

T.C
SOSYAL SİGORTALAR KURUMU
OKMEYDANI EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ
I.KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ
ŞEF: OP.DR.YÜCEL ŞENGÜN

**PRETERM EYLEMDE BETAMETAZON ve DEKSAMETAZON
UYGULANMASININ FETAL KALP HIZI DEĞİŞİMİ ve FETAL
VÜCUT HAREKETLERİNE ETKİLERİ**



UZMANLIK TEZİ

DR.ARZU AYYILDIZ YURCİ

İstanbul-2004

T.C
SOSYAL SİGORTALAR KURUMU
OKMEYDANI EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ
I.KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ
ŞEF: OP.DR.YÜCEL ŞENGÜN

**PRETERM EYLEMDE BETAMETAZON ve DEKSAMETAZON
UYGULANMASININ FETAL KALP HIZI DEĞİŞİMİ ve FETAL
VÜCUT HAREKETLERİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

DR.ARZU AYYILDIZ YURCİ

İstanbul-2004

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini aktararak yetişmemi sağlayan, hocam, I.Kadın Hastalıkları ve Doğum Klinik Şefi Op. Dr. Yücel ŞENGÜN'e, şef yardımcımız Op. Dr. Yaşar ATİK'e, II. Kadın Hastalıkları ve Doğum Klinik Şefi Op. Dr. Ekrem ÖZAKIN'a ve Op. Dr. Cihangir ORHAN'a ,

Asistanlık eğitimim süresince yetişmemde katkısı bulunan kliniğimiz uzmanları; Başta Op. Dr. Ahmet KILIÇKAYA, Op. Dr. Emine PAŞMAKOĞLUN'A , Op. Dr. Nur ÇETİNKAYA'ya, Op. Dr. Veli MİHMANLI'ya, Op. Dr. Turhan ÖZKAN'a, Op. Dr. Kaan KOCATEPE'ye ve Op. Dr. Simtan GENÇ'e,

Rotasyonlarım sırasında teoarık ve pratik bilgilerinden faydalandığım Anesteziyoloji ve Reanimasyon Klinik Şefi Doç. Dr. Aysel ALTAN'a ,II.Genel Cerrahi Klinik Şefi Doç. Dr. Enis GÜNEY'e, II.Üroloji Klinik Şefi Doç.Dr. Tahir KARADENİZ'e ve Patoloji Klinik Şefi Uz. Dr. Deniz ÖZCAN'a,

Asistanlık eğitimim süresince kednileriyle çalışmaktan mutluluk duyduğum Asistan arkadaşlarıma ve çalışmalarına her zaman yardımcı olan eşim Alper YURCİ'ye teşekkür ederim.

DR.ARZU AYYILDIZ YURCİ

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
A. GİRİŞ VE AMAÇ	1
B. GENEL BİLGİLER	3
B.1. Preterm eylemin tanımı	3
B.2. Preterm eylemin tanısı	3
B.3. Preterm eylemin insidansı.....	4
B.4. Preterm eylemin etyolojisi.....	4
B.4.1. Epidemiyolojik nedenler.....	5
B.4.2. Obstetrik nedenler.....	5
B.4.3. Sistemik hastalıklar.....	5
B.4.4. Cerrahi problemler.....	6
B.5. Preterm eymelin önceden belirlenmesi	8
B.5.1. Risk faktörlerinin skorlanması	8
B.5.2. Servikal maturasyonun değerlendirilmesi.....	10
B.5.3. Uterus aktivitelerini,n değerlendirilmesi	10
B.5.4. Biyokimyasal Belirteçler	11
B.6. Preterm eylemin tedavisi	13
B.6.1. Yatak istirahatı, sedasyon, Hidrasyon	13
B.6.2. Antibiyotik profilaksisi	13

B.6.3. Koitus kısıtlanması	14
B.6.4. Servikal Serkilaj	14
B.6.5. Tokoliz	17
B.7. Fetal iyilik halinin değerlendirilmesi	17.
B.7.1. Nst uygulama tekniği	18
B.7.2. Nst komponentleri	19
B.7.2.1. Bazal kalp hızı	19
B.7.2.2. Akselerasyon	20
B.7.2.3. Deselerasyon	21
B.7.2.4. Bazal variabilite	21
B.8 Akciğer moturasyonu ve kortikosteroidlerin etkisi	23
C.MATERYAL METOT	29
D. BULGULAR	30
E.TARTIŞMA	39
F.SONUÇLAR	44
G.KAYNAKLAR	45

GİRİŞ ve AMAÇ:

Otuzyedinci gebelik haftası tamamlanmadan, doğum tartısından bağımsız olarak sonlanan gebeliklere preterm eylem denir. Preterm eylem ve doğum insidansı çeşitli çalışmalara göre değişmekle beraber %6.1 ile % 10.7 arasındadır (1).

