Pediatr Res* 2006; 59: 478–483.
120. Duggan PJ, Maalouf EF, Watts TL, Sullivan MH, Counsell SJ, Allsop J, Al-Nakib L, Rutherford MA, Battin M, Roberts I, Edwards AD: Uterus içie T-cell activation and increased proinflammatory cytokine concentrations in preterm infants with cerebral lesions. *Lancet* 2001; 358: 1699–1700.
121. Leviton A, Allred EN, Kuban KC, Hecht JL, Onderdonk AB, O’Shea TM, Paneth N: Microbiologic and histologic characteristics of the extremely preterm infant’s placenta predict white matter damage and later cerebral palsy. The ELGAN study. *Pediatr Res* 2010; 67: 95–101.

122. Malaeb S, Dammann O: Fetal inflammatory response and brain injury in the preterm newborn. *J Child Neurol* 2009; 24: 1119–1126.
123. Volpe JJ: Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol* 2009; 8: 110–124.
124. Yoon BH, Romero R, Kim CJ, Koo JN, Choe G, Syn HC, Chi JG: High expression of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 in periventricular leukomalacia. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 406–411.
125. Kadhim H, Tabarki B, Verellen G, De Prez C, Rona AM, Sebire G: Inflammatory cytokines in the pathogenesis of periventricular leukomalacia. *Neurology* 2001; 56: 1278–1284.
126. Ellison VJ, Mocatta TJ, Winterbourn CC, Darlow BA, Volpe JJ, Inder TE: The relationship of CSF and plasma cytokine levels to cerebral white matter injury in the premature newborn. *Pediatr Res* 2005; 57: 282–286.
127. Stolp HB, Dziegielewska KM, Ek CJ, Habgood MD, Lane MA, Potter AM, Saunders NR: Breakdown of the blood-brain barrier to proteins in white matter of the developing brain following systemic inflammation. *Cell Tissue Res* 2005; 320: 369–378.
128. Stolp HB, Dziegielewska KM, Ek CJ, Potter AM, Saunders NR: Long-term changes in blood-brain barrier permeability and white matter following prolonged systemic inflammation in early development in the rat. *Eur J Neurosci* 2005; 22: 2805–2816.
129. Stolp HB, Ek CJ, Johansson PA, Dziegielewska KM, Bethge N, Wheaton BJ, Potter AM, Saunders NR: Factors involved in inflammation-induced developmental white matter damage. *Neurosci Lett* 2009; 451: 232–236.
130. Stolp HB, Dziegielewska KM: Role of developmental inflammation and blood-brain barrier dysfunction in neurodevelopmental and neurodegenerative diseases. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2009; 35: 132–146.
131. Leviton A, Dammann O: Coagulation, inflammation, and the risk of neonatal white matter damage. *Pediatr Res* 2004; 55: 541–545.
132. Baud O, Emilie D, Pelletier E, Lacaze-Masmonteil T, Zupan V, Fernandez H, Dehan M, Frydman R, Ville Y: Amniotic fluid concentrations of interleukin-1 α , interleukin-6 and TNF- α in chorioamnionitis before 32 weeks of gestation:

histological associations and neonatal outcome. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 72–77.

133. Soraisham AS, Singhal N, McMillan DD, Sauve RS, Lee SK: A multicenter study on the clinical outcome of chorioamnionitis in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 372.e371–e376.
134. Freidman ML, McElin TW. Diagnosis of ruptured membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1969;104:544–550. (Level II-3) .
135. Lockwood CJ. Overview of preterm labor and delivery.UpToDateOnline.http://www.utdol.com/patients/content/topic.do?topicKey=-IGteIB_WZFbd8_S (subscription required).Accessed February 23, 2009.
136. Canavan TP, Simhan HN, Caritis S. An evidence based approach to the evaluation and treatment of Premature Rupture of Membranes: Part 2. *Obstetrical and Gynecological* 2004; 59 (9): 678-689
137. Tricomi V, Hall JE, Bittar A, et al. Arborization test for the detection of ruptured fetal membranes. *Obstet Gynecol* 1966;27.275–279. (Level II-3).
138. Kovacs D. Cystallization test for the diagnosis of ruptured membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1962;83,1257–1260. (LevelII-3).
139. Bennett JL, Cullen JB, Sherer DM, et al. The ferning and Nitrazine tests of amniotic fluid between 12 & 41 weeks gestation. *Am J Perinatol* 1993;10.101–104. (Level II-3).
140. Christensen KK, Ingemarsson I, Leideman T, et al. Effect of ritodrine on labor after premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 1980;55.187–190. (Level I).
141. Levy DL, Warsof SL. Oral ritodrine and preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1985;66.621–623.(Level II-1).
142. Assessment of fetal lung maturity. ACOG Educational Bulletin 230. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 1996. (Level II-3).
143. Lockitch G, Wittmann BK, Mura SM, et al. Evaluation of the Amniostat-FLM assay for assessment of fetal lung maturity. *Clin Chem* 1984;30,1233–1237. (Level II-2)

