

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Rıdvan DURAN

**ÇOK DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIKLIL
PREMATÜRELERDE ANTENATAL STEROİD
UYGULAMA ZAMANININ POSTNATAL DÖNEMDE
KAN BASINCI ÜZERİNE ETKİLERİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Yeşim ÇINAR YAKAR

EDİRNE-2012

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimi kazanmamda emeği geçen, baŐta Anabilim Dalı BaŐkanımız Prof. Dr. Betül ACUNAŞ olmak üzere, tez yöneticisi Doç. Dr. Rıdvan DURAN'a ve değerli hocalarım Prof. Dr. Serap KARASALIHOĞLU, Prof. Dr. Mehtap YAZICIOĞLU, Prof. Dr. Betül ORHANER, Prof. Dr. Filiz TÖTÖNCÖLER, Doç. Dr. NeŐe ÖZKAYIN, Doç. Dr. Ölfet VATANSEVER ÖZBEK, Yrd. Doç. Dr. Yasemin KARAL ve Yrd. Doç. Dr. Nükhet ALADAĞ ÇİFTDEMİR ile Biyoistatistik AD BaŐkanı Doç. Dr. Necdet SÖT 'e ve AraŐ. Gör. Dr. uzmanlık öğrencisi arkadaşlarım ve tüm ocuk kliniği çalıŐanlarına, teŐekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
PREMATÜRE YENİDOĞANLAR	3
PREMATÜRE BEBEKLERİN SORUNLARI	4
ÇOK DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIKLIL PREMATÜRE YENİDOĞANLARDA KAN BASINCI DEĞİŞİKLİKLERİ	13
ANTENATAL KORTİKOSTEROİD UYGULAMASI VE SONUÇLARI	21
GEREÇ VE YÖNTEMLER	26
BULGULAR	28
TARTIŞMA	37
SONUÇLAR	43
ÖZET	45
SUMMARY	47
KAYNAKLAR	49
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

ANS	: Antenatal steroid
ÇDDA	: Çok Düşük Doğum Ağırlıklı
GMK	: Germinal matriks kanaması
İVK	: İntraventricüler Kanama
KAH	: Kronik Akciğer Hastalığı
KB	: Kan basıncı
NEK	: Nekrotizan Enterokolit
PDA	: Patent duktus arteriozus
PVL	: Periventricüler Lökomalazi
RDS	: Respiratuvar distres sendromu
ROP	: Retinopathy of prematurity

GİRİŞ VE AMAÇ

Prematüre doğumların yaklaşık %25-30'unu oluşturan çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) prematürelere, ağır seyreden postnatal sorunları nedeniyle morbidite ve mortalitesi yüksek bir gruba oluşturmaktadır. Son yıllarda ÇDDA yenidoğanlarda giderek azalan mortalite beraberinde intraventriküler kanama (İVK), nekrotizan enterokolit (NEK), periventriküler lökomalazi (PVL) ve kronik akciğer hastalığını (KAH) içeren ciddi morbiditelerin giderek artan oranlarda karşımıza çıkmasına neden olmuştur (1).

Günümüzde gelişmiş ülkelerde bile tüm yenidoğan ölümlerinin beşte birini oluşturan respiratuvar distres sendromu (RDS)'nu tanı ve tedavisi ile erken ve geç komplikasyonlarının iyi bilinmesi gerekmektedir. RDS, akciğerlerde endojen surfaktanın eksikliğine bağlı olarak doğumda ortaya çıkan pulmoner matürasyon problemidir. RDS görülme sıklığı, 28-30 haftalık bebeklerde %70 olup, sıklık gebelik yaşı ile ters orantılı olarak artar (2). Liggins ve Howie (3) prematüre yenidoğanlarda RDS insidansını azaltmayı planlayarak yaptıkları çalışmada antenatal steroid (ANS) tedavisi ile RDS insidansını 26 ve 32. gebelik haftaları arasında %60 oranında azaldığını göstermişlerdir. Glukokortikoidlerin RDS insidansını azaltmanın yanında prematüritenin diğer komplikasyonları arasında olan, İVK, PVL, prematüre retinopatisi (ROP), NEK, patent duktus arteriozus (PDA) ve KAH insidansını da azalttıkları gösterilmiştir (4). Erken doğum riskinde bulunan gebelerde uygulanan ANS tedavisinin RDS'den koruyup, erken neonatal mortalite ve morbititeyi azaltan en efektif tedavi olduğu, mortalite ve RDS görülme sıklığını %95 oranında azalttığı yapılan son çalışmalarda kanıtlanmıştır (5).

Glukokortikoidlerin neonatal enfeksiyon riskinde artma ve adrenal supresyon gibi potansiyel yan etkileri olmakla birlikte, yeterli gelişmiş fetuslarda bu yan etkilerin klinik olarak ortaya çıktığı gözlenmemiştir (6). Antenatal dönemde glukokortikoid uygulanan

çocukların uzun süreli takibi sonucunda fiziksel ve psikomotor gelişme üzerinde olumsuz etkilerine rastlanmamıştır (7).

Çalışmalarda 1500 gramın altında doğmuş prematüre yenidoğanların matür yenidoğanlara göre daha düşük kan basıncına (KB) sahip oldukları saptanmıştır (6). Antenatal steroid kullanımının ÇDDA yenidoğanlarda hipotansiyon sıklığını azalttığı, kardiyovasküler stabiliteyi arttırdığı ve KB'yi artırıcı tedavi gereksinimini azalttığı tespit edilmiştir (8). Buna rağmen, ÇDDA prematüre yenidoğanlarda ANS uygulama zamanının postnatal KB üzerine etkilerini araştıran çok az çalışma bulunmaktadır (8).

Biz, bu çalışmada kliniğimizde 1500 gramın altında doğmuş ve küvözde takip edilen ÇDDA prematüre yenidoğanlarda ANS uygulama zamanının doğum sonrası 72 saatlik dönemde KB ve kalp tepe atımları üzerine etkilerini araştırmayı ve bu şekilde annelerine ANS uygulanan bebeklerde KB değişikliği saptanması durumunda, saptanan değişikliğe göre takip ve tedavi yönetimini planlamayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

PREMATÜRE YENİDOĞANLAR

Normal bir gebelik süresi, annenin son adet kanamasının ilk gününden doğuma kadar geçen süredir. Bu süre 38 ile 42 hafta arasında değişebilir. Matür ya da miadında doğan yenidoğanlar bu süreyi tamamlayarak dünyaya gelmiş olan bebeklerdir. Otuzsekiz gebelik haftasından erken doğan bebekler (<37 hafta + 6 gün) prematüre bebek olarak adlandırılır (9).

Prematüre bebekler gebelik yaşına ve doğum kilosuna göre sınıflandırılmıştır. Gebelik haftasına göre 36 hafta ve üzerinde olanlara sınırda prematüre, 32 - 36 hafta arasında olanlara orta derecede prematüre, 24-31 hafta arasında olanlara ise ileri derecede prematüre denilmekteyken; doğum kilosuna göre 2500 gr -1501 gr arası doğan prematüreler düşük doğum ağırlıklı yenidoğan, 1500 gr -1001 gr arası doğan prematüreler ÇDDA yenidoğan, 1000 gr ve altında doğan prematüreler ise çok çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğan olarak adlandırılmaktadır (9,10).

Prematüre doğumların sıklığı çeşitli ülkelerde farklı rakamlarda bildirilmektedir. Prematüre doğumlar tüm doğumların %10 kadarını oluşturmaktadır (11). Ülkemizde gerçek sıklık tam olarak bilinmemekle birlikte referans merkez olarak kabul edilen İstanbul Tıp Fakültesi'nde %15 kadar yüksek bir oran verilmektedir. Diğer taraftan ABD'de canlı doğan 1500 gr'ın altı bebeklerin oranı %1,1'dir. Türkiye'de üniversite hastanelerinde %4 gibi yüksek oranlar verilmektedir (12). Neonatal ölümlerin %70'ini, morbiditenin ise %75'ini prematüre doğumlar oluşturmaktadır (11).

Prematüre doğumun belirlenebilen nedenleri arasında; fetal nedenler (çoğul gebelik, fetal distress, eritroblastosis fetalis, değişik nedenlerle hidrops), anne ile ilgili nedenler (kronik hastalık, preeklampsi, enfeksiyon (*L.monocytogenes*, B Grubu streptokoklar, idrar yolu

infeksiyonu, koryoamniyonit), plasental nedenler (plasenta previa, abruptio plasenta), uterus ile ilgili nedenler (serviks yetersizliği, uterus anomalisi), madde kullanımı (kokain, sigara), sık doğum, anne yaşının <16 olması, anne yaşının >35 olması, düşük sosyoekonomik düzey yer alır. Diğer nedenler ise polihidroamniyos, erken membran rüptürü ve bazı ilaçlardır (10).

Prematüre doğumlar, iyi bir beslenme, sık doğumların önlenmesi, anne sağlığının düzeltilmesi, sosyo-ekonomik ve sosyo-kültürel yapının iyileştirilmesi, gebelik süresince izlem gibi birinci basamak sağlık hizmetlerinden itibaren yapılabilecek takiplerle önemli ölçüde azaltılabilir (9). Ancak son yıllarda prenatal bakım kalitesinin, gebe beslenme programlarının ve prematüre doğumları önlemeye yönelik ilaçların artmasına rağmen prematüre doğum oranları artmıştır. İnfertilite tedavisindeki yenilikler ile artan çoğul gebelikler bu artışı açıklamaktadır (13,14). Son 20 yılda ve özellikle son 10 yılda neonatolojideki hızlı gelişmeler, teknik olanakların çok gelişmesi, bilgi ve deneyim birikimi ile önceleri 28 hafta olan dış ortamda yaşayabilme yaşı son yıllarda 22 haftaya kadar düşürülmüştür (9).

PREMATÜRE BEBEKLERİN SORUNLARI

Prematüre bebeklerin sorunları, olgunlaşma eksikliği ile orantılı olarak daha sık olarak görülen ve tüm sistemleri içeren sorunlardır. Bunların en önde gelenleri; anemi, apne, asfiksi, hipoglisemi, hiperglisemi, hiperkalsemi, hipokalsemi, hipomagnezemi, hipotermi, hiperbilirubinemi, enfeksiyonlar, bağışıklık ve genitoüriner sistem problemleri, RDS, KAH, IVK, PDA, ROP ve NEK'tir (9).

Apne

Ciddi bir sorun olan apne prematüre bebeklerin %30-40'ında görülen periyodik solunumdan ayırt edilmelidir. Periyodik solunum, bradikardi ve siyanoz olmaksızın 5-10 sn. süren solunum durmasıdır. Nedeni tam açıklanmamış olmakla birlikte solunum merkezinin ve interkostal kasların olgunlaşma eksikliği sonucu geliştiği kabul edilmektedir. Apne, 15-20 saniyeden daha uzun süren ve çoğu kez bradikardi (kalp tepe atımı 100/dakikanın altında) ve siyanoz ile birlikte olan solunum durmasıdır (9). Prematürelere enfeksiyonlar, konvülsiyonlar, hipoglisemi, hipokalsemi, intraventriküler kanama ve anemi apne nedeni olabilir. Eğer apne hipoksi ve bradikardi ile birlikte ise miyokardiyal hipoksiyi düşündürmelidir ve tedavi gereklidir (11). Santral, obstrüktif ve miks tip olmak üzere üç tipi apne vardır. Obstrüktif apne %10-20, santral apne %10-25, %50-70 oranında miks apne görülür. Bu nedenle miks apne en sık görülen şeklidir (15).

a) Obstrüktif apne: Prematürelere ağız ve burun boşluğundaki sekresyonlar önemli bir obstrüksiyon nedenidir. Bu bebeklerde havayolunun açık tutulmasını sağlayan kasların güçsüzlüğü ve işlevlerindeki koordinasyon eksikliği, üst havayollarında sekresyonların kolaylıkla birikmesi, inspiyum sırasında farensin kollebe olabildiği hava yollarının kapanması ve apneye neden olabilmektedir (9).

b) Santral apne: İmmatüriteye bağlı solunum merkezi yeterli uyarılamamakta ve hipoksiye paradoksal yanıt oluşmaktadır (9).

c) Miks apne: En sık görülen tiptir. Apne atakları çoğu kez obstrüktif nedenlere bağlı olarak gelişir, kısa bir süre sonra santral komponent de eklenir (9).

Prematüre apnesinde tedavide ilk seçenek aminofilin, teofilin veya kafein gibi ilaçlardır (11).

Prematüre Anemisi

Prematüre anemisi genellikle gestasyon yaşı 32 haftalıktan küçük prematürelere 3-12. haftada ortaya çıkan düşük eritropoetin konsantrasyonu ile birlikte olan normositik, normokrom anemi olarak tanımlanır (16). Prematüre anemisi; eritrosit yaşam süresinin term bebeklere göre daha kısa olması, düşük demir depoları, laboratuvar testleri için sık kan alınması, hemoliz ve kanamalar, hızlı büyüme ve eritropoetin eksikliği nedeniyle gelişmektedir (12). Fetal hayatta eritropoetin temel kaynağı karaciğerdir ve hipoksiye karşı karaciğerin oksijen sensörleri nispeten duyarsız olduğundan prematüre yenidoğanlarda eritropoetin cevabı künttür. Aynı zamanda prematüre yenidoğanlar matürlere kıyasla doğumda belirgin derecede az vitamin E deposuna sahiptir. Vitamin E antioksidan bir bileşik olup, eritrosit bütünlüğü için gereklidir. Vitamin E eksikliğinin klinik sonucu: 1500 gramın altındaki küçük prematürelere 6-10 haftalık olduklarında hemolitik anemi görülmesidir. Genel olarak vitamin E eksikliğinin prematüre anemisine katkısı olduğu kabul edilse de, yapılan son çalışmalarda 25 IU vitamin E verilen prematüre yenidoğanlarda hematolojik bir yarar gösterilememiştir (17). Prematüre anemisinin ağırlık derecesi ve böylece eritrosit transfüzyon gereksinimi bazı önlemlerle azaltılabilir. Bunlardan birincisi, kan testlerinin uygun bir şekilde ve en az kan örneği gerektiren yöntemlerle yapılarak iyatrojenik kan kaybının azaltılmasıdır. İkincisi tüm prematürelere 4-6 haftadan başlayarak demir (3mg/kg/gün) veya demirden zengin formül sütler verilmesi ve folik asit desteği (50 microgram/gün) yapılmasıdır. Üçüncüsü ise gerektiğinde uygun dozlarda eritropoetin kullanımınıdır (16).

Hipoglisemi ve Hiperglisemi

Tüm yenidoğanlarda plazma glikoz düzeyinin 40mg/dl'nin altında olması hipoglisemi olarak tanımlanır. Prematüre yenidoğanlarda kas ve yağ kitlesinin glikojen depolarının az olması, glikoneogenez ve glikoliz kapasitelerinin sınırlı olması nedeniyle term yenidoğanlara göre hipoglisemi daha sıktır (12). Plazma glikoz düzeyinin 150 mg/dl'nin üzerinde olması hiperglisemidir. Glukoz düzenleyici sistemler henüz yeterince olgunlaşmadığı için prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebekler damardan verilen fazla miktardaki (>6m/kg/dk) glukozu tolere edemezler ve kolayca hiperglisemi gelişebilir. Aynı zamanda sepsis, NEK, İVK gibi patolojik sebebler ve strese yanıt olarakta hiperglisemi görülebilir (18).

Hipokalsemi

Prematüre bebeklerde iyonize kalsiyum düzeyinin 4 mg/dl veya total kalsiyum düzeyinin 7 mg/dl'nin altında olmasına hipokalsemi denir. Yaşamın ilk günlerinde oral alımın az olması, endojen fosfor yükünün yüksek olması, kalsitonin düzeylerindeki yükseklik, geçici hipoparatiroidizm gibi nedenler hipokalsemi gelişimine katkıda bulunmaktadır (19).

Hipotermi

Prematürelere vücut ağırlıklarına oranla vücut yüzeyi geniş ve derinin geçirgenliği fazla olduğu için term yenidoğana kıyasla konveksiyon, radyasyon, evaporasyon ve kondüksiyonla hızlı bir şekilde ısı kaybederler (9). Hipotermiye ikincil olarak; hipoglisemi, metabolik asidoz, hipoksi, şok, apne, pıhtılaşma mekanizmasında bozulma ve İVK gelişebilir. Bu nedenle vücut ısılarını korumak için prematüre bebeklerin küvözde bakılmaları gereklidir (12).

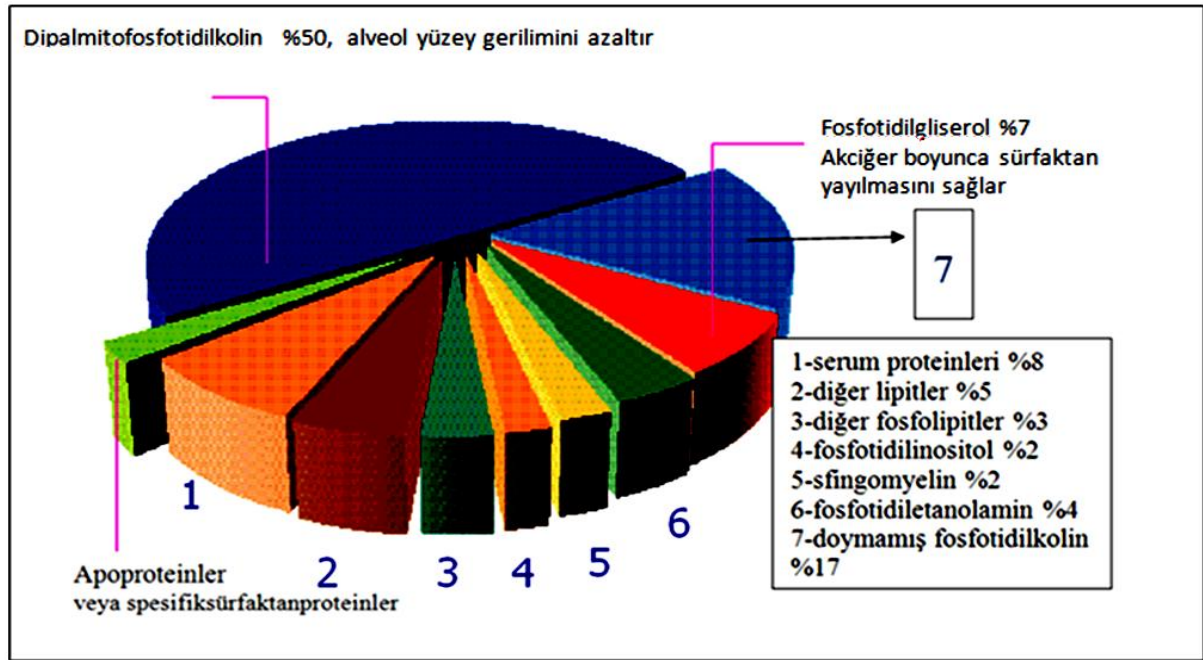
Hiperbilirubinemi

Prematüre bebeklerde eritrosit ömrünün kısalığı, kanamalar, karaciğer enzim yetersizlikleri, enterohepatik dolaşımın artması ve kan grubu uyumsuzlukları nedenleriyle serum bilirubin düzeyi sıklıkla yükselir (12). Prematürelere term yenidoğanlara kıyasla bilirubin ensefalopatisi yönünden daha riskli bir gruptur (9).