144. Naef RW III, Allbert JR, Ross EL, et al. Premature rupture of membranes at 34 to 37 weeks' gestation: aggressive versus conservative management. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178:126–130.
145. Liggins GC. Premature delivery of fetal lambs infused with glucocorticoids. *J Endocrinol* 1969;45:515-23.
146. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1970;50:515-25.
147. Vilee CA, Vilee DB, Zuckerman J. Respiratory distress syndrome. New York: Academic Press; 1973.
148. Crowley P, Chalmers I, Kierse MJ. The effects of corticosteroid administration before preterm delivery: an overview of the evidence from controlled trials. *BJOG* 1990;97:11–25.
149. ACOG committee opinion. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Int J Gynaecol Obstet* 1995;48:340-2.
150. Cosmi EV. Prenatal prevention of respiratory distress syndrome: new pharmacologic approaches. *Early Hum Dev.* 1992;29:283-86.
151. Schmid W, Cole TJ, Blendy JA, Schutz G. Molecular genetic analysis of glucocorticoid signalling in development. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995;53:33-5.
152. Ballard PL, Ballard RA. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173: 254-62.
153. Murphy KE, Hannah ME, Willan AR, Ohlsson A, Asztalos E. Antenatal corticosteroids to prevent preterm birth. *Lancet.* 2009;373(9667):894-894.
154. Vidaeff AC, Mastrobattista JM. Controversies in the use of antenatal steroids for fetal maturation. *Semin Perinatol.* 2001;25(6):385-396.
155. Cole TJ, Blendy JA, Monaghan AP, et al. Targeted disruption of the glucocorticoid receptor gene blocks adrenergic chromaffin cell development and severely retards lung maturation. *Genes Dev.* 1995;9(13):1608-1621.
156. Goldfien A, Onat F (çeviren). Adrenokortikosteroidler ve Adrenokortikal Antagonistler. Katzung BG (ed), Özünler Z (çeviri ed). *Temel ve klinik Farmakoloji* (6.baskı).

157. Adrenal Cortical Steroids. In: Drug Facts and Comparisons (5 th ed). St. Louis, Facts and Comparisons, Inc.1997:122-128.
158. Riley CA, Boozer K, King TL. Antenatal corticosteroids at the beginning of the 21st century. *Journal of Midwifery & Women's Health*. 2011; 56(6): 591-597
159. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1334-1349.
160. Bland RD. Lung epithelial ion transport and fluid movement during the perinatal period. *Am K Physiol* 1990;259:L30-7.
161. O'Brodovich H. Epithelial ion transport in the FETAL and perinatal lung. *Am J Physiol* 1991;261:C555-64.
162. O'Brodovich H, Canessa C, Ueda J. Expression of the epithelial Na₊ channel in the developing rat lung. *Am J Physiol* 1993;265:C491-6.
163. O'Brodovich HM. Immature epithelial Na₊ channel expression is one of the pathogenetic mechanisms leading to human neonatal respiratory distress syndrome. *Proc Assoc Am Physicians* 1996;108:345-55.
164. Jain L. Alveolar fluid clearance in developing lungs and its role in neonatal transition. *Clin Perinatol*. 1999;26(3):585-599.
165. Jain L, Eaton DC. Physiology of fetal lung fluid clearance and the effect of labor. *Semin Perinatol*. 2006;30(1):34-43.
166. Smith DE, Otulakowski G, Yeger H, Post M, Cutz E, O'Brodovich HM. Epithelial Na₊ channel (ENaC) expression in the developing normal and abnormal human perinatal lung. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:3122-31.
167. Ikegami M, Berry D, Elkady T, Pettenazzo A, Seidner S, Jobe A. Corticosteroids and surfactant change lung function and protein leaks in the lungs of ventilated premature rabbits. *J Clin Invest*. 1987;79(5):1371-1378.
168. Jain L, Dudell GG. Respiratory transition in infants delivered by cesarean section. *Semin Perinatol*. 2006;30(5):296-304.
169. Ramachandrappa A, Jain L. Elective cesarean section: its impact on neonatal respiratory outcome. *Clin Perinatol*. 2008;35(2):373.
170. Roberts JM, Jacobs MM, Cheng JB, Barnes PJ, O'Brien AT, Ballard PJ. FETAL pulmonary beta-adrenergic receptors: characterization in the human and

in vitro modulation by glucocorticoids in the rabbit. *Pediatr Pulmonol* 1985;1:S69-76.

171. Ewing CK, Duffy DM, Roberts JM. Characterization of the beta-adrenergic receptor in isolated human FETAL lung type II cells. *Pediatr Res* 1992;32:350-5.
172. Demarini S, Dollberg S, Hoath SB, Ho M, Donovan EF. Effects of antenatal corticosteroids on blood pressure in very low birth weight infants during the first 24 hours of life. *J Perinatol*. 1999;19:419-25.
173. LeFlore JL, Engle WD, Rosenfeld CR. Determinants of blood pressure in very low birth weight neonates: lack of effect of antenatal steroids. *Early Hum Dev*. 2000;59:37-50.
174. Doyle LW, Ford GW, Rickards AL, et al. Antenatal corticosteroids and outcome at 14 years of age in children with birth weight less than 1501 grams. *Pediatrics*. 2000; 106:E2.
175. Davis EP, Townsend EL, Gunnar MR, et al. Effects of prenatal betamethasone exposure on regulation of stress physiology in healthy premature infants. *Psychoneuroendocrinology*. 2004; 29:1028-36.
176. Bradley BS, Kumar SP, Mehta PN, Ezhuthachan SG. Neonatal cushingoid syndrome resulting from serial courses of antenatal betamethasone. *Obstet Gynecol*. 1994;83:869-72.
177. Karlsson R, Kallio J, Toppari J, Scheinin M, Kero P. Antenatal and early postnatal dexamethasone treatment decreases cortisol secretion in preterm infants. *Horm Res*. 2000;53:170-6.
178. Celsi G, Wang ZM, Akusjarvi G, Aperia A. Sensitive periods for glucocorticoids regulation of Na^+ , K^+ -ATPase mRNA in the developing lung and kidney. *Pediatr Res*. 1993;33:5-9.
179. Omar SA, Decristofaro JD, Agrawal BI, La Gamma EF. Effects of prenatal steroids on water and sodium homeostasis in extremely low birth weight neonates. *Pediatrics*. 1999; 104 (3) : 482-8.
180. Cattarelli D, Chirico G, Simeoni U. Renal effects of antenatally or postnatally administered steroids. *Pediatr Med Chir*. 2002; 24 (2): 157-62.

- 181.** Baud O, Foix-L'Hélias L, Kaminski M, et al. Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants. *N Engl J Med* 1999;341:1190-6.
- 182.** Lee BH, Stoll BJ, McDonald SA, Higgins RD. Adverse neonatal outcomes associated with antenatal dexamethasone versus antenatal betamethasone. *Pediatrics* 2006;117:1503-10.
- 183.** Elimian A, Garry D, Figueroa R, Spitzer A, Wiencek V, Quirk JG. Antenatal betamethasone compared with dexamethasone (betacode trial): a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007;110:26-30.
- 184.** Brownfoot FC, Crowther CA, Middleton P. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(4):CD006764. doi:10.1002/14651858.CD006764.pub2.
- 185.** Balci O, Ozdemir S, Mahmoud AS, Acar A, Colakoglu MC. The effect of antenatal steroids on fetal lung maturation between the 34th and 36th week of pregnancy. *Gynecol Obstet Invest.* 2010;70(2):95-99.
- 186.** Neilson JP. Cochrane update: antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2007;109(1):189-190.
- 187.** Crowther CA, McKinlay CJD, Middleton P, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(6):CD003935. doi:10.1002/14651858.CD003935.pub3.
- 188.** Wapner RJ, Sorokin Y, Mele L, et al. Long-term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med.* 2007;357:1190-1198.
- 189.** Crowther CA, Doyle LW, Haslam RR, Hiller JE, Harding JE, Robinson JS; Actords Study Group. Outcomes at 2 years of age after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med.* 2007;357:1179-1189.
- 190.** ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No. 475: Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Obstet Gynecol.* 2011;117(2 pt 1):422-424.