Respiratuvar Distres Sendromu

Fetal akciğer gelişimi embriyonik (0-7 hafta), psödoglandüler (7-17 hafta), kanaliküler (17-27 hafta), sakküler (28-36 hafta) ve alveoler (36 hafta-2 yıl) olmak üzere beş evrede gerçekleşir. 24. gebelik haftası ile birlikte akciğerde tip I ve tip II pnömositleri farklılaşmaya

ve lamellar inklüzyon cisimcikleri içinde surfaktan partikülleri belirlemeye başlar. Böylece gaz değişimi için immatür bir platform oluşur. Surfaktan fosfolipidler, nötral lipidler ve proteinlerden oluşan kompleks bir moleküldür. Önemli yapıtaşları dipalmitoilfosfatidilkolin, fosfatidilgliserol, kolesterol ve apoproteinlerdir (surfaktan proteinleri SP-A, -B, -C, -D). Lamellar inklüzyon cisimcikleri içindeki surfaktan ekzositoz ile alveolü kaplayan sıvı içerisine salgılanır. Alveol içinde fosfolipidler SP-A ve SP-B ile birlikte tübuler miyelini oluştururlar. SP-B ve SP-C fosfolipidlerin bu yapıdan serbestleşmesini ve hava-sıvı yüzeyinde tek katlı bir film oluşturmalarını sağlar. Böylece alveolde yüzey gerilimi azalır ve özellikle ekspirasyon sonunda ulaşılan düşük alveoler hacimde alveoler kollaps önlenir. Şekil 1’de surfaktan yapısı gösterilmiştir (20).



Şekil 1. Surfaktan Yapısı (19)

Respiratuar distres sendromu’nda akciğerlerde yetersiz ve immatür surfaktan nedeniyle ilerleyici atelettaziler ve fonksiyon bozukluğu gelişir. Ekspirasyon sonunda, alveoller kollapsa eğilimli olduğu için fonksiyonel rezidüel kapasite azalır. Akciğerleri havalandırmak için gereken basınç artar, akciğer kompliyansı azalır, tidal hacim azalır, fizyolojik ölü boşluk artar ve solunum işi çok artar. Alveoler ventilasyonu sürdürebilmek için artan solunum sayısına bağlı olarak dakika ventilasyonu artabilir, ancak alveoler ventilasyon yetersiz kalır (21). RDS görülme sıklığı, 28-30 haftalık bebeklerde %70 olup, sıklık gebelik yaşı ile ters orantılı olarak artar. RDS için diğer risk faktörleri erkek cinsiyet, sezaryenle

doğum, ikinci ikiz eşi olarak doğum, aile öyküsünün olması ve annede diyabetes mellitus varlığıdır. RDS tedavisinde mekanik ventilasyon ve oksijen desteği yanısıra, ekzojen surfaktan tedavisi de uygulanır (2).

Respiratuvar distres sırasında akut ve geç dönemde bazı komplikasyonlar görülebilmektedir. Bunların çoğu prematüreliliğin komplikasyonları ile iç içedir. Hava kaçağı sendromları, sepsis, PDA, renal ve kardiyak yetmezlikler, intravenriküler-periventriküler kanama (İVK-PVK) erken komplikasyonları oluştururken; KAH, ROP, reaktif hava yolu hastalığı ve serebral felç geç komplikasyonlar arasında sayılabilir (22).

Klinik bulguları; doğumdan sonraki ilk 4 saat içinde başlayıp giderek artan, 24 saatten fazla solunum desteği gerektiren, çoğunlukla 48 saatten sonra şiddeti azalan retraksiyonlar, burun kanadı solunumu ve inleme ile karakterizedir. Radyoloji bulgular: Ciddiyetine göre akciğer filmi bulguları değişir (23).

- Evre I: Hafif RDS: Homojen ince buzlu cam görüntüsü
- Evre II: Orta Derece RDS: Yaygın hava bronkogramları
- Evre III: Birleşmeye eğilimli alveoler gölgelenme
- EvreIV: Opak akciğer, kalp sınırları gözlenmiyor.

RDS tedavisinin temel prensipleri; termoregülasyon, kardiyovasküler ve nutrisyonel destek, infeksiyonların önlenmesi ve tedavisidir. Diğer yandan sürfaktan tedavisi, “Continuous Positive Airway Pressure” (CPAP) ve değişik modlarda mekanik ventilasyon ile solunum desteği yapılır. Sürfaktanın proflaktik kullanımı, tedavi amaçlı kullanıma göre mortaliteyi anlamlı oranda azaltır. Erken sürfaktan tedavisi geç tedaviye göre daha etkilidir. Sürfaktanın iki dozdan fazla kullanılmasının pnömotoraks insidansını kısmen azaltma dışında başka bir yararı yoktur (2).

Bronkopulmoner Displazi

Oksijen ve pozitif basınçlı ventilasyon ile tedavi edilen bebeklerde gelişen kronik akciğer hastalığıdır. Günümüzde yaygın kabul gören tanımlama ve sınıflandırma sistemi Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri “National Institute of Health” (NIH) tarafından geliştirilen ve 2001 yılında yayımlanan kriterlere dayanmaktadır. Tablo 1’de özetlenmiştir (24).

İmmatürite/prematürite, artmış oksidan stres, antioksidan sistemlerin yetersizliği, mekanik ventilasyonun akciğerlerde yaptığı volü/barotaravma, bronşiyal drenajın yetersizliği, enflamasyon ve infeksiyona bağlı zedelenme ve genetik faktörlerin etkisiyle akciğer dokusunda akut hasar oluşmakta ve bu hasara bağlı olarak akciğerlerde fizyolojik ve yapısal değişiklikler gelişmektedir (24).

Tablo 1. Bronkopulmoner Displazinin Tanı Kriterleri (24)

Gebelik yaşı	<32 hafta	≥32 hafta
Tanı zamanı: En az 28 gün %21'den fazla oksijen gereksinimine ek olarak	Postkonsepsiyonel 36. haftada veya taburcu edilirken	Postnatal yaş 28-56. Günde veya taburcu edilirken
HAFİF BPD	Postkonsepsiyonel 36.haftada veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi yok	Postnatal 56. günde veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi yok
ORTA BPD	Postkonsepsiyonel 36.haftada veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi %30'dan az	Postnatal 56. günde veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi %30'dan az
ŞİDDETLİ BPD	Postkonsepsiyonel 36. Haftada veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi PPV veya NCPAP	Postnatal 56. günde veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi PPV veya NCPAP

BPD: Bronkopulmoner displazi, **NCPAP:** Nazal CPAP "Continuous Positive Airway Pressure", **PPV:** Positive pressure ventilation.

Respiratuvar distres sendromu sonrası ortaya çıkan klasik gidişli BPD'den farklı olarak başlangıçta RDS'si olmayan, sağlıklı görünen prematüre bebeklerde günler içerisinde oksijen bağımlılığı ve akciğer hastalığı gelişebilmekte, bu 'Yeni BPD' tablosunda 'Eski BPD'deki ağır parankimal zedelenmeli fibrotik yapı, şiddetli epitelyal, düz kas ve belirgin vasküler hipertansif lezyonlardan farklı olarak hafif vasküler lezyonlar, alveolar yapıda basitleşme ve akciğer gelişiminde duraklama ile karakterli daha hafif histopatolojik bulgular görülmektedir (25).

Tedavi yöntemleri arasında oksijen ve mekanik ventilatör desteği, akciğer fonksiyonunu arttırmak amacıyla sıvı kısıtlaması, yeterli kalorinin sağlanması, diüretikler, bronkodilatatörler ve kortikosteroid sayılabilir (24).

Prematüre Retinopatisi

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki çocukluk çağındaki görme kayıplarının en önemli nedenlerinden biri prematüre retinopatisidir (26). Gebeliğin 16. haftasında retinal damarlanma başlar. Damarlanma optik diskten başlayıp, ora serrataya doğru ilerler. Ora serratanın nazal kısmına 35. haftada ulaşırken, temporal ora serrataya 40. haftada ulaşır (27). Bu yüzden prematüre bebeklerde retinal vaskülarizasyon tamamlanmaması nedeniyle periferde avasküler alanlar bulunur. Gestasyonel yaşı ne kadar küçükse avasküler alan da o kadar geniştir (26,28). Oksijenin primer etkisi tam vaskülarize olmamış retinada vazokonstriksiyondur. Bunu izleyerek yine oksijen etkisi ile kapiller endotelinde harabiyet ve sonunda vasküler yatağın olgunlaşmamış kısımlarında tam kapanma olur. Sürekli oksijen

tedavisi gören prematürelere retina ve vitreusta iğ hücrelerin ara bağlantılarında artma olur ve bu durum normal damar gelişimini engeller. Oksijen etkisi kalkınca retinanın kapiler harabiyet bölgesinde yeni damarlar oluşur ve bunlar vitreusa doğru çoğalarak retina yüzeyinden dışarı doğru çıkar (9). Prematüre retinopatisi patogenezinde rol alan faktörlerden biri de vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)'dir, embriyogenez sırasındaki normal anjiyogenezde ve doğum sonrasında patolojik koşullarda retinanın anormal neovaskülarizasyonunda anahtar rol oynadığı düşünülmektedir (29). Günümüzde yalnızca oksijenin değil tekrarlayan apne, immatürite, ağır sepsis, hızlı yapılan kan değişimi veya kan transfüzyonu, IVK, KAH, RDS ve PDA'nın da retinadaki dolaşımı olumsuz etkileyerek retinopati riskini arttırıldığı kabul edilmektedir (9). Uluslararası ROP evrelelendirmesi Tablo 2'de gösterilmiştir (30).

Tablo 2. Uluslararası Prematüre Retinopatisi Evrelemesi (30)

Yerleşim Yeri	Zone I, II, III
Evre	Evre I: Demerkasyon çizgisi Evre II: Kabartı oluşumu Evre III: Vitröz boşluğa doğru fibrovasküler proliferasyon Evre IV: Parsiyel retinal ayrılma Evre V: Total retinal ayrılma
Yayılm	Saat Dilimi
Artı	Hastalık varlığı

Prematüre yenidoğanlar içinde 1500 gr. altında veya 32 haftadan küçük veya 1500 gramın üzerinde olup klinik olarak problemi olan bebeklerin pediatrik oftalmolog tarafından dilatasyonla fundus muayenesi önerilmektedir. Tedavide Kriyoterapi ve laser tedavisi uygulanmaktadır. İleri evre ROP olgularında retina dekolmanı meydana gelmesi durumunda skleral çökeltme, vitrektomi uygulanan cerrahi tedavi yöntemleridir (31).

Nekrotizan Enterokolit

Özellikle hasta prematüre bebeklerin en önemli gastrointestinal sorunu olan nekrotizan enterokolit, multifaktöriyel nedenlerle gelişir. Hipoksi, iskemi, PDA, umbilikal kateter yerleştirilmesi, intrauterin büyüme geriliği, erken evrede özellikle mama ile beslenme ve enfeksiyonlar risk faktörleridir (13).

Antioksidan sistemlerin ve bağışıklık sisteminin immatür olması ve intestinal mukozanın yetersiz dolaşımı nedeniyle prematürelere NEK gelişimi daha kolaydır. İntestinal motilitenin azalması, absorpsiyon fonksiyonunun yetersizliği, epitelyal yapının immatür olması nedeniyle bakteriyel geçişin kolaylaşması, yetersiz immünglobulin A sekresyonu,

koruyucu mukus düzeylerindeki düşüklük gibi birçok faktör prematüreldeki barsak immatüritesinde rol oynar. NEK gelişimi bu nedenler ve tetikleyici faktörlerle birlikte prematürelde term yenidoğanlara göre daha siktir (32-36).

Nekrotizan enterokolitin Walsh ve Kliegman (32) tarafından oluşturulan intestinal, klinik ve radyolojik bulgularına göre sınıflandırılması ve tedavi yaklaşımı aşağıda sunulmuştur (Tablo 3).

Tablo 3. Nekrotizan enterokolit evrelemesi (32)

EVRE	İntestinal bulgular	Klinik bulgular	Radyolojik Bulgular	Tedavi
Evre IA (NEK şüphesi)	Belirgin residü Hafif distansiyon Bulantı Gaitada gizli kan	Isı dengesizliği Apne Bradikardi Letarji	Normal veya Hafif dilatasyon	Nazogastrik dekompresyon Antibiyotik Üç gün boyunca kültür
Evre IB (NEK şüphesi)	Rektumdan açık Kırmızıkanama	Isı dengesizliği Apne Bradikardi Letarji	Normal veya Hafif dilatasyon	Nazogastrik dekompresyon Antibiyotik Üç gün boyunca kültür
Evre IIA (Kesin NEK) Hafif vaka	Hafif distansiyon Gaitada gizli kan Barsak seslerinin Kaybolması Abdominal hassasiyet	Isı dengesizliği Apne Bradikardi Letarji	İntestinal dilatasyon İleus Pnömatosis İntestinalis	Nazogastrik dekompresyon Antibiyotik 7-10 gün Üç gün boyunca kültür
Evre IIB (Kesin NEK) Orta vaka	Belirgin residü Barsak seslerinin kaybolması Abdominal hassasiyet veya sağ-alt kadranda kitle	Isı dengesizliği Apne Bradikardi Letarji Hafif metabolik asidoz Hafif trombositopeni	İntestinal dilatasyon İleus Pnömatosis intestinalis Portal vende gaz Asit	Nazogastrik dekompresyon Antibiyotik 14 gün Üç gün boyunca kültür Asidoz için bikarbonat
Evre IIIA (İleri NEK) Barsaklar sağlam	Barsak seslerinin kaybolması Abdominal hassasiyet Abdominal sellülit veya sağ-alt kadranda kitle Generalize peritonit	Hipotansiyon Belirgin Apne Bradikardi Metabolik ve solunumsal asidoz DİK Nötropeni	İntestinal dilatasyon İleus Pnömatosis intestinalis Portal vende gaz Belirgin asit	Nazogastrik dekompresyon Antibiyotik 14 gün Üç gün boyunca kültür Asidoz için bikarbonat,200 cc/kg/gün sıvı İnotropik ajanlar (dopamin ve dobutamin)
Evre IIIB (İleri NEK) Barsak perforasyonu	Barsak seslerinin kaybolması Abdominal hassasiyet Abdominal sellülit veya sağ-alt kadranda kitle Generalize peritonit	Hipotansiyon Belirgin Apne Bradikardi Metabolik ve solunumsal asidoz DİK Nötropeni	İntestinal dilatasyon İleus Pnömatosis intestinalis Portal vende gaz Belirgin asit Pnömoperitoneum	Nazogastrik dekompresyon Antibiyotik 14 gün Üç gün boyunca kültür Asidoz için bikarbonat-200 cc/kg/gün sıvı İnotropik ajanlar Cerrahi tedavi

NEK: Nekrotizan enterokolit, DİK: Dissemine intravasküler koagülasyon.

Patent Duktus Arteriyozus

Çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda en sık karşılaşılan kardiyovasküler sorun patent duktus arteriyozusdur. Erken doğan bebeklerde duktusun açık kalması, bu hastaların duktal medial kas dokusunun az olması, oksijen duyarlılığının yetersizliği, endojen PGE2 üretiminin ve dilatasyon etkisinin fazla oluşu gibi pek çok faktöre bağlıdır. Fazla sıvı yüklenmesinin duktusa bağlı kalp yetmezliği bulgularını artırdığı bilinmektedir. Fototerapi, hipokalsemi ve teofilin tedavisinin PDA sıklığında artışa sebep olduğu gözlenmiştir (37). Klinik belirti ve bulgular genellikle 2-7. postnatal günlerde ortaya çıkar. Patogeneizde sistemik hipotansiyon ve pulmoner konjesyon rol oynar. Telekardiyografide kardiyomegali ve pulmoner vaskularite artışı eşliğinde pulmoner ödem geç bulgulardır. Respiratuar durumda bozulma, hiperaktif prekordiyum, sıçrayıcı nabız, apekte middiyastolik üfürüm, taşikardi, takipne, hepatomegali gibi klinik bulgular tanımlayıcıdır. Tanıda ekokardiyografinin önemi büyüktür. Ekokardiyografik tanı kriterleri şunlardır: 1- Sol atrium çapının aortik kök çapına oranının 1,6'nın üzerinde olması 2- Dopplerde pulmoner arterde diastolik geri akımın saptanması 3- Duktusun çapının ölçülmesi. Hemodinamik olarak önemli PDA tanısı için duktus çapının >1,5 mm olması ve postduktal aortada diastolik retrograd akımın saptanması gereklidir (38). Tedavisi kapatılmasına yönelik uygulamalardan oluşur. Bu uygulamalar indometazin, ibuprofen, mefenamik asit gibi siklooksijenaz inhibitörü olan prostaglandin antagonistlerinin kullanılması ve duktusun cerrahi ligasyonudur (38).

İntraventriküler Kanama

Germinal matriksi destekleyen olgunlaşmamış damarların yetersizliği nedeniyle oluşan kanamaya germinal matriks kanaması (GMK) denilmektedir. GMK'lı olguların %80'inde epandim boyunca (lateral ventrikül tabanı) ve ventrikül içerisine de kanama ortaya çıkmaktadır (intraventriküler kanama-IVK). Bu nedenle prematürelde sıklıkla GMK-IVK terimi kullanılmaktadır (39).

Doğum ağırlığı 1500 gr altında veya gebelik haftası 32 haftanın altında olan bebeklerde %40-50 oranında görülmektedir. Doğum ağırlığı ve gebelik yaşının azalması ile GMK-IVK sıklığı artar. GMK-IVK nadiren doğumda görülür, ancak olguların %80-90'ı doğumla postnatal 3. gün arasında, %50'si ise ilk gün gerçekleşir (39).