- 191.** Mercer BM, Goldenberg R, Das AF, et al. What we have learned regarding antibiotic therapy for the reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes. *Semin Perinatol.*2003;27:217–230.
- 192.** DiGiulo DB, Romero R, Kusanovic JP, et al. Prevalence and diversity of microbes in the amniotic fluid, the fetal inflammatory response, and pregnancy outcome in women with preterm pre-labor rupture of the membranes. *Am J Reprod Immunol.* 2010;64:38–57.
- 193.** Oh KJ, Lee KA, Sohn Y, et al. Intraamniotic infection with genital mycoplasmas exhibits a more intense inflammatory response than intraamniotic infection with other microorganisms in patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203:211.e1–211.e8.
- 194.** Clark E. A. S., Varner M. Impact of preterm PROM and its complications on long-term infant outcomes. *Clinical Obstetrics And Gynecology* 2011; 54 (2): 358-369.
- 195.** Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, et al. Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes: a randomized controlled trial. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-FETAL Medicine Units Network. *JAMA* 1997;278:989-995.
- 196.** Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP, Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst REV.*2010;8:CDOO1058.
- 197.** Alvarez JR, Williams SF, Ganesh VL, et al. Duration of antimicrobial prophylaxis for group B streptococcus in patients with preterm premature rupture of membranes who are not in labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197:390.e1–390.e4.
- 198.** Gomez R, Romero R, Nien J, et al. Antibiotic administration to patients with preterm premature rupture of membranes does not eradicate intra-amniotic infection. *J Matern FETAL Neonatal Med.*2007;20:167.
- 199.** Hatzidaki E, Giamnakis E, Maraka S, et al. Risk factors for periventricular leukomalacia. *Acta Obstet Gynecol Scand.*2009;88:110–115.
- 200.** Maleki Z, Bailis AJ, Argani CH, et al. Periventricular leukomalacia and placental histopathologic abnormalities. *Obstet Gynecol.* 2009;114:1115–1120.

201. Kenyon S, Pike K, Jones DR, et al. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with preterm rupture of the membranes: 7-year followup of the ORACLE I trial. *Lancet*.2008;372:1310–1318.
202. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-1729.
203. Faksh A, Wax JR, Lucas FL, Cartin A, Pinette MG. Preterm premature rupture of membranes > 32 weeks' gestation : impact of revised practise guidelines. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:340.e1-5
204. Akda R. [Turkish Census and Health Study, 2008 Main Report Conference, Opening Statement Presentation 2009, Ankara]. (*Turk Neonatol Dern Bul* 2010;22.23-28 Türker G, Özsoy G, Günlemez A, Gökalp A S, Arısoy E A, Bircan Z. Acute renal failure SNAPPE and mortality. *Pediatr Int*. 2011;53(4):483-8. doi: 10,1111/j.1442-200X.2011,03377.x)
205. Teksam Ö.,Gülsev K., The effects of surfactant and antenatal corticosteroid treatment on the pulmonary pathology of preterm infants with respiratory distress syndrome. *Pathology Research and Practice* 2009;205,35-41
206. Bloom SL, Sheffield JS, McIntire DD, Leveno KJ. Antenatal dexamethasone and decreased birth weight. *Obstet Gynecol*.2001;97.485-90
207. Furman B, Shoham –Vardi I, Bashiri A, Erez O, Mazor M. Clinical significance and outcome of preterm prelabor rupture of membranes: population –based study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;92.209-216
208. Kim YM, Chaiworapongsa T, Gomez R, Bujold E, Yoon BH, Rotmensch S, et al. Failure of physiologic transformation of the spiral arteries in the placental bed in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1137-1142
209. Frank L, Lewis PL, Sosenko IR, Dexamethasone stimulation of fetal rat lung antioxidant enzyme activity in parallel with surfactant stimulation. *Pediatrics* 1985 75(3) : 569-74
210. Lin CH, Tsai ML, Chou SJ, Yeh TF. Effect of antenatal dexamethasone on the expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of postnatal pups. *Semin Perinatol*.2001;25.94-97