Hipoksi, hiperkarbi ve hipokarbiden kaçınmak, normogliseminin sağlanması, aşırı sıvı kaybı ve hipernatreminin önlenmesi ve hipotermiden korumak intrakraniyal kanama sıklığını azaltır. Klinik tablo çok değişken olabilir. Ağır şekilde ani bozulma olur; derin koma, solunum düzensizlikleri, kovülziyonlar, gevşeklik olabilir. Bu sırada bebeğin hematokritinde

düşme, fontonelde bombeleşme olur. Bradikardi, hipotansiyon ve ısı dengesizlikleri gelişebilir. GMK-İVK'sı olan pretermelerin %25-50'sinde belirgin bir klinik bulgu olmayabilir. En değerli bulgu hematokrit düzeyinde düşmedir. Ultrasonografi en kolay tanı aracı olup, riskli bebeklerde 24. saatte yapılmalı ve yedinci günde mutlaka tekrar edilmelidir. Prognoz kanamanın büyüklüğü ile ilişkilidir. Ciddi intrakraniyal kanamada mortalite %50'ye yakın olup, hidrosefali gelişimi %80'e varmaktadır (11). 1978 yılında Papile'nin bilgisayarlı tomografi kullanarak yaptığı evreleme Tablo 4'de gösterilmiştir (40)

Tablo 4. Papile'nin İntraventriküler kanama evrelemesi (40)

Evre 1	Germinal matriks kanaması
Evre 2	Kanamamanın lateral ventrikülün % 50'sinden azını doldurması
Evre 3	Kanamamanın lateral ventrikülü doldurup genişletmesi
Evre 4	İntraparankimal kanama

ÇOK DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIKLIL PREMATÜRE YENİDOĞANLARDA KAN BASINCI DEĞİŞİKLİKLERİ

Son yıllarda ölçümlerde sağlanan teknik gelişmeler sayesinde, hem küçük prematürelere izleminde, hem de zamanında doğan bebeklerin değerlendirilmesinde, KB daha kolay, yaygın ve sık ölçülebilmektedir. Giderek artan bilgi birikimine rağmen, yenidoğan dönemi KB ile ilgili veriler ve yaklaşımlar çok net değildir (41).

Kan basıncını etkileyen iki önemli fizyolojik bileşen olan kardiyak performans (debi ve hız) ve vasküler direnç, artan fetal ve postnatal yaşla birlikte matürasyon gösterir. Prematürelere kan volümü ve kardiyak output ile KB arasındaki ilişki az iken sistemik vasküler rezistans daha önemlidir (42,43). Doğumu izleyen ilk günlerde renin-anjiyotensin sistemi çok aktif olmasına rağmen, bu dönemde vasküler dokuların anjiyotensin II'ye duyarlılığının az olması nedeniyle tansiyon düşüktür (41). Yenidoğanda KB doğumdan sonraki ilk günlerde, saatler içerisinde yükselir. KB; gestasyonel yaş, doğum ağırlığı ve postnatal yaş ile orantılı olarak artar. ÇDDA yenidoğanların %50-20'sinde sistemik hipotansiyon mevcuttur (44). ÇDDA ve ileri derece prematüre (32 haftalık gebelik) yenidoğanların arteriyel KB'sinin, matür yenidoğanlara göre daha düşük olduğu görülmüştür (45). Kardiyak norepinefrin düzeyleri, katekolamin reseptörlerinin sayısı ve duyarlılığı, vasküler düz kas kontraktilitesi, miyokard kontraktıl dokusunun oranı yaşla artmaktadır. Bu

nedenle prematüre KB'si matürlerden düşük olduğu gibi postnatal ilk günlerde de daha sonraki günlere göre düşük değerler görülmektedir (41).

Kan Basıncını Etkileyen Durumlar

Yenidoğanların ağlama, beslenme gibi aktivite durumlarında, aspirasyon veya ağırlı işlemler sırasında ölçülen kan basınçları, sakin ve uyurken ölçülen değerlerden yüksek çıkar. Bu nedenle en sağlıklı ölçümler bebek uyurken elde edilir (41).

Umbilikal kateterizasyon ve steroid kullanımı gibi akut dönemde yapılan bazı girişimler, yenidoğanların KB'nin yükselmesiyle sonuçlanabilir (46).

Vajinal doğumlarda erken dönemde yüksek katekolamin ve adrenokortikotropik hormon düzeylerine rastlanmakla birlikte, kan basınçlarında sezaryan doğumlara oranla önemli bir yükseklik görülmemiştir (41).

Respiratuvar distres sendromu olması ya da mekanik ventilasyon desteği KB'yi etkiler. Ağır RDS'li prematürelere kan basınçları, hafif RDS'li ve RDS'siz olanlardan düşüktür (37). Sürfaktan uygulanmasının oluşturduğu KB değişiklikleri ile ilgili değişik sonuçlar bildirilmektedir. Kullanılan surfaktan cinsi, dozu, hızlı veya yavaş verilme yöntemine bağlı olarak tansiyonda düşüş, artış veya değişiklik olmadığını belirten çalışmalar vardır (47,48).

Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde PDA ile düşük KB arasında da ilişki vardır. Patent duktus arteriozus kapanırsa KB artar (49,50).

Düşük Apgar skorlu veya ventilatör tedavisine ihtiyaç duyan bebeklerin, anneleri hipertansif olsalar ya da ANS alsalar bile KB düşüktür. Asfiktik doğumlarda, hipoksi ya da altta yatan hipovolemi (kan kaybına ikincil) nedeniyle miyokard fonksiyonlarında ve periferik vasküler tonusta azalma sonucunda KB'de düşük değerler görülür (41). Tüm diğer sistemler gibi, kardiyovasküler sistemleri de matürasyonunu tamamlayamadan ekstrauterin yaşama kolayca uyum sağlayacak düzeye ulaşmadan doğan küçük prematürelere sıklıkla immatür iteleri oranında sorunlarla karşılaşmaktadır. Vasküler düz kas yapısında, adrenerjik reseptör düzey ve fonksiyonlarındaki yetersizlikler nedeniyle, bu bebeklerde periferik vasküler tonusun regülasyonu iyi değildir. Bu durum erken dönemde görülen dolaşım yetersizliğinin en önemli nedenidir (51,52).

Prematüre bebeklerde perinatal faktörler de postnatal KB'ye etkilidir. Bu perinatal faktörler arasında ANS ve koriyoamnionit de sayılabilir. Maternal koriyoamnionit prematürelere postnatal dönemde hipotansiyona neden olmaktadır. Prenatal glukortikoid tedavisi, neonatal hipotansiyon insidansında azalmaya, kardiyovasküler stabilitenin

korunmasına ve doğumdan sonra ilk 72 saatte ortalama KB'nin artmasına neden olmaktadır (53-55). Bu nedenle, ÇDDA yenidoğanlarda doğumdan sonra ilk 72 saatte KB takibi önemlidir (53).

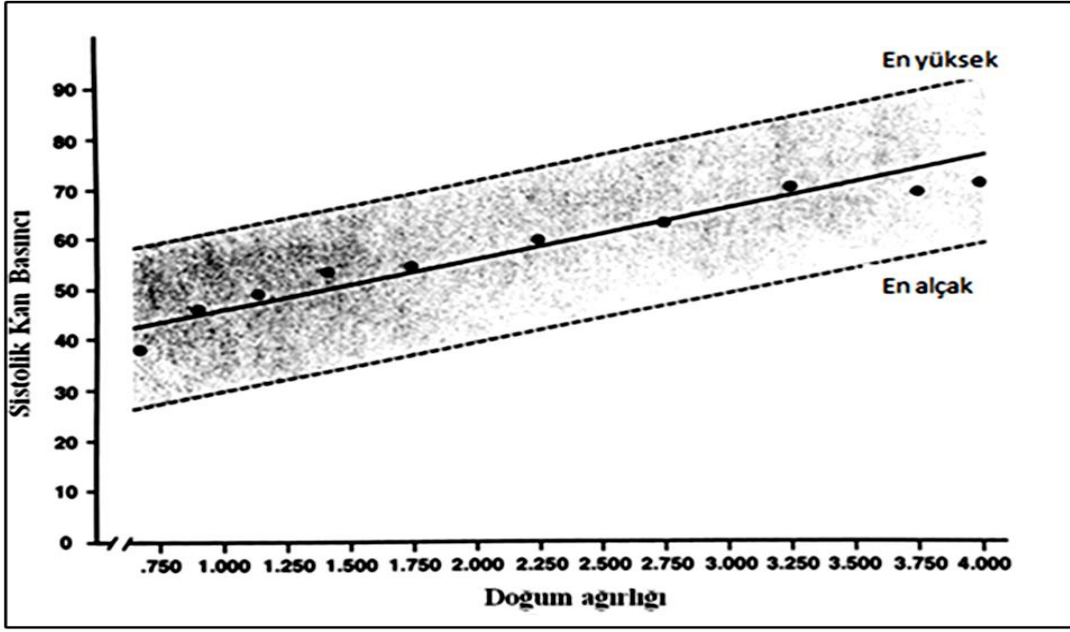
Kan Basıncının Ölçülmesi

Kan basıncı (KB) monitörizasyonu hem akut hasta, hem de iyileşmekte olan prematürelere için yenidoğan yoğun bakımının önemli bir parçasıdır. KB ölçümünün en doğru yöntemi doğrudan intraarteryal ölçümdür. Ancak bu yöntem arteryal kateterizasyonla ilişkili birçok komplikasyonla ilişkilendirilmiştir ve işlemin kendisi, özellikle de düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda teknik olarak zor olabilir. Bundan dolayı intraarteryal ölçümler genellikle, arteryal kateterizasyon gerektirecek durumda olan yenidoğanlar ile sınırlandırılır (56).

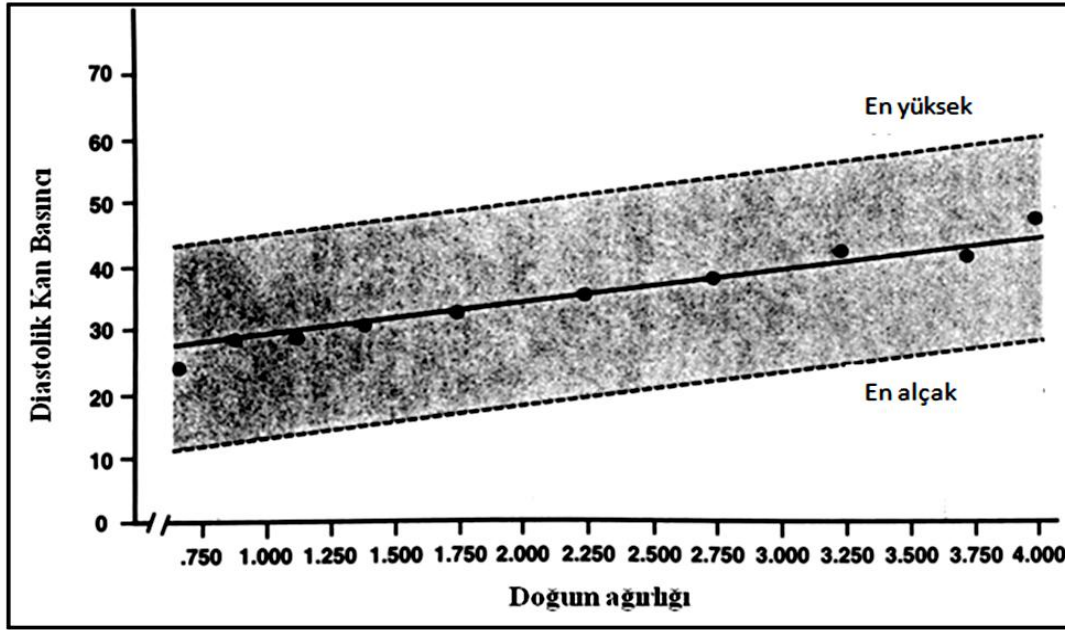
Noninvaziv KB ölçüm metodları arasında, en yaygın kabul göreni ossilometrik tekniktir. Ossilometrik teknik, pulsatil kan akımının arter duvarında ossilasyona neden olduğu ve bunun da uzuv etrafına yerleştirilmiş manşona nakledildiği gerçeğine dayanır. Doğru kullanıldığında bu yöntemle elde edilen kan basınçları, intraarteryal ölçümlerle orantılıdır. Bu yöntemin güvenilirliğini etkileyen en yaygın faktörler manşon boyutu ve uyumu, yanı sıra da hastanın uyanıklığı ve ajitasyonudur (57). Referans ölçüm tekniği olarak intraarteriyel kateterlerden yapılan doğrudan ölçüm kabul edilmektedir. Periferik arterlerden elde edilen değerler, umbilikal arter ölçümlerinden biraz yüksek bulunmakla birlikte bu fark anlamlı değildir (40).

Normal Kan Basıncı Değerleri

Gebelik yaşı, doğum ağırlığı ve postnatal yaş arttıkça, KB değerleri de yükselir. Prematür bebeklerde bu değerler daha düşüktür. Takiplerde sistolik ve diastolik kan basınçlarının yanısıra ortalama kan basınçları da önemlidir. Ortalama Kan Basıncı: $Sistolik \times \frac{1}{3} + Diastolik \times \frac{2}{3}$ olarak hesaplanır. Doğum ağırlığına göre sistolik ve diastolik kan basınçlarının normal değerleri Şekil 2,3'de gösterilmiştir (58).



Şekil 2. Sistolik kan basıncı normal değerleri (58)

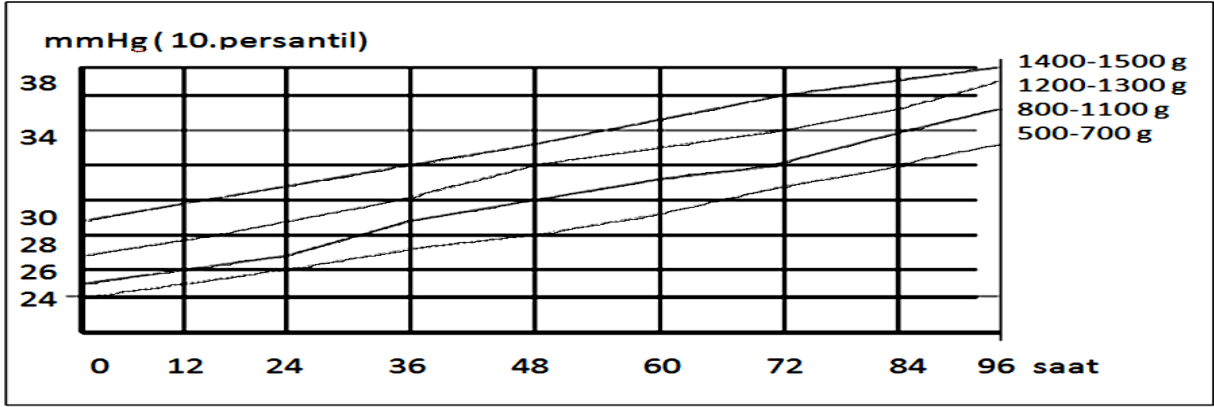


Şekil 3. Diastolik kan basıncı normal değerler

Hipotansiyon

Gestasyon yaşı veya doğum ağırlığına göre belirlenmiş kan basıncının $<3p$, $<5p$, $<10p$ veya -2 SD altında olmasıdır. Hipotansiyon sıklığı özellikle ÇDDA yenidoğanlarda nisbeten

yüksektir. Gerçekten, ÇDDA bebeklerin %20-45'inde hipotansiyon tanısı konmuştur (58). Kilo ve gestasyonel yaşa göre 10. Persantil değerleri Şekil 4' de gösterilmiştir (58).



Şekil 4. Kilo ve Gestasyonel Yaşa Göre 10. Persantil Değerleri (58)

Yenidoğanda hipotansiyon sebepleri Tablo 5'te sınıflandırılmıştır (58)

Tablo 5. Hipotansiyon Nedenleri (58)

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

Kan basıncı, damar direnci ile sistemik kan akımının çarpımına eşittir. Bu nedenle KB düşük iken kan akımı yüksek, düşük veya normal olabilir. Yenidoğan bir bebekte düşük kan basıncı değerlerine ilave olarak taşikardi, bradikardi, takipne, cutis marmoratus, uzamış kapiller dolun zamanı (>3 saniye), soğuk ekstremiteler, azalmış idrar atılımı (oligüri< 0,5-1 ml/kg/saat) görülebilir. Hipotansiyonda yetersiz doku perfüzyonuna bağlı serebral iskemik hasar, PVL, IVK, NEK gibi komplikasyonlar görülebilir (58).

Tedavi

İdeal olan tedavinin etyolojiye yönelik olarak düzenlenmesi gerekir. Hipovolemik hastalarda ilk seçenek olarak sıvı replasmanı uygulanır fakat sıvı tedavisinde taze donmuş plazma, albümin ve kan kullanımı önerilmemektedir. İkinci basamakta dopamin tedavisi önerilmektedir. Fakat optimum hemodinamik cevap almak için dopamin kullanımı ve artışında dikkatli olunmalıdır. Yapılan çalışmalarda dopaminin IVK ve PVK riskini artırmadığı fakat anormal nörolojik tablo veya nöromotor geriliğe sebep olduğu görülmüştür (59). Dobutamin tedavisi ise nedeni bilinmeyen hipotansiyon olgularında kullanılması önerilmektedir. Enfeksiyon nedeni hipotansiyon tedavisinde dopamin ve epinefrin önerilmektedir. KB'nı yükseltmede epinefrinin ve hidrokortizonun etkisi dopamine benzer fakat epinefrinin sistemik kan akımına etkisi ile hidrokortizonun da uzun süreli kullanımda yan etkileri ile ilgili bilgiler sınırlıdır (60,61). Hipotansiyon tedavi seçenekleri tablo 6'da özetlenmiştir (62).

Tablo 6. Hipotansiyon Tedavi Basamakları (62)

1.adım	Sıvı	10-20 ml/kg SF
2.adım	Dopamin	5-20(gerek.>20)mcg/kg/dk
3.adım	Dobutamin ekle	5-20mcg/kg/dk
4./5.adım	Adrenalin Noradrenalin ekle	0.05-2.5mcg/kg/dk 0.1-1mcg/kg/dk
4./5.adım	Deksametazon ekle Hidrokortizon	0.25mg/kg 2.5mg/kg x4 48 saat 1.25mg/kg x4 48 saat 0.625mg/kgx4 48 saat

Yapılan bazı çalışmalarda ÇDDA yenidoğanlarda erken hipotansiyonun dikkatli tedavisinin güvenilir olduğu görülmüştür (63). Bir diğer çalışmada ise antihipotasif tedavinin kötü sonuçların önüne geçemediği, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da tedavi almış bebeklerde kötü sonuç oranı daha yüksek olduğu ancak bu bebeklerin daha çok perinatal sorun yaşadığı görülmüştür (64). Başka bir çalışmada hipotansif olduğu halde perfüzyonu iyi

olan yenidoğanlar ile normotansif yenidoğanlar arasında IVK, PVL, NEK ve mortalite yönünden fark saptanmamıştır (65). Uzun dönemde olumsuz sonuçlara yol açan ve tedavi edildiğinde olumsuz sonuçların düzeltilebildiği KB değerleri bilinmemektedir. Yaşa göre normal KB ile birlikte normal sistemik kan akımının sağlanması amaçlanmalı ve ilaçlar dikkatli kullanılmalıdır (64).

Hipertansiyon

Sistolik veya diyastolik KB %95'e eşit veya yüksek, ortalamanın da 2 SD'den yüksek olması hipertansiyon olarak tanımlanır. Yaşamın ilk günü diyastolik ve sistolik KB doğum ağırlığı ve gebelik yaşı ile yakından ilişkilidir. Yenidoğan döneminde hipertansiyon nadirdir. Ancak yoğun bakım ünitelerinde izlenen (matür veya prematür) yenidoğanlarda hipertansiyon oranı %0,7 ile %3 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir. Ayrıca annesi sigara içen ve hipertansif olan bebeklerin KB değerleri normotansif annesi olanlardan daha yüksek bulunmuştur (66).

Wael ve ark. (67) 'ın 2572 yenidoğanda yaptıkları çalışmada HT sıklığı %1,3, HT'nun tespit edildiği ortalama yaşın 5 gün olduğu, %41'inin antihipertansif tedavi aldığı, takiplerinde 6.ayında bebeklerin %15'inde anti hipertansif tedaviye devam edildiği gözlenmiştir.

Hastaların üçte biri asemptomatiktir. Klinik bulgu gelişenlerde ise semptomlar nonspesifiktir. Kardiyovasküler sistem bulguları (konjestif kalp yetmezliği, periferik nabızların eşit alınamaması, kardiomegali, hepatomegali, vasomotor bozukluk), respiratuar sistem bulguları (takipne, siyanoz), santral sinir sistem bulguları (tremor, konvülziyon, letarji, koma, apne, tonus artması, opistotonus, asimetric refleks, fasial paralizi, hipertansif retinopati, serebral ödem, hemoraji), renal bulgular (dehidratasyon, sodyum kaybı, oligüri, anüri, böbreklerde büyüklük) saptanabilir. Bunlara ilaveten nonspesifik genel semptomlar (abdominal distansiyon, ödem, ateş, beslenmede isteksizlik) görülebilir. Yenidoğanda hipertansiyon sebepleri Tablo 7'de sınıflandırılmıştır (68).

Tablo 7. Hipertansiyon nedenleri (68)

Renal Parankimal Hastalıklar: Konjenital: <ul style="list-style-type: none">• Polikistik böbrek• Multikistik displastik böbrek• Tubero-Sklerozis• Uretero pelvik obstrüksiyon• Unilateral renal hipoplazi• Konjenital nefrotik sendrom Kazanılmış: <ul style="list-style-type: none">• Akut tubuler nekroz• Kortikal nekroz• İnterstisiyel nefrit• Hemolitik üremik sendrom• Obstrüksiyon	Renovasküler: <ul style="list-style-type: none">• Tromboembolizm• Renal arter stenozu• Aorta Koarktasyonu• Renal ven trombozu• İdiyopatik arteriyal kalsifikasyon• Konjenital rubella sendromu
Nörolojik Hastalıklar: <ul style="list-style-type: none">• İntrakranial hipertansiyon• Nöbetler• Familyal disotomi• Subdural hematom	Endokrin Hastalıklar: <ul style="list-style-type: none">• Konjenital adrenal hiperplazi• Hiperaldosteronizm• Hipertiroidi• Psödohipoaldosteronizm tip 2
Diğer: <ul style="list-style-type: none">• Total parenteral nütrisyon• Abdominal duvar defektleri• Adrenal kanama• Hiperkalsemi• Ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu• Asfiktik doğum• Uygun olmayan manşon (küçük)• Esansiyel Hipertansiyon	Pulmoner Hastalıklar: <ul style="list-style-type: none">• Bronkopulmoner displazi• Pnomotoraks Neoplazi: <ul style="list-style-type: none">• Willms Tümörü• Mesoblastik nefroma• Noröblastoma

Tedavi

Kan basıncını yükseltecek ilaçların azaltılması veya kesilmesi sıvı ve tuz yüklenmesinin önlenmesi, ağrıya yol açabilecek etkenlerin kaldırılması birçok vakada yararlı olabilir. KB orta düzeyde yüksek olan hastalarda tedaviden önce izlem önerilmektedir. Tansiyonun 99. persantilin üzerinde olması veya 95-99.persantil arasında olmasına rağmen hedef organ tutulumu olan hastalarda antihipertansif tedavi önerilmektedir. Antihipertansif tedaviye tek ilaçla, düşük dozda başlanmalıdır, ilaç en yüksek doza ulaştığında cevap yoksa 2. İlaça geçilmelidir. Antihipertansif tedavi planlandığında, etki mekanizmalarına göre; diüretikler, B-adrenerjik blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, anjiotensin “converting” enzim

inhibitörleri ve doğrudan periferik vazodilatörler olmak üzere beş grup ilaç söz konusudur. Hafif ve orta hipertansif hastalarda kaptopril ilk tercihtir, ağır hipertansif veya KB yaşa göre belirlenen değerleri %30 üzerinde olduğu durumlarda acil intravenöz tedavi başlanmalıdır (68).

ANTENATAL KORTİKOSTEROİD UYGULAMASI VE SONUÇLARI

Erken doğum olasılığı olan tüm gebeliklerde; bebeğin, anne karnında kaldığı her gün yaşam şansını %3 artırmaktadır. Mümkün olduğunca doğum, terme kadar ertelenmeye çalışılır. Bu sağlanamasa bile en azından tokolitik ajan verilerek, üçüncü basamak bir sağlık kuruluşuna sevki ve uygulanan kortikosteroidlerin etkilerini göstermeleri için gerekli olan zaman kazanılmış olur (14). Prematüre bebeklerin yaşatılabilme oranları son 30 yılda giderek artmıştır. Perinatal ve neonatal bakım süreçlerinde, daha küçük ve immatür bebeklere ANS ve sürfaktanın uygulanma sıklığının artması bu bebeklerin yaşama şansını artırmıştır. Aynı zamanda ANS verilmesiyle immatür akciğerlerin eksojen verilen surfaktana cevabı da artmaktadır (69). Günümüzde 23. gebelik haftasında doğan bebeklerin yaşama oranları %2-35, 24. Haftada doğanların %17-58 ve 25. haftada doğanları ise %35-85 olarak bildirilmektedir (70).

İlk kez Liggins ve Howie (3) tarafından 1972 yılında yapılan bir çalışmayla ANS uygulanmasının fetal akciğer matürasyonu üzerine yararlı etkileri gösterilmiştir. Çalışmada gebelik yaşılan 24-36 hafta arasında olan 268 gebeye doğumdan önce 24 saat arayla iki kez intramusküler olarak 12 mg betametazon uygulanmış ve prematür doğan bebeklerde postnatal dönemde RDS sıklığında belirgin azalma olduğu, bunun yanısıra İVK insidansını azalttığı ve neonatal mortalite oranını da düşürdüğü bildirilmiştir.

Çalışmalarda yenidoğan prematür bebeklerin yarısında, gebeliğin 24-34. haftalarında uygulanan ANS'nin RDS'den koruduğu gösterilmiştir (23). ANS'ler aynı zamanda yenidoğanda görülen PDA, NEK ve KAH insidans ve morbiditesini de azaltmaktadır (71,72). 24-34. Hafta arasında uygulanır, 34 haftadan büyük yenidoğanlarda neonatal morbidite ve RDS etkilenmez (73). Son çalışmalarda ANS 'nin 31-36 hafta arası doğan bebeklerde en etkili olduğu ama şaşırtıcı olarak daha düşük doğum ağırlıklı bebeklerde de etkisi olabileceği saptanmıştır. Optimal fayda, ikinci dozdan 24 saat sonra başlar ve 7 gün sürer fakat sadece doğumdan 24 saat önce bir doz verilmesi bile mortalitede %47 azalmaya sebep olacak etkiye sahiptir (5). Prematür doğum sonrası plasentaları incelenen 1260 prematüre bebeğin yer aldığı bir çalışmada antenatal steroidlerin histolojik korioamnionit varlığında bile neonatal sepsis

sıklığını artırmadan RDS, İVK ve PVL sıklığını dolayısıyla mortaliteyi belirgin biçimde azalttığından güvenle kullanılabilirliği gösterilmiştir (74).

Türk Perinatoloji Derneği 2003 yılında 'National Institutes of Health' (NIH), 'European Association of Perinatal Medicine' (EAPM) ve 'The American Congress Obstetricians and Gynecologists' (ACOG) bildireleri doğrultusunda aşağıdaki antenatal kortikosteroid tedavi protokolünü önermiştir (75).

Prematüre doğum tehditi olan 24-34. gebelik haftaları arasında ki tüm gebelere Betametazon (Celestone chronodose amp; 3 mg betamethasone asetat, 3 mg betamethasonedisodiumphosphate içermektedir) 2x12 mg 24 saat ara ile intramuskuler yapılması önerilmektedir. İki doz betametazon tedavisi (2x12 mg 24 saat ara ile) 1 kür tedavi anlamındadır. Bir kür betametazon tedavisi prematüre yenidoğanlarda RDS, IVH, neonatal ölüm, NEK gelişimini önlemek için yeterlidir. Tekrarlayan kürler tedavi başarısını artırmaz. Tekrarlayan ANS kürleri fetal doğum kilosunda azalma, fetal kafa çapında azalma, fetal serebral miyelinizasyonda gecikme, fetal hipotalamo-pituiter-adrenal aksa fonksiyon bozukluğu, maternal enfeksiyon riskinde artma, maternal adrenal süpresyonuna neden olmaktadır (75).

İlk betametazon dozundan 1 gün sonra başlayan; fetal kalp atım hızında azalma, uzun ve kısa dönem variabilitede azalma, fetal hareketlerde azalma, amniyon sıvı miktarında azalma meydana gelir. Bu değişiklikler 3. günden itibaren normale döner. Fetal distress tanısı konurken bu değişikliklerin olabileceği unutulmamalıdır. Tedavi fetal enfeksiyon riskini artırmaz. Çoğul gebeliklerde kortikosteroid dozunun artırılması gerekmez (75).

Antenatal Uygulamalarda Kortikosteroid Seçimi

Antenatal uygulamada betametazon ve deksametazon tercih edilen kortikosteroidlerdir. Bu iki steroid stereo-izomerler olup sadece C-16 metil grubunun apozisyonda olması şeklinde moleküler farklılık gösterirler (75). Bunlar benzer glukokortikoid aktiviteye ve minimal mineralokortikoid etkiye sahip uzun etkili sentetik kortikosteroidlerdir (76).

Betametazonun glukokortikoid reseptörlerine afinitesinin ve yarılanma süresinin deksametazondan daha fazla olması daha belirgin etki oluşturmasına sebep olur (76). ANS uygulamasında betametazon iki intramusküler enjeksiyon olarak 12 mg 24 saatte bir uygulanırken, deksametazon dört intramusküler enjeksiyon olarak 6 mg 12 saat ara ile uygulanmaktadır. Her iki yöntemle de verilen total kortikosteroid dozu 24 mg'dır (77).

Son dönemde Jobe ve Soll (78)'un yaptığı bir derlemede betametazonun dekzametazon kullanımına göre RDS, İVK, fetal veya neonatal enfeksiyon, fetal ölüm ve erken doğum risk oranlarının anlamlı derecede azaldığı rapor edilmiş ve antenatal betametazon kullanımını önermişlerdir. Prenatal fetal iyilik halinin incelendiği çalışmalarda da her iki steroidin de fetus üzerinde olumsuz etkilerinin olduğu, ancak betametazonun akselerasyon sayısını daha az azalttığı ve NST'yi anlamlı derecede non-reaktifleştirmediği saptandı. Bu özellikler betametazonu fetal matürasyonda ilk tercih edilecek ajan konumuna getirebilir (79).

Çoklu doz antenatal kortikosteroidlerin nöronların sayısında azalma ve hipokampustaki nöronlarda dejenerasyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Quinlivan ve ark. (80) tekrarlanan doz kortikosteroid verilenlerde, kontrol grubuna göre vücut ve organ ağırlıklarında, matür ve prematürelerin biometrik ölçümlerinde (tartı, femur uzunluğu, beyin volümü, beyin ağırlığı) önemli bir azalma olduğunu rapor etmişlerdir. Cochrane verilerinde; betametazonun deksametazona göre RDS'de daha fazla azalmaya sebep olduğu, ek olarak betametazonun puerperal sepsisi arttırmazken, dekzametazonun ise anlamlı olarak artırdığı saptanmıştır. Fakat dekzametazonun İVK'yı betametazona göre daha fazla azalttığı görülmüştür (81).

Kortikosteroidlerin Akciğerler Üzerine Etkileri

Glukokortikoidlerin akciğer gelişimindeki fizyolojik rolleri, Alveoler surfaktan yapımının artmasıyla kompliansın artması, parankimal yapı gelişmesi, surfaktan tedavisine yanıt artması, solunum fonksiyonlarının ve yaşam süresinin iyileştirilmesidir (82). Glukokortikoid tedavisi ile pulmoner epitel hücrelerinin matürasyonu sağlanarak tip 2 hücrelerin farklılaşması uyarılır (83).

Akciğer gelişimindeki biyokimyasal rolleri ise fetal akciğerde, surfaktan proteinleri olan A, B, C ve D'yi ; fosfolipid sentezinde anahtar enzimler olan yağ asidi sentetaz, kolin fosfatidil transferaz ve lizofosfatidilkolin açıl CoA açıl transferaz aktivitesini; doymuş fosfatidil kolin miktarını artırması ve hava boşluğuna lümeden salgılanan lameller cisimciklerin gelişimini uyarmasıdır (78). Glukokortikoidler süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz gibi antioksidan enzimlerin aktivitesinde de artışa neden olurlar (83). Glukokortikoidler akciğerleri oksidatif zedelenmeye karşı korurlar (78).

Kortikosteroidlerin Endokrin Etkileri

Antenatal kortikosteroid tedavisi hem maternal hem de fetal adrenokortikotropik hormon ve bazal kortizol seviyelerini “feedback” inhibisyonu ile baskılar. Bazal kortizol seviyesi prenatal steroid tedavisi sonrasında 2-7 gün baskılanıp daha sonra normale döner. Yapılan araştırmalarda yenidoğanların ağırlı uyaranlara azalmış bazal kortizol yanıtı ile cevap verdikleri gösterilmiştir (84).

Kortikosteroidlerin Renal Etkileri

Glukokortikoidler, toplayıcı kanal hücrelerinin aldosteron reseptörlerini aktive ederek Na⁺ ve su reabsorpsiyonunu ve ayrıca K⁺ ve H⁺ kaybını artırır. Kortizol yetersizliğinde glomerüler filtrasyon hızı düşer ve antidiüretik hormon salgılanması artar (85).

Kortikosteroidlerin Kardiyovasküler Sistem ve Kan Basıncı Üzerine Etkileri

Muangmingsuk ve ark. (86)'ın deksametazonun yenidoğan sıçanlarda yaptığı çalışmada deksametazonun miyozin ağır zincirinin fenotip ve gen transkripsiyonu üzerindeki etkisi ile kardiyak hipertrofiye neden olduğu gösterilmiştir. Etki mekanizması tam olarak anlaşılmış olmamasına rağmen, insan yenidoğanlarında da kortikosteroidlerin kalp duvar kalınlığında artışa sebep olduğu görülmüştür.

Bensky ve ark. (87)'in yaptığı çalışmada ise antenatal deksametazon alan yenidoğanlarda 7, 14 ve 28. günlerde sol ventrikül duvar kalınlığı, septum kalınlığı ölçülmüş ve 14. günde ölçülen duvar kalınlığında önemli ölçüde daha fazla artış görülmüştür.

Yunis ve ark. (88) tekrarlanan dozlarda antenatal kortikosteroid almış üç yenidoğanı incelemişler. Her üç bebekte de doza bağımlı bir biçimde geçici hipertrofik kardiyomyopati geliştiği saptanmıştır.

Skelton ve ark. (89) yaptıkları çalışmada, 2-3 haftalık deksametazon tedavisi alan prematürelere nerdeyse tamamında sol ventrikül hipertrofisini göstermişlerdir, fakat bu klinik olarak minimal anlamlı olup her zaman normale dönmüştür. Deksametazon bağımlı sol ventrikül hipertrofisinin daima uniform olduğunu, septum ve serbest duvarda da aynı genişlemeye yol açtığını da bulmuşlardır. Bunu diğer durumlardan ayırmak zordur. Ailevi hipertrofik kardiyomyopatide ve diabetik anne bebeğinde hipertrofik septum yerine sol ventrikül arka duvarı daha sıktır. Glennon ve ark. (90) bunu myositlerin bölünmesinden ziyade hipertrofiye uğramasına bağlamışlar, hipertrofiyi ise madde depolanmasından değil de hücre içi kardiyak proteinlerin artmasına bağlamışlardır. Bu kardiyak proteinlerin sentezi, uygun kardiyak uyarı altında 48 saat içinde oluşabilir.

Kortikosteroidlerin hipertansiyon gibi yan etkileri olması nedeniyle ANS tedavisi uygulanan prematürelere KB takibi araştırma konusu olmuştur. Yapılan bir çalışmada ANS tedavisi uygulanmış prematüre bebeklerde ilk 24 saatte ortalama kan basınçlarının, ANS uygulanmamış prematürelere göre daha yüksek seyrettiği ve hipotansiyon tedavisi için uygulanan vazopresör ve hacim genişletici ajanların daha az kullanılmasına bağlı olarak intraventriküler kanamadan korunduğu bildirilmiştir (14).

Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde yapılan başka bir çalışmada ise yaşamın ilk 72 saatindeki ortalama KB'de ANS anlamlı değişikliğe yol açmadığı gösterilmiştir (42).

Sadece betametazonun etkilerinin incelendiği bir çalışmada, uygulama sonrası 24. saatte fetal vücut ve solunum hareketleri ile fetal kalp hızı variabilitesinde anlamlı bir azalma tespit edilmiş ve tedavi sonrasında bu değişikliklerin normal değerlere geri döndüğü belirtilmiştir (82). Yine Frusca ve ark. (91)'in yaptıkları bir çalışmada ise serebral vazodilatasyonu olmadan büyüme geriliği gösteren prematüre fetüslerde, betametazonun bazal kalp hızında anlamlı bir değişiklik yapmadığı saptanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Eylül 2008-2011 yılları arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde takip ve tedavi edilen 1500 gr. altında doğmuş 207 hasta arasından kriterlere uygun 120 prematüre bebeğin hastane dosyaları incelenerek geriye dönük olarak yürütüldü. Çalışma öncesinde yerel etik komite onayı alındı (Ek-1).