211. Pinkerton KE, Kendall JZ, Randall GC, Chechowicz MA, Hyde DM, Plopper CG. Hypophysectomy and porcine fetal lung development. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1989;1:319-28
212. Vilos GA, Challis JR, Lye SJ, Possmayer F, Harding PG. Discordant accelerated pulmonary maturation after adrenocorticotrophic hormone-induced labor in twin sheep fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;159:1321-6
213. Bolt RJ, van Weissenbruch MM, Lafeber HN, Delemarre-van de Waal HA. Glucocorticoids and lung development in the fetus and preterm infant. *Pediatr Pulmonol.* 2001;3276-91
214. J.M. Smrcek, N.Schwartan, M. Kohl, C. Berg, A. Geipel, M. Krapp, K. Diedrich, M. Ludwig Antenatal corticosteroid therapy in premature infants *Arch Gynecol Obstet* 2005 271,26-32
215. Manktelow B.N., Lal M.K., Field D.J, Sinha S.K. Antenatal corticosteroid and neonatal outcomes according to gestational age : a cohort study. *Rch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010: 95;95-98
216. McEvoy C, Bowling S,Williamson K, Stewart M, Durand M. Functional residual capacity and passive compliance measurements after antenatal steroid therapy in preterm infants. *Pediatric Pulmonology* 2001,31:425-30
217. M.A. Kari, M. Hallman, M. Eronen, K. Teramo, et al., Prenatal dexamethasone treatment in conjunction with rescue therapy of human surfactant: a randomized placebo-controlled multicenter study, *Pediatrics* (93) 1994 730-736
218. Garite TJ, Rumney PJ, Briggs GG, et al. A randomized, placebo-controlled trial of betamethasone for the prevention of respiratory distress syndrome at 24 to 28 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166:646-51
219. Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 173:322-35
220. Schwab M, Roedel M, Anwar MA, et al. Effects of betamethasone administration to the fetal sheep in late gestation on fetal cerebral blood flow. *J Physiol.* 2000;528:619-32
221. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004

- 222.** Canterino JC, Verma U, Visintainer PF, Elinmian A, Klein SA, Tejani N. Antenatal steroids and neonatal periventricular leukomalacia. *Obstet. Gynecol.* 2001; 97: 135-9
- 223.** Roberts D, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(3):CD004454
- 224.** Guthrie SO, Gordon PV, Thomas V, Thorp JA, Peabody J, Clark RH. Necrotizing enterocolitis among neonates in the United States. *J Perinatol.* 2003;23(4): 278-285
- 225.** Lawrence D, Brewer D, Hornung R, Mersmann M, Donovan D. Antenatal glucocorticoids use, not perinatal antibiotics, may result in increased risk of necrotizing enterocolitis in very-low-birthweight infants. *Pediatr Res.* 2001;49:Abstract 1798.
- 226.** Kamitsuka MD, Horton MK, Williams MA. The incidence of necrotizing enterocolitis after introducing standardized feeding schedules for infants between 1250 and 2500 grams and less than 35 weeks of gestation. *Pediatrics.* 2000;105(2): 379-384.
- 227.** Ward RM. Pharmacologic enhancement of fetal lung maturation. *Clin Perinatol.* 1994;21:523-42.
- 228.** Bauer CR, Morrison JC, Poole WK, et al. A decreased incidence of necrotizing enterocolitis after prenatal glucocorticoid therapy. *Pediatrics.* 1984;73:682-8.
- 229.** Allen S. Tocolytic therapy in preterm PROM. *Clin OBSTET Gynecol.* 1998;41:842-848.
- 230.** Garite TJ, Freeman RK, Linzey EM, et al. Prospective randomized study of corticosteroids in the management of premature rupture of the membranes and the premature gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 1981; 141:508-515.
- 231.** Iams JD, Talbert ML, Barrows H, et al. Management of preterm prematurely ruptured membranes: a prospective randomized comparison of observation versus use of steroids and timed delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;154:591-595.