Olgular annelerine ANS uygulanmayanlar (Grup-I), annelerine ANS uygulamasından doğuma kadar 48 saatten az zaman geçenler (Grup-II) ve annelerine ANS uygulanmasından doğuma kadar geçen süre 48 saat-7 gün arasında olanlar (Grup-III) olarak sınıflandırıldı. 1 kür antenatal steroid almış yani 12 saat ara ile 2 doz 12 mg betametazon uygulanmış hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya çevresel ses ve ısı değişikliklerinden kolay etkileneceği için kotta veya radyant ısıtıcıda takip edilen, konjenital enfeksiyonu olan, major anomalisi olan, asit-baz dengesi anormal olan, indometazin, steroid veya kas gevşetici almış ve hipotansiyon tedavisi almış klinik durumu stabil olmayan prematüre yenidoğanlar alınmadı. Annenin hastalıkları (enfeksiyon, klinik korioamnionit, kronik hipertansiyon, preeklampsi vb.), ANS kullanımı ve steroidin doğumdan ne kadar önce verildiği gibi antenatal özellikler ile doğum şekli, doğum ağırlığı, cinsiyeti, gestasyonel yaşı, 1.dk. ve 5.dk. Apgar durumu gibi perinatal özellikler ile RDS, PDA, NEK, IVK, teofilin kullanımı gibi neonatal özelliklerle ilgili bilgiler maternal ve neonatal dosyalardan elde edildi.

Prematüre yenidoğanların klinik durumlarını ve postnatal kan basınçlarını etkileyebilecek antenatal, perinatal ve neonatal faktörlerin tespitinde aşağıdaki tanımların kullanılması planlandı.

Klinik korioamnionit: Annenin vücut ısısının 38 C°'den yüksek olması ile birlikte iki veya daha fazla kriterin eşlik etmesidir. Bu kriterler: Uterin hassasiyet, kötü kokulu vajinal akıntı, annede başka hiçbir enfeksiyon odağı olmaksızın lökositoz (beyaz küre sayısı > 15.000 hücre / mL), serum C-reaktif protein pozitifliği, annede taşikardi (> 100 atım / dk) ve fetal taşikardidir (> 160 atım / dk) (92).

Preeklampsi: Yeni başlangıçlı hipertansiyon (BP> 140/90 mm Hg veya ortalama arter basıncı 105 mmHg), ödemli veya ödem olmaksızın proteinüri (93).

Hemoliz, karaciğer enzimlerinde yükseklik, trombositlerde düşüklük (HELLP) sendromu: İntravasküler hemoliz, karaciğer enzim yüksekliği ve trombositopeni (93).

Respiratuvar distres sendromu: Klinik olarak subkostal, interkostal veya sternal retraksiyon, burun kanadı solunum, taşipne, apnenin eşlik ettiği veya etmediği oda havasında siyanoz varlığı ve karakteristik radyolojik görüntü (94).

Erken başlangıçlı sepsis: Yaşamın ilk 72 saat içinde C-reaktif protein yüksekliği ile birlikte sepsis klinik tablosu olması (95);

Patent duktus arteriosus: Postnatal olarak renkli doppler ultrasonografik inceleme ile duktus arteriosus açıklığının >1,5 mm olması olarak tanımlanmıştır (37).

Nekrotizan enterokolit: Walsh ve Kliegman (32) tarafından hazırlanan kriterler kullanılarak tanı konuldu.

İntraventriküler kanama: Papile ve Munsick (40)'in kriterlerine göre ultrasonografi ile tanı konuldu.

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitimizde küvözde takip edilen, 1500 gramın altında doğan ve annelerine ANS uygulanan ve uygulanmayan prematüre yenidoğanların postnatal ilk 72 saatte 2 saatlik aralıklarla osilometrik yöntemle (Siemens SC8000, Siemens Medical Systems, Electromedical Group, USA) ölçülmüş sistolik, diyastolik ve sayılan kalp tepe atımları dosyalardan elde edildi. Ortalama Kan Basıncı: Sistolik x 1/3+Diastolik x 2/3 olarak hesaplandı. İlk 72 saatteki 2 saatlik aralarla ölçülen sistolik, diyastolik ve ortalama KB değerlerinin her 3 grupta 6 saatlik aralarla ortalaması alındı.

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel analizler için Statistica 7,0 (Seri no:AXF003C775430FAN2) statistical software programı kullanılmıştır. Sonuçlar ortalama ± standart sapma olarak sunuldu.

Sonuçların normal dağılımları Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tekrarlayan ölçümlerin analizlerinde normal dağılımlı olan veriler için ANOVA testi, normal dağılımlı olmayan veriler için ise Friedman ANOVA testi kullanıldı, sonrasında istatistiksel farklılık saptanırsa Bonferroni post-hoc test uygulandı. Kategorik verileri karşılaştırmak için ki-kare testi kullanıldı. P değeri $<0,05$ olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma evreni Eylül 2008-Eylül 2011 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde takip edilen ve doğum tartısı 1500 gr'dan az olan 207 hasta arasından kriterlere uygun 120 hastadan oluşmaktaydı. Olgulardan 40'ında (Grup-I), ANS uygulanmamış, 40'ında ANS uygulanmasından doğuma kadar 48 saatten az zaman geçmiş (Grup-II), 40'ına ise doğumdan önce 48 saat-7 gün arasında antenatal steroid uygulanmıştı (Grup-III).

Annede preeklampsi varlığı açısından her üç grup karşılaştırıldığında, Grup-I'de 27 olguda (%67,5) annede preeklampsi yokken, 13 olguda (%32,5) preeklampsi vardı. Grup-II'de 23 olguda (%57,5) annede preeklampsi öyküsü saptanmazken, 17 olguda (%42,5) preeklampsi saptandı. Grup-III'te ise 27 olguda (%67,5) annede preeklampsi öyküsü mevcut değilken 13 olguda (%32,5) mevcuttu. Olgu grupları annede preeklampsi varlığı açısından kıyaslandığında her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p=0,560$) (Tablo 8).

Annede HELLP sendromu varlığı açısından gruplar kıyaslandığında, Grup-I'de 35 olguda (%87,5) annede HELLP sendromu yokken, 5 olguda (%12,5) HELLP sendromu vardı. Grup-II'de 37 olguda (%92,5) annede HELLP sendromu öyküsü saptanmazken, 3 olguda (%7,5) HELLP sendromu saptandı. Grup-III'te ise hiçbir olguda annede HELLP sendromu öyküsü yoktu. Olgu grupları annede HELLP sendromu varlığı açısından kıyaslandığında her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p=0,073$) (Tablo 8).

Annede korioamnionit varlığı açısından her üç grup karşılaştırıldığında, Grup-I'de 32 olguda (%80) annede korioamnionit yokken, 8 olguda (%20) korioamnionit vardı. Grup-II'de 34 olguda (%85) annede korioamnionit öyküsü saptanmazken, 6 olguda (%15) korioamnionit

saptandı. Grup-III'te ise 30 olguda (%75) annede korioamnionit saptanmazken, 10 olguda (%25) korioamnionit vardı. Olgu grupları annede korioamnionit varlığı açısından kıyaslandığında her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p=0,536$) (Tablo 8).

Tablo 8. Grupların Antenatal Özelliklere Göre Karşılaştırılması

Antenatal özellikler	Grup I (n=40)	Grup II(n=40)	Grup III (n=40)	p
Korioamnionit	8 (%20)	6 (%15)	10 (%25)	0,536
HELLP sendromu	5 (%12,5)	3 (%7,5)	0 (%0)	0,073
Preeklampsi	13 (%32,5)	17 (%42,5)	13 (%32,5)	0,560

*Pearson ki kare testi.

Gruplar doğum ağırlığı bakımından karşılaştırıldığında; Grup-I'de olguların doğum ağırlığı ortalaması $1238\pm249,88$ gr. Grup-II'de $1122,88\pm220,18$ gr, Grup-III'te ise $1204,63\pm210,77$ gr olarak saptandı ve gruplar arasında doğum ağırlığı bakımından ANOVA testine göre istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p=0,071$) (Tablo 9).

Gestasyonel yaş bakımından gruplar karşılaştırıldığında Grup-I'de olguların yaş ortalamasının $30,13\pm2,18$ hafta, Grup-II'de $29,10\pm2,11$ hafta, Grup-III'te ise $30,03\pm1,86$ hafta olarak saptandı ve gruplar arasında gestasyonel yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p=0,053$) (Tablo 9).

Cinsiyet bakımından gruplar karşılaştırıldığında; Grup-I'de olguların 18'i erkek (%45), 22'si kız (%55), Grup-II'de ise olguların 24'ü erkek (%60), 16'sı kız (%40), Grup-III'te olguların 21'i erkek (%52,5), 19'u (%47,5) kızdı. Buna göre her üç grup arasında cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,467$) (Tablo 9).

Doğum şekli açısından gruplar karşılaştırıldığında; Grup-I'de olguların 10'unun (%25) normal vaginal yolla doğarken, 90'nı (%75) sezeryanla, Grup-II'de 8'inin (%20) normal vaginal yolla 32'sinin (%80) sezeryanla, Grup-III'te ise 7'sinin (%17,5) normal vaginal yolla, 32'sinin (%82,5) sezeryanla doğmuş olduğu belirlendi. Buna göre her üç grup arasında doğum şekli bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,702$) (Tablo 9).

Doğumdan sonraki 1. dakika Apgar skorları bakımından her üç grup karşılaştırıldığında, Grup-I'de olguların 1. dakika Apgar skor ortalamasının $5,63\pm1,67$, Grup-

II'de $5,95\pm 1,35$, Grup-III'te ise $6,33\pm 1,28$ olduğu ve gruplar arasında 1. dakikadaki Apgar skoru bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p=0,101$) (Tablo 9).

Doğumdan sonraki 5. dakika Apgar skorları bakımından her üç grup karşılaştırıldığında, Grup-I'de olguların 5. dakika Apgar skor ortalamasının $7,95\pm 1,01$, Grup-II'de $8,38\pm 0,80$, Grup-III'te ise $8,40\pm 0,95$ olduğu belirlendi ve gruplar arasında 5. dakika Apgar skoru bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı ($p=0,055$) (Tablo 9).

Tablo 9. Grupların Perinatal Özelliklere Göre Karşılaştırılması

Perinatal Özellik	Grup I (n=40)	Grup II (n=40)	Grup III (n=40)	P
Gestasyonel Yaş	$30,13\pm 2,18$	$29,10\pm 2,11$	$30,03\pm 1,86$	0,053
Doğum Ağırlığı	$1238,00\pm 249,88$	$1122,88\pm 220,18$	$1204,63\pm 210,77$	0,071
Apgar 1 .dk	$5,63\pm 1,67$	$5,95\pm 1,35$	$5,95\pm 1,35$	0,101
Apgar 5 .dk	$7,95\pm 1,01$	$8,38\pm 0,80$	$8,40\pm 0,95$	0,055
Doğum Şekli (Sezaryan)	30(%75)	32(%80)	33(%82,5)	0,702
Cinsiyet (Erkek)	18 (%45)	24 (%60)	21 (%52,5)	0,467

*Pearson ki kare testi.

Respiratuvar distres sendromu varlığı açısından gruplar karşılaştırıldığında, Grup-I'de 30 olguda (%75) RDS izlenirken, 10 olguda (%25) RDS yoktu. Grup-II'de 36 olguda (%90) RDS saptanırken, 4 olguda (%10) RDS saptanmadı. Grup-III'te ise 25 olguda (%62,5) RDS mevcutken, 15 olguda (%51,7) RDS yoktu. Her üç grup RDS varlığı açısından kıyaslandığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu ve Grup-III'de anlamlı olarak daha az görüldüğü saptandı ($p=0,016$) (Tablo 10).

Patent duktus arteriozus varlığı açısından gruplar karşılaştırıldığında, Grup-I'de 8 olguda (%20) PDA izlenirken, 32 olguda (%80) PDA yoktu. Grup-II'de 10 olguda (%25) PDA saptanırken, 30 olguda (%75) PDA saptanmadı. Grup-III'te ise 7 olguda (%17,5) PDA mevcutken, 33 olguda (%82,5) PDA yoktu. Her üç grup PDA varlığı açısından kıyaslandığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p=0,702$) (Tablo 10).

Nekrotizan enterokolit varlığı açısından her üç grup kıyaslandığında, Grup-I'de 24 olguda (%60) NEK izlenirken, 16 olguda (%40) NEK yoktu. Grup-II'de 28 olguda (%70) NEK saptanırken, 12 olguda (%30) NEK saptanmadı. Grup-III'te ise 21 olguda (%52,5) NEK saptanırken, 19 olguda (%47,5) NEK yoktu. Gruplar NEK varlığı açısından kıyaslandığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p=0,274$) (Tablo 10).

Sepsis varlığı açısından her üç grup kıyaslandığında, Grup-I'de 10 olguda (%25) sepsis varken, 30 olguda (%75) sepsis yoktu. Grup-II'de 11 olguda (%27,5) sepsis saptanırken, 29 olguda (%72,5) sepsis saptanmadı. Grup-III'te ise 8 olguda (%20) sepsis saptanırken, 32 olguda (%80) sepsis saptanmadı. Her üç grup sepsis varlığı açısından kıyaslandığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p=0,727$) (Tablo 10).

İntraventriküler kanama varlığı açısından her üç grup kıyaslandığında, Grup-I'de 1 olguda (%2,5) IVK varken, 39 olguda (%97,5) IVK yoktu. Grup-II'de 2 olguda (%5) IVK saptanırken, 38 olguda (%95) IVK saptanmadı. Grup-III'te ise olguların hiçbirinde IVK saptanmadı. Her üç grup IVK varlığı açısından kıyaslandığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p=0,359$) (Tablo 10). Çalışmamıza alınan tüm olgulara solunumu uyarmak için teofilin başlanmıştır.

Tablo 10. Grupların Neonatal Özelliklere Göre Karşılaştırılması

Neonatal Özellikler	Grup-I (n=40)	Grup-II (n=40)	Grup-III (n=40)	p
PDA	8 (%20)	10 (%25)	7 (%17,5)	0,702
NEK	24 (%60)	28 (%70)	21 (%52,5)	0,274
Sepsis	10 (%25)	11 (%27,5)	8 (%20)	0,727
IVK	1 (%2,5)	2 (%5)	0 (%0)	0,359
RDS	30 (%75)	36 (%90)	25 (%62,5)	0,016

IVK: Intraventriküler kanama, **PDA:** Patent duktus arteriozus, **RDS:** Respiratuar distres, **NEK:** Nekrotizan enterokolit.

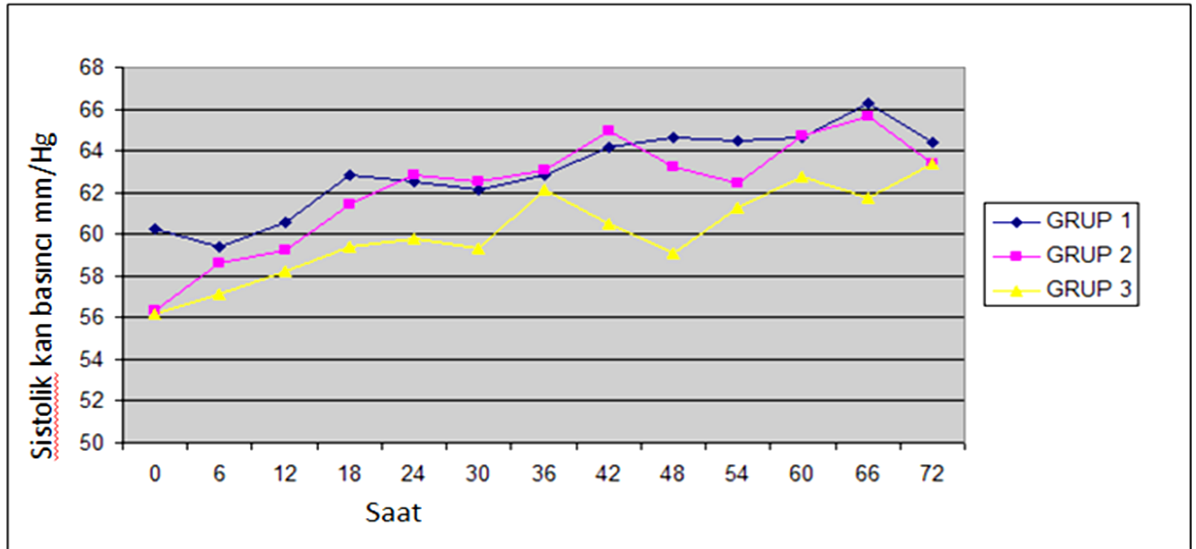
*Pearson ki kare testi.

Grupların sistolik kan basıncı değerleri ortalamalarının karşılaştırılması Tablo 11'de özetlendi. Her üç grubun sistolik kan basıncı değerleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında 42. ve 48. saatlerde istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü (42. saat $p=0,046$, 48. saat $p=0,006$). Grup-II'nin Grup I ve Grup III'e göre anlamlı yüksek olduğu saptandı. Grupların sistolik kan basıncı değerlerinin postnatal değişimi Şekil 5'te gösterilmiştir.

Tablo 11. Grupların sistolik kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması

Zaman (saat)	Grup-I (n=40)	Grup-II (n=40)	Grup-III (n=40)	p*
	Ortalama	Ortalama	Ortalama	
0	60,22±11,66	56,37±10,12	56,17±11,94	0,198
6	59,37±9,36	58,57±10,25	57,12±8,75	0,562
12	60,57±7,37	59,27±9,57	58,22±8,17	0,460
18	62,85±5,95	61,40±8,64	59,40±8,67	0,148
24	62,55±8,35	62,87±9,54	59,82±9,44	0,264
30	62,10±8,46	62,50±9,52	59,35±8,54	0,228
36	62,85±6,46	63,10±8,46	62,12±7,89	0,840
42	62,87±9,07	64,92±8,60	60,50±7,51	0,046
48	62,92±7,84	63,25±7,94	59,07±7,95	0,006
54	64,50±8,13	62,45±7,94	61,27±9,51	0,238
60	64,67±7,42	64,75±7,99	62,75±9,01	0,466
66	66,30±8,59	65,62±8,89	61,75±8,46	0,051
72	64,37±7,48	63,35±8,32	63,35±9,13	0,818

*ANOVA testi.



Şekil 5. Grupların sistolik kan basıncı değerlerinin postnatal değişimi

Her üç grup, doğumdan hemen sonra 2 saatte bir ölçülen sistolik kan basınçlarınının 72 saatlik ortalamaları bakımından karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak

anlamli fark gorulmedi ($p=0,067$). Grupların sistolik kan basıncıları ortalama değerlerinin karşılaştırılması Tablo 12’de ozetlendi.

Tablo 12. Grupların doğum sonrası 72 saatlik sistolik kan basıncılarının ortalamasının karşılaştırılması

Gruplar	Ortalama sistolik kan basıncı (mmHg)	p*
Grup-I (n=40)	63,22±5,19	0,067
Grup-II (n=40)	61,98±5,66	
Grup-III (n=40)	60,19±6,49	

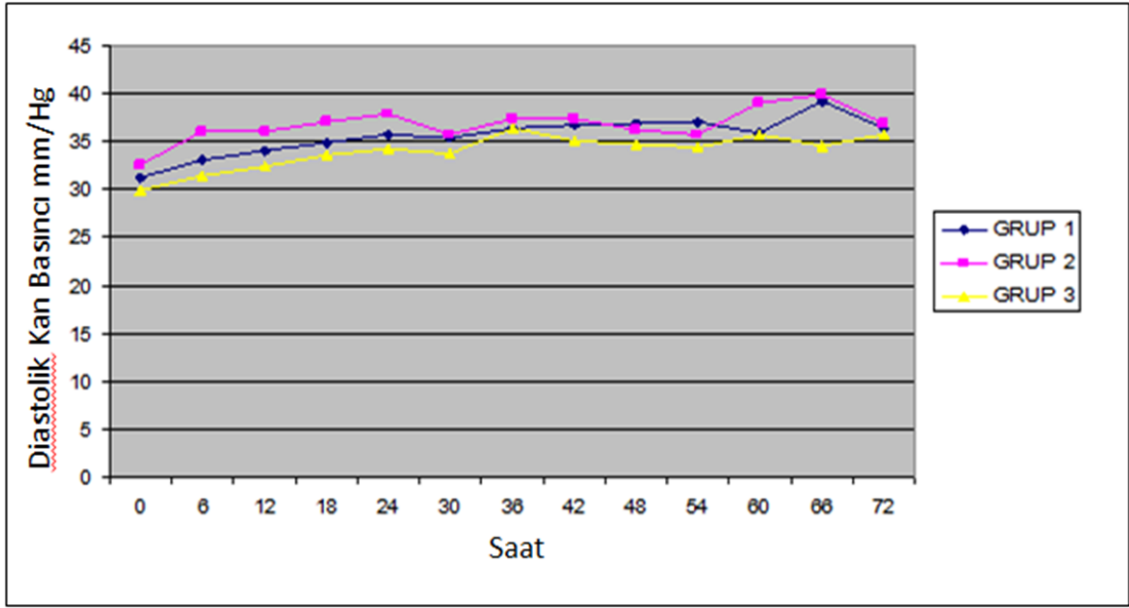
*Pearson ki kare testi.

Grupların diastolik kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması Tablo 13’te ozetlendi. Her uę grubun diastolik kan basıncı değerleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında 6. ve 12. saatlerde istatistiksel olarak anlamli fark goruldu (6.saat $p=0,005$, 12. saat $p=0,022$). Grup-II’nin Grup I ve Grup III’ e gore anlamli yuksek olduğu saptandı. Grupların diastolik kan basıncı değerlerinin postnatal değişimi Şekil 6’da gosterilmiştir.

Tablo 13. Grupların diastolik kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması

Zaman (saat)	Grup-I (n=40)	Grup-II (n=40)	Grup-III (n=40)	p*
	Ortalama	Ortalama	Ortalama	
0	31,20±8,17	32,52±8,20	29,85±9,32	0,382
6	33,00±5,67	36,00±7,26	31,35±5,77	0,005
12	33,97±5,67	35,97±6,44	32,30±5,45	0,022
18	34,90±5,04	37,02±7,20	33,55±6,55	0,051
24	35,72±7,39	37,80±8,41	34,25±6,33	0,104
30	35,45±5,56	35,62±8,81	33,65±5,78	0,368
36	36,42±4,86	37,32±7,27	36,40±7,03	0,768
42	36,62±7,76	37,37±7,08	35,07±7,05	0,360
48	36,87±6,69	36,15±6,31	34,72±7,79	0,376
54	37,05±8,11	35,77±6,94	34,42±7,82	0,311
60	35,92±7,95	39,02±8,91	35,75±7,10	0,126
66	39,22±9,84	39,87±10,63	34,60±6,40	0,052
72	36,32±7,39	36,80±6,35	35,67±8,15	0,790

*ANOVA testi.



Şekil 6. Grupların diastolik kan basıncı değerlerinin postnatal değişimi

Her üç grup, doğumdan hemen sonra 2 saatte bir ölçülen diastolik kan basınçlarının 72 saatlik ortalamaları bakımından karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü. Grup-III'ün diastolik kan basıncı 72 saatlik ortalamalarının Grup I ve Grup II'ye göre anlamlı düşük olduğu saptandı ($p=0,034$). Grupların diastolik kan basınçları değerlerinin karşılaştırılması Tablo 14' de özetlendi.

Tablo 14. Grupların doğum sonrası 72 saatlik diastolik kan basınçlarının ortalamasının karşılaştırılması

Gruplar	Ortalama diastolik kan basıncı (mmHg)	p*
Grup-I (n=40)	55,81±4,19	0,034
Grup-II (n=40)	55,83±4,82	
Grup-III (n=40)	53,38±5,17	

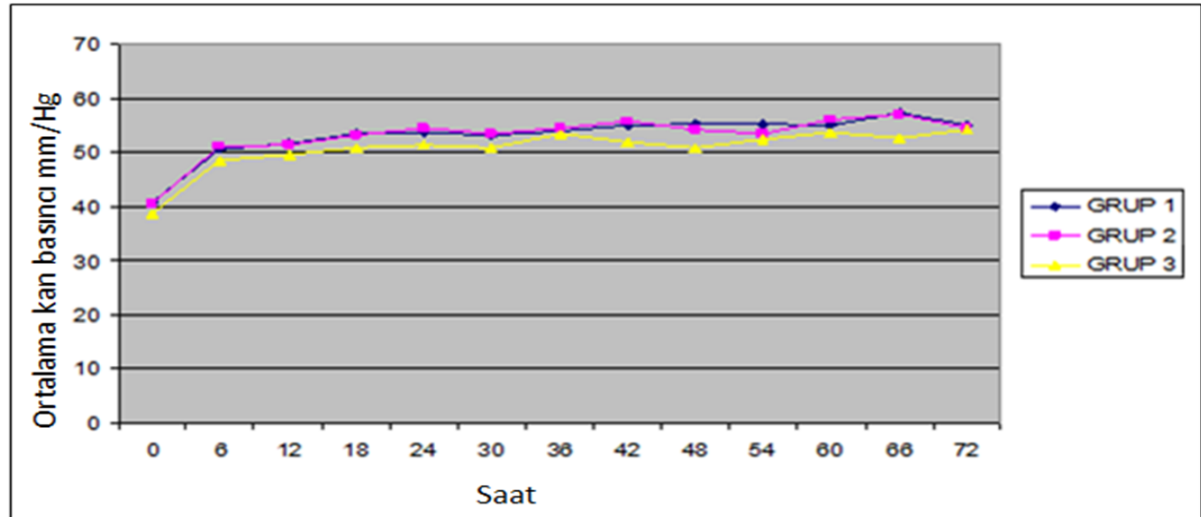
*Pearson ki kare testi.

Grupların ortalama kan basıncı değerleri karşılaştırılması Tablo 15'te özetlenmiştir. Her üç grubun ortalama kan basıncı değerleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında 48. saatte istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p=0,013$). Grup-III'de Grup I ve Grup II'ye göre anlamlı düşük olduğu saptandı. Grupların ortalama kan basıncı değerlerinin postnatal değişimi Şekil 7'de gösterilmiştir.

Tablo 15. Grupların ortalama kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması

Zaman (saat)	Grup-I (n=40)	Grup-II (n=40)	Grup-III (n=40)	p*
	Ortalama	Ortalama	Ortalama	
0	40,87±8,88	40,47±8,38	38,62±9,62	0,491
6	50,58±7,56	51,05±8,68	48,53±7,05	0,311
12	51,70±6,23	51,50±7,98	49,58±6,69	0,329
18	53,53±4,89	53,27±7,42	50,78±7,23	0,126
24	53,60±7,44	54,51±8,76	51,30±7,81	0,186
30	53,21±6,64	53,54±8,75	50,78±6,94	0,204
36	54,04±5,38	54,50±7,62	53,55±7,04	0,818
42	54,99±8,08	55,74±7,40	52,02±6,44	0,061
48	52,37±6,87	54,21±6,60	50,95±7,02	0,013
54	55,35±7,55	53,55±6,87	52,32±8,27	0,205
60	55,09±6,85	56,17±7,82	53,75±7,88	0,357
66	57,27±8,44	57,04±8,60	56,70±7,35	0,052
72	55,02±6,84	54,50±7,28	54,12±8,18	0,864

*ANOVA testi.



Şekil 7. Grupların ortalama kan basıncı değerlerinin postnatal değişimi

Her üç grup, doğumdan hemen sonra 2 saatte bir ölçülen ortalama kan basınçlarının 72 saatlik ortalamaları bakımından karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Grupların ortalama kan basınçları değerlerinin karşılaştırılması Tablo 16 da özetlenmiştir (p=0,062).

Tablo 16. Grupların doğum sonrası 72 saatlik ortalama kan basınçlarının ortalamasının karşılaştırılması

Gruplar	Ortalama ortalama kan basıncı (mmHg)	p*
Grup-I (n=40)	54,09±4,58	0,062
Grup-II (n=40)	53,55±5,04	
Grup-III (n=40)	51,55±5,33	

*Pearson ki kare testi.

Her üç grup, postpartum 72 saatlik takipteki ortalama kalp tepe atımı (KTA) bakımından karşılaştırıldığında, Grup-I’de ortalama kalp tepe atımı 145,29±10,81 atım/dk, Grup-II’de 151,34±11,94 atım/dk, Grup-III’de ise 150,50±10,75 atım/dk olarak saptandı. Buna göre her üç grup arasında 72 saatlik takipte ortalama kalp tepe atımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu ve Grup-I’de anlamlı düşük olduğu görüldü (p=0,035) (Tablo 17).

Tablo 17. Grupların 72 saatteki ortalama kalp tepe atımının karşılaştırılması

Gruplar	Ortalama KTA	KTA aralığı	p*
Grup-I (n=40)	145,29±10,81	117,80-168,50	0,035
Grup-II (n=40)	151,34±11,94	127,40-181,20	
Grup-III (n=40)	150,50±10,75	133,40-177,10	

KTA: Kalp tepe atımı.

*ANOVA testi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların tüm verileri diske kayıtlı olarak ekte sunulmuştur (Ek 2).

TARTIŞMA

Antenatal glukokortikoid tedavisi erken doğum eyleminde ya da riskinde bulunan gebelerde fetal akciğer matürasyonunu uyararak, neonatal mortalite ve morbiditeyi azaltan bir tedavi modalitesi olarak kabul görmüştür (96). Ancak glukokortikoidlerin fetal dolaşım sisteminin gelişimini etkilediğini gösteren kanıtlar da literatüre sunulmuştur. Tekrarlayan ANS tedavisinin doğum ağırlığını azalttığı, KB'yi artırdığı birçok hayvan deneyinde bildirilmiştir (97). Banjanin ve ark. (98) kobaylar üzerinde yaptıkları çalışmada, tekrarlayan prenatal deksametazon uygulamasının arteriyel KB'yi artırdığını saptamışlardır. Koyun ve babun fetüslerinde yapılan çalışmalarda ise tek doz ANS'nin bile KB'yi sürekli arttırdığı, baroreseptörleri etkileyerek kalp hızını değiştirdiği görülmüştür (99-104).

Yenidoğanda kan basıncını etkileyen birçok başka faktör de bulunmaktadır. Antenatal faktörler arasında korioamnionit, preeklamsi ve HELLP sendromu sayılabilir. Svarup ve ark. (105)'in 1350 gr altı ve 29 haftadan küçük preeklamptik anne bebeklerinde yaptıkları çalışmada postnatal 7 gün boyunca sistolik, diastolik ve ortalama kan basınçları izlenmiş ve çalışma sonunda 29 haftadan küçük ÇDDA preeklamptik yenidoğanlarda kan basınçlarının yüksek olduğu rapor etmişlerdir. HELLP sendromlu anne bebeklerinde yapılan bazı çalışmalarda ise postnatal KB'nı düşük seyrettiği, HELLP sendromunun postnatal KB üzerine negatif modülasyon yaptığı görülmüştür (106). Maternal koriyoamnionit prematürelde postnatal dönemde hipotansiyona neden olabilmektedir (106). Çalışmamızda antenatal faktörler arasında bulunan korioamnionit, preeklamsi ve HELLP sendromu yönünden gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Yenidoğanda kan basıncını etkileyen perinatal faktörler arasında doğum tartısı, cinsiyet, doğum şekli ve asfiksi bulunur. Zubrow ve ark. (45) ÇDDA'lı ve ileri derece

prematüre (32 haftalık gebelik) yenidoğanların arteriyel KB'sinin, matür yenidoğanlara göre daha düşük olduğunu saptamışlardır.

Cinsiyet hormonlarının kalp üzerindeki etkisi etraflı biçimde araştırılmış olmasına rağmen tartışmalı konular vardır. Östrojenlerin kalp üzerinde koruyucu etkisi olduğu düşünülmektedir fakat etki mekanizması açık değildir; KB üzerindeki etkileri vazodilatasyon ile ilgili olabilir. Endojen östrojen olan östradiol vazodilatatör etkiyle KB'yi düşürmektedir (107)

Vaginal doğumlarda erken dönemde yüksek katekolamin ve ACTH düzeylerine rastlanmakla birlikte, KB'de sezaryan doğumlara oranla önemli bir yükseklik görülmemiştir (41).

Düşük APGAR skorlu veya ventilatör tedavisine ihtiyaç duyan bebeklerin, anneleri hipertansif olsalar ya da ANS alsalar bile kan basınçları düşüktür. Asfiktik doğumlarda, hipoksi ya da altta yatan hipovolemi (kan kaybına ikincil) nedeniyle miyokard fonksiyonlarında ve periferik vasküler tonusta azalma sonucunda KB'de düşük değerler görülür (41).

Çalışmamızda perinatal faktörler arasında bulunan doğum ağırlığı, cinsiyet, doğum şekli ve Apgar skoru yönünden gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Yenidoğanda kan basıncını etkileyen neonatal faktörler arasında RDS, PDA, NEK, İVH ve sepsis bulunur. Respiratuvar distres sendromu olması ya da mekanik ventilasyon desteği de, KB'yi etkiler. Ağır RDS'li prematürelere kan basınçları, hafif RDS'li ve RDS'siz olanlardan düşüktür (41). Ağır RDS'li bebeklerde kalp atım hızı düşük olabilir (<120/dk). Genellikle hipotansiyon görülür (108). Bizim çalışmamızda RDS'nin Grup-III' te Grup- II ve Grup-I'e göre anlamlı olarak daha az görüldüğü saptanmıştır. Çalışmamızda tansiyonu etkileyen ağır RDS'li vakkalar dışlanmış olması nedeniyle bu sonuç 3 grup arasındaki tansiyon değerlerini etkilememiştir. Yapılan araştırmalarda ANS tedavisi başlangıcından itibaren ilk 24 saat içerisinde dahi neonatal mortalite, RDS ve İVK anlamlı olarak azaldığı görülmüştür (71). Bu da bizim çalışmamızda ANS uygulaması doğumdan önce 2-7 gün arasında olan hastalarda, RDS oranının anlamlı düşük olmasını açıklamaktadır.

Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, PDA ile düşük KB arasında da ilişki vardır. PDA kapanmasıyla KB artmaktadır (50). Cosmi (4)'nin yaptığı çalışmada ANS'nin PDA insidansını azalttığı görülmüştür. Yenidoğanda PDA sonucunda diyastolde pulmoner kan akımının artması ve diyastolik KB'nin düşmesi nedeniyle, nabız basıncı yükselir. ÇDDA prematürelere bu durum büyüklerdeki kadar açık değildir. Diyastolik basınç yanında sistolik KB'da da düşme olduğu için, nabız basıncı normal olabilir (41).

Nekrotizan enterokolit yenidoğanda hipotansiyon yapan nedenler arasındadır. NEK'in başlangıcı ani veya sinsi olabilir. Ani başlangıçlı NEK vakaları ağır seyrederek ve sepsis sendromundan ayırt edilemezler. Sistemik bulgular daha ön plandadır. Bulgular solunum sıkıntısı veya apne, asidozla başlar ve hızla 24 saat içerisinde gastrointestinal bulgular gelişir (109).

Erken sepsiste belirti ve bulguların ortaya çıkışı genelde erkendir. Belirti ve bulgular, kimi bebekte doğumdan hemen sonra, % 90'dan çoğunda ilk 24 saat, hemen hepsinde ilk 48 saat içinde görülür. Yenidoğan sepsisinde belirti ve bulgular özgül değildir. Ateş, hipotermi, emmeme, huzursuzluk, uykuya eğilim, tonus azalması, peteşi, purpura, inleme, solunum sayısının artması, burun kanadı solunumu, çekilme, siyanoz, apne, sarılık, karaciğer büyümesi, kusma, karında şişkinlik, ishal, havale, kalp atım sayısının artması ya da azalması, KB düşüklüğü, dolaşım bozukluğu görülebilir (110).

Bizim çalışmamızın başlangıç noktasında kan basıncını etkileyebilecek neonatal faktörler arasında bulunan RDS dışında, PDA, NEK, İVH ve sepsis yönünden gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu aşamadan sonra ÇDDA yenidoğanlarda ANS uygulanma zamanının, postnatal 72 saatlik dönemde KB üzerine etkilerini araştırdık.

Demarine ve ark. (8) doğum ağırlığı 500gr. ile 1499 gr. arasında olan 178 ÇDDA'lı yenidoğanda ANS'nin postnatal 24 saatte ortalama kan basıncı üzerine etkisini araştırmışlardır. ANS uygulanmış 80 yenidoğan (doğum ağırlığı 1057 ± 271 gr.gestasyonel yaş 28 ± 2.6) ve kontrol grubu olarak da ANS uygulanmamış 98 yenidoğan (doğum ağırlığı 1030 ± 280 gr.gestasyonel yaş 28 ± 2.8) çalışmaya dahil edilmiş. Çalışmada ANS tedavisi uygulanmış prematüre bebeklerde 3-6-12-18 ve 24. saatlerde ortalama kan basınçlarının, ANS uygulanmamış prematürelere göre daha yüksek seyrettiği ve hipotansiyon tedavisi için uygulanan vazopresör ve hacim genişletici ajanların daha az kullanılmasına bağlı olarak İVK'dan korunduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda 72 saatlik incelemede ANS uygulamasından doğuma kadar 48 saatten az zaman geçen (Grup-II) yenidoğanlarda, ANS uygulanmamış (Grup-I) ve ANS uygulanması 48 saat-7 gün arasında olanlara (Grup-III) kıyasla 48. saatlerdeki ortalama kan basıncı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ve aynı zamanda bizim çalışmamızda 6 ve 12. saatlerdeki diastolik kan basıncı Grup II'de anlamlı yüksek bulunmuştur. Demarine ve ark.'ının çalışmasının bizim çalışmamızdan farkı ANS uygulamasından doğuma kadar geçen zamana bakılmamış ve sadece postnatal 24 saatlik ortalama kan basınçları incelenmiş, sistolik, diastolik kan basınçlarındaki farklar ortaya konmamıştır.