- 232.** Lewis DF, Brody K, Edwards MS, et al. Preterm premature rupture of membranes: a randomized trial of steroids after treatment with antibiotics. *Obstet Gynecol.* 1996; 88:801-805.
- 233.** Dexiprom Study Group. The use of dexamethasone in women with preterm premature rupture of membranes: a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *S Afr Med J.* 1999;89:865-870.
- 234.** How HY, Sutler D, Khoury JC, et al. Does the combined antenatal use of corticosteroids and antibiotics increase late-onset neonatal sepsis in very low birth weight infant? *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185:1081-1085.
- 235.** Chapman SJ, Hauth JC, Bottoms SF, et al. Benefits of maternal corticosteroid therapy in infants weighing to 1000 gr at birth after premature rupture of the amnion. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180:677-682.
- 236.** Denison FC, Elliott CL, Wallace EM. Dexamethasone-induced leucocytosis in pregnancy. *Br J Obstet Gynecol.* 1997; 104: 851-3.
- 237.** Cunningham DS, Evans EE. The effects of betamethasone on maternal cellular resistance to infection. *Am J Obstet Gynecol.* 1991; 165:610-5.
- 238.** Murphy K, Aghajafari F. Single versus repetitive courses of corticosteroids: what do we know? *Clin Obstet Gynecol.* 2003; 46: 161-73.
- 239.** Morales WJ, Diebel ND, Lazar AJ et al. The effect of antenatal dexamethasone administration on the prevention of respiratory distress syndrome in preterm gestations with premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;154: 591-595.
- 240.** National Institutes of Health: Report of the consensus development conference on the effects of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. Bethesda, MD, National Institute of Child Health and Human development. NIH publication No.95-3784, 1994.
- 241.** Romero R, Mator M, Morrotti R, et al. Microbial invasion of the amniotic cavity in spontaneous rupture of membranes at term. *Infect Labor* 1992;166:129-33.
- 242.** Harding JE, Pang J, Knight DB, Liggins GC. Do antenatal corticosteroids help in the setting of preterm rupture of membranes? *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:131-9.

- 243.** Kallapur SG, Kramer BW, Moss TJ, et al. Maternal glucocorticoids increase endotoxin-induced lung inflammation in preterm lambs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003;284:L633-42.
- 244.** Jobe A.H., Antenatal associations with lung maturation and infection. *Journal of Perinatology* 2005;25:31-35.
- 245.** Tanir H.M., Sener T., Tekin N. Aksit A., Ardic N., Preterm premature rupture of membranes and neonatal outcome prior to 34 weeks of gestation. *nternal Journal of Gynecology and Obstetrics* 2003;82.167-72.
- 246.** Joram N, Launay E, Roze JC, et al. Betamethasone worsens chorioamnionitis- related lung development impairment in rabbits. *American Journal Of Perinatology* 2011;28 (8):605-11.
- 247.** Been J.V.,Rours I.G.I.J.G., Kornelisse R.F., et al., Histologic chorioamnionitis, fetal involvement, and antenatal steroids: effects on neonatal outcome in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:587.e1-8.
- 248.** Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GL, Lee SK, SNAP-2 and SNAPPE-2: simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *J Pediatr* 2001;138,92-100.
- 249.** Chien LY, Whyte R, Thiessen P, Walker R, Brabyn D, Lee SK. SNAP-2 predicts severe intraventricular hemorrhage and chronic lung disease in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol* 2002;22.26-30.
- 250.** Merrill JD, Ballard RA, Cnaan A, Hibbs AM, Godinez RI, Godinez MH, et al. Dysfunction of pulmonary surfactant in chronically ventilated premature infants. *Pediatr Res* 2004;56.918.
- 251.** Schmidt R, Markart P, Ruppert C, Wygrecka M, Kuchenbuch T,Walmrath D, et al. Time dependent changes in pulmonary surfactant function and composition in acute respiratory distress syndrome due to pneumonia or aspiration. *Respir Res* 2007;8.55.
- 252.** Raymondos K, Leuwer M, Haslam PL, VangerowB, Ensink M, TschornH, et al. Compositional, structural, and functional alterations in pulmonary surfactant in surgical patients after the early onset of systemic inflammatory response syndrome or sepsis. *Crit Care Med* 1999;27.82 9.