Been ve ark. (111) ANS uygulanma zamanının ve koriyoamnionitin postnatal 72 saatlik ortalama ve diyastolik kan basıncına etkisini araştırmışlar. Çalışmalarını ANS uygulanmayan, ANS uygulaması doğumdan 24 saat önce olan, ANS uygulaması doğumdan önce 2-7 gün arasında olan ve ANS uygulaması doğumdan 7 gün önce olan 4 grup arasında yapmışlardır. ANS 2-7 arası verilen grupta doğumdan sonraki ilk 48 saatte ortalama kan basıncı daha yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda ANS uygulaması doğumdan 7 gün önce olan yenidoğanlarda hipotansiyon insidansı yüksek saptanmıştır. Bizim çalışmamızda postnatal 72 saatte 2 saatlik ortalama, sistolik, diyastolik kan basınçlarına bakıldığında; 6. - 12. saatlerdeki diyastolik, 42.- 48. Saatteki sistolik ve 48. saatteki ortalama kan basınçlarının, doğumdan 48 saat önce ANS uygulanan Grup-II'de Grup-III ve Grup-I'e göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda doğumdan 7 gün önce ANS uygulanan grup bulunmama ile birlikte her iki çalışmada bize ANS'nin postnatal KB üzerine etkisinin zaman bağımlı olduğunu göstermektedir. Been ve ark. (111) doğumdan önce 2-7 gün arasında uygulanan ANS nin KB'ye daha etkili olduğunu gösterirken bizim çalışmamızda ise ANS'nin KB'ye etkisi doğumdan 48 saat önce uygulananlarda daha belirgin olarak saptanmıştır. ANS tedavisinin etkinliğinin en fazla tedaviden sonraki 24 saat ile 7 gün arasındaki dönemde olduğu ve zamanla etkisinin azaldığı yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (5). Bu etki için hipotalamo hipofizer adrenal aksın bloke edilerek endojen kortikosteroid cevabının baskılanması bir açıklama olabilir.

Kari ve ark. (54) gebelik süresi 32 haftalıktan küçük 157 gebede yaptıkları çalışmada, doğumdan 1 - 14 gün önce 41 gebeye deksametazon, 38 gebeye de plasebo uygulamışlardır. Yenidoğanların postnatal 3 günlük ortalama kan basınçları incelendiğinde, deksametazon tedavisi alan yenidoğanların ortalama kan basıncı, plasebo tedavisi uygulananlardan daha yüksek bulunmuşlardır. Bizim çalışmamızda 72 saatlik incelemede antenatal betametazon uygulamasından doğuma kadar 48 saatten az zaman geçen (Grup-II)'nin, ANS uygulanması 48 saat-7 gün arasında olan yenidoğanlarla (Grup-III), ANS uygulanmamış (Grup-I) yenidoğanlara kıyasla ortalama kan basıncı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunurken, diğer saatlerde anlamlı fark saptanmamıştır. Bu iki çalışmada farklı antenatal steroidler kullanılmış olsa da her ikisinde de postnatal dönemde KB üzerine yükseltici etkisi olduğu görülmektedir.

Le Flore ve ark. (46) ise 106 çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanda yaptıkları çalışmada, 70 ÇDDA yenidoğana ANS uygulanmış ve postnatal 72 saatte ortalama kan basınçları ilk 12 saatte 3 saat ara ile daha sonra 4 saat ara ile takip etmişlerdir. Bu çalışmada ANS' nin KB'nı hemen etkilemediğini ya da ilk 72 saatte % 30-40 artırdığı bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda 6. ve 12. saatlerde diyastolik, 42.-48. saatlerde sistolik ve 48.saat ortalama kan basınçları Grup-II'de Grup-III ve Grup-I'e göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda postnatal 72 saat boyunca 2 saat ara ile kan basınçları takip edilirken, Le Flore ve ark. (46)'ın yaptığı çalışmada ise kan basınçları ilk 12 saatte 3 saat ara ile daha sonra 4 saat ara ile takip edilmiştir. Bu çalışmanın bizim çalışmamızla arasındaki farkın sebebinin, 2 saatlik aralarla yakalanan yüksek KB değerlerinin 3-4 saatlik aralarla yapılan takiplerde saptanmamasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Moise ve ark. (112) gestasyonel yaşı 23-27 haftalık olan 240 prematüre yenidoğanda yaptıkları çalışmada postnatal 48 saatte ANS alan prematürelerin ANS uygulanmayan prematürelere göre KB desteği için dopamin alma olasılığını daha az bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda 6. ve 12. saatlerde diyastolik, 42.- 48. saatlerde sistolik ve 48. saat ortalama kan basınçları Grup-II'de Grup-III ve Grup-I'e göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmış olması her iki çalışmada da ANS'nin hipotansiyon insidansını azalttığını göstermiştir.

Rotmensch ve ark. (113) ise yaptıkları prospektif randomize çalışmada, hem deksametazon hem de betametazonun 48. saatteki değerlendirmede fetal kalp hızı parametreleri ve biyofizik aktivite üzerinde süpresyon yaptığını göstermişlerdir. Bu süpresif etkileri betametazon grubunda daha belirgin bulmuşlar ve 96. saatteki değerlendirmede ise tüm parametrelerin bazal değerlerine geri döndüğünü rapor etmişlerdir. Rotmensch ve ark. (113) yaptığı çalışmadan da anlayacağımız gibi ANS etkisi uygulandıktan 48 saat sonra belirgin iken 96. saatte etkisi görülmemektedir. Bizim çalışmamızda da doğuma kadar 48 saatten az zaman geçen Grup-II'de 6. ve 12. saatlerde diyastolik, 42.- 48. saatlerde sistolik ve 48.saat ortalama kan basınçları Grup-III ve Grup-I'e göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmış olması ve diyastolik basınçların ortalamasınının, ANS uygulanması 48 saat-7 gün arasında olan (Grup-III)'te anlamlı düşük saptanması da yine ANS'nin uygulandıktan sonra 48 saatte etkisini gösterdiğinin kanıtıdır. Aynı zamanda ANS'nin kalp hızı üzerine etkisi yönünden Rotmensch ve ark. (113)'ün yaptığı çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak betametazonun fetal kalp hızına süpresif etkisi olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise farklı olarak ANS'nin postnatal dönemdeki kalp hızına etkisi araştırılmış ve kalp hızı ANS uygulanmayan Grup-I'de Grup-II ve Grup-III'e göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır.

Been ve ark. (111) ise ANS uygulanma zamanının, postnatal 72 saatlik ortalama ve diyastolik kan basıncına etkisini araştırdıkları çalışmada aynı zamanda kalp hızını da araştırmışlar ve gruplar (ANS uygulanmayan, ANS uygulaması doğumdan 24 saat önce olan, ANS uygulaması doğumdan önce 2-7 gün arasında olan ve ANS uygulaması doğumdan 7 gün

önce olan) arasında fark bulmamışlardır. Bizim çalışmamız da ise kalp hızı ANS uygulanmayan Grup-I'de Grup-II ve Grup-III'e göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır.

Sonuç olarak ANS uygulanma zamanının postnatal dönemdeki KB ve kalp hızı üzerine etkisini araştırdığımız çalışmada özellikle antenatal betametazon uygulamasından doğuma kadar 48 saatten az zaman geçen (Grup-II)'nin, ANS uygulanması 48 saat-7 gün arasında olan yenidoğanlarla (Grup-III), ANS uygulanmamış (Grup-I) yenidoğanlara kıyasla kan basınçlarının daha yüksek seyrettiği, kalp hızı yönünden de ANS uygulanmamış Grup-I'in Grup-II ve Grup-III'e göre daha düşük seyrettiği bulunmuştur. Sistolik, diastolik ve ortalama kan basıncı değerleri antenatal betametazon uygulamasından doğuma kadar 48 saatten az zaman geçen yenidoğanlarda diğer gruplara göre yüksek saptanmıştır. Bu bebeklerde saptanan yüksek tansiyon değerleri hipertansif değerler olmasada postnatal ilk 48 saatte hipertansiyon yönünden takip ve ihtiyaç durumunda tedavi gerekliliği ortaya konmuştur.

SONUÇLAR

Bu çalışmada, 1500 gramın altında doğmuş ve küvözde takip edilen prematüre yenidoğanlarda ANS uygulama zamanının postnatal 72 saatte kan basınçları ve kalp tepe atımları üzerine etkilerini geriye dönük olarak araştırılmıştır. Çalışma evreni Eylül 2008-Eylül 2011 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde takip edilen ve doğum tartısı 1500 gr'dan az olan 120 hastadan oluşmaktaydı. Olgulardan 40'ında annelerine ANS uygulanmamış (Grup-I), 40'ında annelerine ANS uygulanmasından doğuma kadar 48 saatten az zaman geçmiş (Grup-II), 40'ının annelerine ise doğumdan önce 48 saat-7 gün arasında ANS uygulanmıştı (Grup-III). Çalışmamızda;

- 1- Gruplar arasında yaş, doğum ağırlığı, kız/erkek oranı, doğum şekli, 1.dk ve 5. dk Apgar skorları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı,
- 2- Maternal preeklampsi öyküsü, HELLP sendromu varlığı ve korioamnionit varlığı açısından her üç grupta da istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı,
- 3- Patent duktus arteriozus varlığı, Nekrotizan enterokolit gelişimi, Sepsis varlığı, intraventriküler kanama gelişimi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı,
- 4- Respiratuar disstresin, Grup-III' te Grup- II ve Grup-I'e göre anlamlı olarak daha az görüldüğü,
- 5- Her üç grupta postnatal 72 saatte 2 saatlik aralarla ölçülen sistolik kan basınçları karşılaştırıldığında 42. ve 48. saatlerdeki sistolik kan basınçlarının, Grup-II'de diğer gruplara göre anlamlı yüksek olduğu,

- 6- Her üç grupta postnatal 72 saatte 2 saatlik aralarla ölçülen sistolik kan basınçlarının ortalaması karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark olmadığı,
- 7- Her üç grupta postnatal 72 saatte 2 saatlik aralarla ölçülen diastolik kan basınçları karşılaştırıldığında 6.-12. saatlerdeki diastolik kan basınçlarının, Grup-II' de diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu,
- 8- Her üç grupta postnatal 72. saatte 2 saatlik aralarla ölçülen diastolik kan basınçlarının ortalaması karşılaştırıldığında, Grup-III' de diğer gruplara göre anlamlı düşük olduğu,
- 9- Her üç grupta postnatal 72 saatte 2 saatlik aralarla ölçülen ortalama kan basınçları karşılaştırıldığında 48. saatteki ortalama kan basıncının, Grup-II' de diğer gruplara göre anlamlı yüksek olduğu,
- 10- Her üç grupta postnatal 72. saatte 2 saatlik aralarla ölçülen ortalama kan basınçlarının ortalaması karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark olmadığı,
- 11- Her üç grupta postnatal 72. saatte 2 saatlik aralarla bakılan kalp tepe atımlarının ortalamaları karşılaştırıldığında gruplar arasında Grup-I' de anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmış olup, sistolik, diastolik ve ortalama kan basıncı değerleri antenatal betametazon uygulamasından doğuma kadar 48 saatten az zaman geçen yenidoğanlarda diğer gruplara göre yüksek saptandığı için bu bebeklere de postnatal ilk 48 saatte hipertansiyon yönünden takip ve ihtiyaç durumunda tedavi gerekliliği ortaya konmuştur.

ÖZET

Çok düşük doğum ağırlıklı prematürelde antenatal steroid uygulama zamanının postnatal dönemde kan basıncı üzerine etkilerini araştırmak amacıyla, Eylül 2008-2011 yılları arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde takip edilen 1500 gr. altında doğmuş 120 prematüre bebek geriye dönük olarak incelendi.

Tüm olgular; antenatal steroid uygulanmayan (Grup-I), antenatal steroid uygulamasından doğuma kadar 48 saatten az zaman geçenler (Grup-II) ve 48 saat-7 gün arasında olanlar (Grup-III) olarak 3 gruba ayrıldı. Çalışmaya alınan yenidoğanların postnatal ilk 72 saatte 2 saatlik aralıklarla ossilometrik yöntemle ölçülmüş sistolik, diyastolik, ortalama kan basınçları değerleri ve kalp tepe atımı sayısı not edildi. Kan basıncı değerlerinin 6 saatlik aralarla ortalamaları alındı.

Kan basıncını etkileyen antenatal, perinatal ve postnatal faktörler açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Sadece, respiratuar distress sendromu'nun Grup-III'te daha az görüldüğü saptandı ($p=0.016$).

Her üç grupta postnatal 72 saatte 2 saatlik aralarla ölçülen sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçları karşılaştırıldığında 42. ve 48. saatlerdeki sistolik kan basınçları ($p=0,046$, $p=0,006$), 6.-12. saatlerdeki diastolik kan basınçları ($p=0,005$, $p=0,022$) ve 48. saatteki ortalama kan basıncı ($p=0.013$) Grup-II'de diğer gruplara göre yüksek bulundu. Ölçülen 72 saatlik sistolik, diastolik ve ortalama kan basınçlarının ortalaması karşılaştırıldığında sistolik ve ortalama kan basınçları ortalamalarında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Diastolik kan basınçlarının ortalaması karşılaştırıldığında ise Grup-III'te diğer gruplara göre

istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ($p=0,034$). Her üç grupta postnatal 72 saatte bakılan kalp tepe atımlarının ortalamaları kıyaslandığında, Grup-I'de diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ($p=0,035$).

Sonuç olarak çalışmamızda; sistolik, diastolik ve ortalama kan basıncı değerleri antenatal betametazon uygulamasından doğuma kadar 48 saatten az zaman geçen yenidoğanlarda diğer gruplara göre yüksek saptandığı için bu bebeklere de postnatal ilk 48 saatte hipertansiyon yönünden takip ve ihtiyaç durumunda tedavi gerekliliği ortaya konmuştur.

Anahtar kelimeler: Prematüre, çok düşük doğum ağırlığı, antenatal steroid, kan basıncı, postnatal

THE EFFECT OF ANTENATAL STEROID ADMINISTRATION TIME ON POSTNATAL BLOOD PRESSURE IN VERY LOW BIRTH WEIGHT PREMATURE INFANTS

SUMMARY

With an aim to investigate the effect of the administration time of antenatal steroids on blood pressure in very low birth weight premature infants during the postnatal period, 120 premature infants weighting less than 1500 gr born between September 2008 — 2011 and admitted to the Newborn Intensive Care Unit of Trakya University Faculty of Medicine were evaluated retrospectively. The study groups were classified as Group I (n = 40, without antenatal steroid), Group II (n = 40, antenatal steroid administration less than 48 hours before birth) and Group III (n = 40, antenatal steroid administration between 48 hours – 7 days before birth). Systolic, diastolic and mean blood pressure measurements recorded by using occilometric methods during the first 72 hours after birth (with 2-hour intervals) and heart rates were noted. There was no statistically significant difference among the study groups in terms of antenatal, perinatal and neonatal factors which can effect blood pressure except for respiratory distress syndrome which was less frequently seen in Group III (p = 0.016). When the three groups were compared in terms of systolic, diastolic and mean blood pressure measured once every two hours during the first 72 hrs after birth it was found that systolic blood pressure was statistically higher on the 42nd and 48th hour (p = 0,046, p = 0,006), diastolic blood pressure was statistically higher during the 6th - 12th hours (p=0.005, p=0.022) and mean blood pressure taken on the 48th hour (p=0.013) was higher among those in group

II. When the groups were compared in terms of mean systolic blood pressure, no significant difference was observed. When the groups were compared with regard to mean diastolic blood pressure measured during the first 72 hours, the mean diastolic pressure was found to be statistically lower among those in Group III ($p=0.034$). However the difference among the 3 groups with respect to mean blood pressure measured on the 72nd hour was statistically insignificant. When the 3 groups were compared in terms of mean peak heart rate measured once after every two hours during the first 72 hours after birth it was found that this rate was significantly lower among those in group I compared to those in groups II and III ($p=0.035$).

In conclusion, since systolic, diastolic and mean blood pressure values were found to be higher in very low birth weight premature infants whose mothers received antenatal steroid less than 48 hours before birth close monitoring with regard to hypertension is required for those infants during the first 48 hours of life so that therapy can be initiated whenever needed.

Key words: Premature, very low birth weight, antenatal steroid, blood pressure, postnatal

KAYNAKLAR

1. Horbar JD, Wright EC, Onstad L. Decreasing mortality associated with the introduction of surfactant therapy: an observational study of neonates weighing 601-1300 grams at birth. *Pediatrics* 1993;92(2):191-6.
2. Rodriguez RJ. Management of respiratory distress syndrome: an update. *Respir Care* 2003;48(3):279-86.
3. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972;50:515-25.
4. Cosmi EV. Prenatal prevention of respiratory distress syndrome: new pharmacologic approaches. *Early Hum Dev* 1992;29(1):283-6.
5. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;3:CD004454.
6. Cosmi EV, Anceschi MM. Prevention of fetal and neonatal lung immaturity. In: Kurjak A, Frank A (Eds). *Textbook of Perinatal Medicine* .1th ed. Carnforth: The Parthenon Publ; 1998. s.1382-92.
7. Schmand B, Neuvel J, Smolders A, Haas H, Hoeks J, Treffers PE et al. Psychological development of children who were treated antenatally with corticosteroids to prevent respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1990;86(2):58-64.
8. 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(6):419-25.
9. Can G, İnce Z. Yenidoğan ve Hastalıkları. Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler). *Pediatric 1'de*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2010. s.367-85.

10. Stoll BJ, Kliegman RM. The fetus and the neonatal infant. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 17th edition. Philadelphia: Elsevier; 2003. s.547-59.
11. Magny JF, Rigourd V, Kieffer F, Voyer M. Perinatal corticosteroid therapy: modalities, efficacy, consequences. J Gynaecol Obstet Biol Reprod 2001;30(1):36-46.
12. Dağoğlu T. Prematürite. Yurdakök M, Erdem G (Editörler). Neonatoloji'de. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi; 2004. s.123-9.
13. Wen SW, Smith G, Yang Q, Walker M. Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome. Semin Fetal Neonatal Med 2004;9(6):429-35.
14. Fanaroff AA. Neonatal Mortality and Morbidity. In: Rudolph CD, Rudolph AM, Hostetter MK, Lister G, Siegel NJ (Eds). Rudolph's Pediatrics. Philadelphia: The McGraw-Hill Companies; 2002. s.56-61.
15. Perk Y. Prematürite apnesi. Yurdakök M, Erdem G (Editörler). Neonatoloji'de. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi; 2004. s.759-60
16. Çoban A. Yenidoğanda Hematolojik Bozukluklar. Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler), Pediatri 1'de. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2010. s.491-504.
17. Acunaş B. Eritrosit Hastalıkları. Yurdakök M, Erdem G (Editörler). Neonatoloji'de. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi; 2004. s.581-601.
18. Pati NK, Maheshwari R, Pati NK, Salhan RN. Transient neonatal hyperglycemia. Indian Pediatr 2001;38(8):898-901.
19. Rigo J, Curtis MD. Disorders of calcium, phosphorus and magnesium metabolism. In: Fanaroff AA, Martin RJ, Walsh MC (Eds). Neonatal-Perinatal Medicine. 8th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2006. s.1491-523.
20. Van LM, Batenburg JJ, Robertson B. The pulmonary surfactant system: biochemical aspects and functional significance. Physiol Rev 1988;68(2):374-455.
21. Jobe AH. Lung development and maturation. In: Fanaroff AA, Martin RJ (Eds). Neonatal -Perinatal Medicine. 7th Ed. St. Louis: Mosby; 2002. s.973-91.
22. Yiğit Ş. Respiratuvar distres sendromu. Yurdakök M, Erdem G (Editörler). Neonatoloji'de. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi; 2004. s.439-43.
23. Whitsett JA, Pryhuber GS, Rice WR. Acute respiratory disorders. In: Avery GB, MacDonald MG (Eds). Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 1999. s.505-15.
24. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med 2001;163(7):1723-9.
25. Sarıcı Ü. Bronkopulmoner displazi: tanımı, patogenezi, epidemiyolojisi ve patolojisinde yeni görüşler. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2006;49:60-7.

26. Smith LEH. Pathogenesis of Retinopathy of Prematurity. *Semin Neonatol* 2003;8(6):469-73.
27. Roth AM. Retinal vascular development in premature infants. *Am J Ophthalmol* 1977; 84(5):636-40.
28. Stout AU, Stout JT. Retinopathy of prematurity. *Pediatr Clin of N Am* 2003;50(1):77-87.
29. Penn JS, Madan A, Caldwell RB, Bartoli M, Caldwell RW, Hartnett ME et al. Vascular endothelial growth factor in eye disease. *Prog Retin Eye Res* 2008;27(4):331-71.
30. An International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The international classification of retinopathy of prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005;123(7):991-9.
31. Section on Ophthalmology American Academy of Pediatrics. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2006;117(2):572-6.
32. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: Treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am* 1986;33(1):179-201.
33. Neu J. Necrotizing enterocolitis. *Pediatr Clin North Am* 1996;43(2):409-32.
34. Stoll BJ, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 1994;21(2):205-57.
35. Kliegman RM, Fanaroff AA. Necrotizing enterocolitis. *N Eng J Med* 1984;310(17):1093-112.
36. Berseth CL, Poenaru D. Necrotizing enterocolitis and short bowel syndrome. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA (Eds). *Avery's Disease of the newborn*. 8 th ed. Philadelphia: Elsevier; 2005. s.1123-33.
37. Gürakan B. Patent Duktus Arteriozus. Yurdakök M, Erdem G (Editörler). *Neonatoloji'de*. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi; 2004. s.512-6.
38. Kluckow M, Evans N. Early echocardiographic prediction of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *J Pediatr* 1995;127(5):774-9.
39. Stoll BJ, Kliegman RM. The high risk infant. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Eds). *Nelson textbook of pediatrics*. 16th edition. Philadelphia: Saunders Company; 2000. s.477-85.
40. Papile LA, Munsick BG. Relationship of cerebral intraventricular hemorrhage and childhood neurologic handicaps. *J Pediatr* 1983;103(2):273-7.
41. Gürakan B. Kan Basıncı Değişiklikleri. Yurdakök M, Erdem G (Editörler). *Neonatoloji'de*. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi; 2004. s.533-41.
42. Bauer K, Linderkamp O, Versmold HT. Systolic blood pressure and blood volume in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1993;69(5):521-2.

43. Kluckow M, Evans N. Relationship between blood pressure and cardiac output in preterm infants requiring mechanical ventilation. *J Pediatr* 1996;129(4):506-12.
44. Barrington KJ. Cardiovascular support in the preterm: treatments in search of indication. *J Pediatr* 2006;148(3):289-91.
45. Zubrow AB, Hulman S, Kushner H, Falkner B. Determinants of blood pressure in neonates admitted to neonatal intensive care units: a prospective multicenter study. *J Perinatol* 1995;15(6):470-9.
46. 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(1):37-50.
47. Segerer H, Scheid A, Mathias H, Lekka M, Obladen M. Rapid tracheal infusion of surfactant versus bolus instillation in rabbits: Effects on oxygenation, blood pressure and surfactant distribution. *Biol Neonate* 1996;69(2):119-27.
48. Jorch G, Rabe H, Garbe M, Michel E, Gortner L. Acute and protracted effects of intratracheal surfactant application on internal carotid blood flow velocity, blood pressure and carbondioxide tension in very low birth weight infants. *J Pediatr* 1989;148(8):770-3.
49. Knight DB. Patent ductus arteriosus: how important to which babies? *Early Hum Dev* 1992;29(1):287-92.
50. Evans N, Iyer P. Change in blood pressure after treatment of patent ductus arteriosus with indomethacin. *Arch Dis Child* 1993;68(5):584-7.
51. Nuntnarumit P, Yang W, Bada HS. Blood pressure measurements in the newborn. *Clin Perinatol* 1999;26(4):981-96.
52. Weindling M. Blood pressure monitoring in the newborn. *Arc Dis Child* 1989;64(4):444-7.
53. Morales WJ, Diebel ND, Lazar AJ, Zadrozny D. The effect of antenatal dexamethasone administration on the prevention of respiratory distress syndrome in preterm gestations with premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynaecol* 1986;154(3):591-5.
54. Kari MA, Hallman M, Eronen M, Teramo K, Virtanen M, Koivisto M et al. Prenatal dexamethasone treatment in conjunction with rescue therapy of human surfactant: a randomized placebo-controlled multicenter study. *Pediatrics* 1994;93(5):730-6.
55. Padbury JF, Ervin MG, Polk DH. Extrapulmonary effects of antenatally administered steroids. *J Pediatr* 1996;128(2):167-72.
56. Miall-Allen VM, De Vries LS, Whitelaw AGL. Mean arterial blood pressure and neonatal cerebral lesions. *Arch Dis Child* 1987;62(10):1068-9.
57. Martin U, Lorenz JM, Gardiner JC. Standard protocol for blood pressure measurement in the newborn. *Pediatrics* 1997;99(6):10.
58. Gupta S, Sinha KS, Donn SM. Shock and hypotension in the newborn. *eMedicine* [serial online]. 2009. <http://emedicine.medscape.com/article/979128-overview>.

59. Vargo L, Seri I. The management of hypotension in the very-low-birth-weight infant. *Advances in Neonatal Care* 2011;11(4):272-8.
60. Subhedar NV, Duffy K, Ibrahim H. Corticosteroids for treating hypotension in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;24(1):CD003662.
61. Valverde E, Pellicer A, Madero R, Elorza D, Quero J. Dopamine versus epinephrine for cardiovascular support in low birth weight infants: analysis of systemic effects and neonatal clinical outcomes. *Pediatrics* 2006;117(6):1213-22.
62. Richard H. Cardiovascular support of the sick neonate. *Current Pediatrics* 2006;16(1):176-8.
63. Pellicer A, Bravo MC, Madero R, Salas S, Quero J, Cabanas F et al. Early systemic hypotension and vasopressor support in low birth weight infants: impact on neurodevelopment. *Pediatrics* 2009;123(5):1369-76.
64. Batton B, Zhu X, Fanaroff J, Kirchner HL, Berlin S, Walsh M et al. Blood pressure, anti-hypotensive therapy and neurodevelopment in extremely preterm infants. *Pediatrics* 2009;154(3):351-7.
65. Dempsey M, Hazzanni F, Barrington KJ. Permissive hypotension in the extremely low birth weight infant with signs of good perfusion. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94(4):241-4.
66. Singh PH, Hurley M, Myers T. Neonatal hypertension: Incidence and risk factors. *J Pediatr* 1992;5(2):51-5.
67. Wael A, Michael C, Bruce S, Alison L. Antenatal and postnatal risk factors for neonatal hypertension and infant follow-up. *Pediatr Nephrol* 2007;22(12):2081-7.
68. Tulassay T, Seri I, Evans J. Renal vascular disease in the newborn. In: Taeusch W, Ballard AR (Eds). *Avery's Diseases of the newborn*. 7 th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1998. s.1177-87.
69. Robertson B. Corticosteroids and surfactant for prevention of neonatal RDS. *Ann Med* 1993;25(3):285-8.
70. Hock M, Fanaroff AA. Outcomes of children of extremely low birth weight and gestational age in the 1990's. *Semin Neonatol* 2000;5(2):89-106.
71. Ballard PL, Ballard RA. Scientific basis and therapeutic regimes for use of antenatal glucocorticoids. *Am J Obstet Gynaecol* 1995;173(1):254-62.
72. Lee BH, Stoll BJ, McDonald SA, Higgins RD. Adverse neonatal outcomes associated with antenatal dexamethasone versus antenatal betamethasone. *Pediatrics* 2006;117(5):1503-10.
73. Chien LY, Ohlsson A, Seshia MM, Boulton J, Sankaran K, Lee SK et al. Recommendations for neonatal surfactant therapy. *Pediatr Child Health* 2005;10(3):109-16.

74. Elimian A, Verma U, Beneck D, Cipriano R, Visintainer P, Tejani N et al. Histologic chorioamnionitis, antenatal steroids and perinatal outcomes. *J Obstet Gynaecol* 2000;96(3):333-6.
75. Kafkaslı A. Türk Perinatoloji Derneği Antenatal Kortikosteroid Tedavi Protokolü. *Artemis* 2004. s.13-6.
76. Kream J, Mulay S, Fukushima DK, Solomon S. Determination of plasma dexamethasone in the mother and the newborn after administration of the hormone in a clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56(1):127-33.
77. Howie RN, Liggins GC. The New Zealand study of antepartum glucocorticoid treatment. In: Farrell PM (Ed). *Lung development: biological and clinical perspectives*. New York: Academic Press; 1982. s.255-65.
78. Jobe AH, Soll RF. Choice and dose of corticosteroid for antenatal treatments. *J Obstet Gynaecol* 2004;190(4):878-81.
79. Vuruşkan G, Tapısız ÖL, Mungan T, Çağlar G, Aytan H. Fetal maturasyonda profilaktik deksametazon ve betametazonun fetal kalp hızı paterni ve biyofizik profili üzerine olan etkileri. *Perinatoloji Dergisi* 2004;12(1):86-92.
80. Quinlivan JA, Archer MA, Dunlop SA, Evans SF, Beazley LD, Newnham JP et al. Fetal growth retardation, particularly within lymphoid organs, following repeated maternal injections of betamethasone in sheep. *J Obstet Gynaecol* 1998;24(3):173-82.
81. 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;8(4):CD006764.
82. Ballard PL. Hormones and lung maturation. In: Gross F, Grumbach MM, Ladhart A, Lipsett MB, Mann T, Samuels LT et al. (Eds). *Monographs on Endocrinology*. Berlin: Springer-Verlag; 1986. s.345.
83. Vyas J, Kotecha S. Effects of antenatal and postnatal corticosteroids on the preterm lung. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;77(2):147-50.
84. Davis EP, Townsend EL, Gunnar MR. Effects of prenatal betamethasone exposure on regulation of stress physiology in healthy premature infants. *Psychoneuroendocrinology* 2004;29(8):1028-36.
85. 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(1):5-9.
86. Muangmingsuk S, Ingram P, Gupta MP. Dexamethasone induced cardiac hypertrophy in newborn rats is accompanied by changes in myosin heavy chain phenotype and gene transcription. *Mol Cell Biochem* 2000;209(1):165-73.
87. Bensky AS, Kothadia JM, Covitz W. Cardiac effects of dexamethasone in very low birth weight infants. *Pediatrics* 1996;97(6):818-21.

88. Yunis KA, Bitar FF, Hayek P. Transient hypertrophic cardiomyopathy in the newborn following multiple doses of antenatal corticosteroids. *Am J Perinatol* 1999;16(1):17–21.
89. Skelton R, Gill AB, Parsons JM. Reference ranges for cardiac dimensions and blood flow velocity in preterm infants. *Br Heart J* 1998;80(3):281–5.
90. Glennon PE, Sugden PH, Wilson PA. Cellular mechanisms of cardiac hypertrophy. *Br Heart J* 1995;73(6):496–9.
91. Frusca T, Soregaroli M, Valcamonico A, Zanelli S, Danti L, Guandalini F et al. Effect of betamethasone on computerized cardiocographic parameters in preterm growth-restricted fetuses with and without cerebral vasodilation. *Gynecol Obstet Invest* 2001;52(3):194-9
92. Jeffrey S. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin North Am* 2004;51(4):939-59.
93. American Congress Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;77(1):67-75.
94. Giedion A, Haefliger H, Dangel P. Acute pulmonary X-ray changes in hyaline membrane disease treated with artificial ventilation and positive end-expiratory pressure (PEEP). *Pediatr Radiol* 1973;1(1):145–52.
95. Ng P, Cheng S, Chui K, Fok T, Wong M, Wong W et al. Diagnosis of late onset neonatal sepsis with cytokines, adhesion molecule and C-reactive protein in preterm very low birth weight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;7(3):221-7.
96. Roberts D, Dalziel S Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD004454.
97. Seckl JR, Holmes MC. Mechanisms of disease: glucocorticoids, their placental metabolism and fetal ‘programming’ of adult pathophysiology. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3(6):479-88.
98. Banjanin S, Kapoor A, Matthews SG. Prenatal glucocorticoid exposure alters hypothalamic-pituitary-adrenal function and blood pressure in mature male guinea pigs. *J Physiol* 2004;558(1):305-18.
99. Derks JB, Giussani DA, Jenkins SL, Wentworth RA, Visser GH, Padbury JF et al. A comparative study of cardiovascular, endocrine and behavioural effects of betamethasone and dexamethasone administration to fetal sheep. *J Physiol* 1997;499(1):217–26.
100. Fletcher AJ, Mc Garrigle HH, Edwards CM, Fowden AL, Giussani DA. Effects of low dose dexamethasone treatment on basal cardiovascular and endocrine function in fetal sheep during late gestation. *J Physiol* 2002;545(2):649–60.
101. Koenen SV, Mecnas CA, Smith GS, Jenkins S, Nathanielsz PW. Effects of maternal betamethasone administration on fetal and maternal blood pressure and heart rate in the baboon at gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(4):812–7.

102. Dodic M, Moritz K, Wintour EM. Prenatal exposure to glucocorticoids and adult disease. *Arch Physiol Biochem* 2003;111(1):61–9.
103. Mulder EJ, Koenen SV, Blom I, Visser GH. The effects of antenatal betamethasone administration on fetal heart rate and behaviour depend on gestational age. *Early Hum Dev* 2004;76(1):65–77.
104. Dawes GS, Serra V, Moulden M, Redman CW. Dexamethasone and fetal heart rate variation. *J Obstet Gynaecol* 1994;101(2):675–9.
105. Swarup J, Balkundi D, Brozanski B, Roberts JM, Yanowitz TD. Effect of preeclampsia on blood pressure in newborn very low birth weight infants. *Hypertens Pregnancy* 2005;24(3):223-34.
106. Wael A, Michael C, Bruce S, Alison L. Antenatal and postnatal risk factors for neonatal hypertension and infant follow-up. *Pediatric Nephrol* 2007;22(12):2081-7.
107. Mosca L, Manson JE, Sutherland SE. Cardiovascular disease in women. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1997; 96(7):2468-82.
108. Ovalı F. Solunum sistemi anomalileri. Tunçer M, Özek E (Editörler). *Neonatolojinin temel ilkeleri ve acillerin’de*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2007. s.202-5.
109. Ceylan A, Arslan Ş, Kırımı E, Öner A. Nekrotizan enterokolit: patogenezi, tanısı, tedavisi ve yeni görüşler. *Van Tıp Dergisi* 1998;3(5):11-5.
110. Edwards MS, Baker CJ. Sepsis in the newborn. In: Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL (Eds). *Krugman’s Infectious Diseases of Children*. 11 th ed. Philadelphia: Mosby; 2004. s.545-61.
111. Been JV, Kornelisse RF, Rours JG, Passos VL, De Krijger RR, Zimmermann LJ et al. Early postnatal blood pressure in preterm infants: effects of chorioamnionitis and timing of antenatal steroids. *Pediatr Res* 2009;66(5):571-8.
112. Moise AA, Wearden ME, Kozinetz CA, Gest AL, Welty SE, Hansen TN et al. Antenatal steroids are associated with less need for blood pressure support in extremely premature infants. *Pediatrics* 1995;95(6):845–50.
113. Rotmensch S, Liberati M, Vishne TH, Celentano C, Ben-Rafael Z, Bellati U et al. The effect of betamethasone and dexamethasone on fetal heart rate patterns and biophysical activities. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78(6):493-500.

EKLER

Ek 1

T.C. TRAKYAÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
BİLİMSEL ARAŞTIRMA DEĞERLENDİRME KOMİSYONU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜBADK 2011/163				
	PROTOKOL ADI	Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Prematüre Yenidoğanlarda Antenatal Steroid Uygulama Zamanının Postnatal Kan Basıncı Üzerine Etkisi				
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Doç. Dr. Rıdvan DURAN				
	ARAŞTIRMA MERKEZİ					
	DESTEKLEYİCİ					
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	<input checked="" type="checkbox"/> Tek Merkez <input type="checkbox"/> Ulusal	<input type="checkbox"/> Çok Merkez <input type="checkbox"/> Uluslararası			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 15/ 12					Tarih: 10.08.2011
	Universitemiz Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Rıdvan DURAN'ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen çalışmanın araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.					
DEĞERLENDİRME KOMİSYONU BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜBADK Yönergesi					
ÜYELER						
Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ç. Hakan KARADAĞ Başkan	Tıbbi Farmakoloji	T.Ü.T.F. Farmakoloji A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hasan ÜMIT Başkan Yardımcısı	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Üye	Çocuk Sağ. ve Hast.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hilmi TOZKIR Üye	Tıbbi Biyoloji	T.Ü.T.F. Tıbbi Biyoloji A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Üye	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	İzini
Doç. Dr. Tunç KUTOĞLU Üye	Anatomi	T.Ü.T.F. Anatomi A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Erhan TABAKOĞLU Üye	Göğüs Hastalıkları	T.Ü.T.F. Göğüs Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Figen KULOĞLU Üye	Enfeksiyon Hastalıkları	T.Ü.T.F. Enfeksiyon Hastalıkları A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ömer Nuri PAMUK Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Yener YÖRÜK Üye	Göğüs Cerrahisi	T.Ü.T.F. Göğüs Cerrahisi A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Recep YAĞIZ Üye	Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları	T.Ü.T.F. K.B.B. Hast. A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ümit Nusret BAŞARAN Üye	Çocuk Cerrahisi	T.Ü.T.F. Çocuk Cerrahisi A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Avukat Gülden ATILLA ÖZTÜRK Üye		T.Ü. Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Müdürlüğü	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Murat DİKMENÇİL
Dekan

Ek 2