- 253.** Nakos G, Kitsioulis EI, Tsangaris I, Lekka ME. Bronchoalveolar lavage fluid characteristics of early intermediate and late phases of ARDS: alterations in leukocytes, proteins, PAF and surfactant components. *Intensive Care Med* 1998;24:296-303.
- 254.** Kramer BW. Antenatal inflammation and lung injury: prenatal origin of neonatal disease. *J Perinatol* 2008;28(Suppl 1):S21-7.
- 255.** Ikegami M, Jobe AH. Postnatal lung inflammation increased by ventilation of preterm lambs exposed antenatally to *Escherichia coli* endotoxin. *Pediatr Res* 2002;52:356-62.
- 256.** Altemeier WA, Matute Bello G, Frevert CW, Kawata Y, Kajikawa O, Martin TR, et al. Mechanical ventilation with moderate tidal volumes synergistically increases lung cytokine response to systemic endotoxin. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004;287:L533-42.
- 257.** Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c fos mRNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest* 1997;99:944-52.
- 258.** Chiumello D, Pristine G, Slutsky AS. Mechanical ventilation affects local and systemic cytokines in an animal model of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:109-16.
- 259.** Erin A.S Clark, Michael Varner. Impact of preterm PROM and its complications on long-term infant outcomes. *Clin Cal Obstetrics and Gynecology* 2011; 54:358-69.
- 260.** Verma U, Tejani N, Klein S, et al. Obstetric antecedents of intraventricular hemorrhage and periventricular leukomalacia in the low-birth-weight neonate. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:275-81.
- 261.** Wu YW, Escobar GJ, Grether JK, Croen LA, Greene JD, Newman TB. Chorioamnionitis and cerebral palsy in term and near-term infants. *JAMA* 2003;290:2677-84.
- 262.** Allison Knet, Fred Lomas, Elizabeth Hurrion, Jane E Dahlstrom. Antenatal steroids may reduce adverse neurological outcome following chorioamnionitis: Neurodevelopmental outcome and chorioamnionitis in premature infants. *J. Paediatr. Child Health* 2005; 41:186-190.

- 263.** Caplan MS. Neonatal necrotizing enterocolitis [Introduction]. *Semin Perinatol.*2008;32:69.
- 264.** Bisquera JA, Cooper TR, Berseth CL. Impact of necrotizing enterocolitis on length of stay and hospital charges in very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2002;109:423-428.
- 265.** Manogura AC, Turan O, Kush ML, et al. Predictors of necrotizing enterocolitis in preterm growth- restricted neonates. *Am J Obstetr Gynecol.* 2008;198:638. e1-638.e5.
- 266.** Ogunyemi D, Murillo M, Jackson U, Hunter N, Alperson B. The relationship between placental histopathology findings and perinatal outcome in preterm infants. *J Mat-Fetal Neonatal Med.* 2003;13:102-109.
- 267.** Gagliardi L, Bellu R, Cardilli V, De Curtis M; Network Neonatale Lombardo. Necrotising enterocolitis in very low birth weight infants in Italy: incidence and non-nutritional risk factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;47:206-210.
- 268.** Dollberg S, Lusky A, Reichman B. Patent ductus arteriosus, indomethacin and necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: a population-based study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40:184-188.
- 269.** Bertino E, Giuliani F, Prandi G, Coscia A, Martano C, Fabris C. Necrotizing enterocolitis: risk factor analysis and role of gastric residuals in very low birth weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;48:437-442.
- 270.** Ohlsson A, Walia R, Shah S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;:CD003481.
- 271.** Gregory KE. Clinical predictors of necrotizing enterocolitis in premature infants. *Nurs Res.* 2008;57:260-270.
- 272.** Carter BM, Holditch-Davis D. Risk factors for necrotizing enterocolitis in preterm infants: how race, gender, and health status contribute. *Adv Neonat Care.* 2008;8:285-290.
- 273.** Ruangtrakool R, Laohapensang M, Sathornkich C, Talalak P. Necrotizing enterocolitis: a comparison between full-term and pre-term neonates. *J Med Assoc Thailand.* 2001;84:323-331.