Preterm doğum, konjenital malformasyonlar ile açıklanamayan fetal ölümlerin %75 inden sorumludur. Preterm doğum hem kısa hem de uzun dönem infantların mortalite ve morbiditesinde önemli rol oynamaktadır. Respiratuar distress sendromu (RDS), intraventriküler hemoraji (IVH), nekrotizan enterokolit (NEO), bronkopulmoner displazi (BPD), sepsis, patent duktus arteriozus (PDA) ve prematüre retinopatisi (ROP) prematür infantlarda en sık görülen komplikasyonlardır (2). Bu komplikasyonlardan RDS akut dönemde problem oluştururken, IVH yenidoğan ölümlerinin en sık sebebidir.

Perinatolojide son yıllardaki yeniliklerle preterm eylem insidansının azalmadığı, ancak perinatal ve neonatal morbidite ve survey üzerinde büyük değişikliklerin olduğu gözlenmiştir (3).

İlk kez Liggins ve Howei koyunlarda doğum eyleminin başlamasında kortikosteroidlerin etkisini araştırırken, intrauterin ACTH, kortizol, deksametazon verilen prematür kuzuların akciğerlerinde matürasyonun kısmen de olsa arttığını saptamıştır (4). Kortikosteroidlerin akciğer matürasyonuna etkisini gösteren bu çalışmanın ardından yapılan çalışmalar sadece RDS değil, neonatal komplikasyonlarda da steroid uygulanmasına bağlı ciddi düşüşler olduğunu ortaya koymuştur.

Antenatal kortikosteroid kullanımının preterm doğumlarda görülen neonatal komplikasyonları ciddi azalttığı belirlenmesine rağmen çeşitli ülkelerde jinekologlar arasında kullanımında yaklaşım farklılıkları vardır. İngiltere'de %12 sinde, Hollanda'da %325, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD.) %20 oranında kullanıldığı bildirilmiştir (5).

Jinekologlar arasındaki yaklaşım farklılıkları üzerine yapılan toplantılarda (NİH Consensus Development Conference) preterm eylemde kullanılan steroidlerin maternal ve fetal etkileri tartışılmış ve ortak bir karar alınarak antenatal kortikosteroid kullanımının prematürelliğe bağlı gelişen komplikasyonları azalttığı belirtilmiştir (6). Bu raporda ayrıca antenatal kortikosteroidlerin uzun ve kısa dönem yan etkilerinden ve tekrarlanan dozlardaki risklerinden bahsedilmiştir.

Bu çalışmada kliniğimize preterm eylem tanısı ile yatırılan hastalarda akciğer matürasyonunu artırmak amacı ile kullanılan betametazon ve deksametazonun fetal kalp hızı paterni üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesi ve karşılaştırılması amaçlanmıştır.



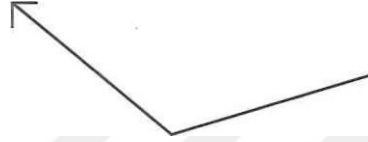
20-37 haftalık gebelik

uterus kontraksiyonu saptanması
(20 dk da 4 veya 60 dk da 8)

membranlar açık

intakt membran

PRETERM EYLEM servikal silinme, %80 servikal
dilatasyon, 2 cm



B.GENEL BİLGİLER:

B. 1. Preterm eylemin tanımı

Preterm eylem 20. gebelik haftasından sonra 37. gebelik haftasından önce olan doğum eylemi olarak tanımlanır (7). Preterm eylem ve preterm doğum tanımı içerisinde 20-37. gebelik haftaları (140-259. gebelik günleri) arası oluşan doğum eylemleri ve doğumlar girmektedir. Bu eylemler için düzenli ve ağırlı kontraksiyonların olması gerekmektedir (8).

B.2. Preterm eylemin tanısı

Preterm eylemin tanısını koymak oldukça zordur. Çoğu klinikte erken doğumun tanı kriterleri düzenli fakat erken uterus aktivitesinin varlığıdır (20 dakikada 4 kontraksiyon yada 60 dakikada 8 kontraksiyon varlığı).

Şekil 1: Preterm eylem tanısında algoritm

Eğer amnios zarı yırtılmışsa ve uterus aktivitesi varsa tanı kesinleşir. Eğer serviksde değişiklik saptanamıyorsa, yatak istirahati ve hidrasyon ile bekleme önerilmektedir. Bu tedaviye karşın uterus aktivitesi değişmiyor ve serviksde ilerleyen değişiklikler saptanıyorsa tanı konulur. Preterm eylemin tanısında izlenecek yol şekil 1 de sunulmuştur (9).

Son zamanlarda servikal dilatasyon ve uzunluğun sonografik olarak ölçülmesi vajinal muayenenin subjektifliğinden kaçınmak amacıyla tercih edilmektedir, 24-34. haftalarda servikal uzunluğu sonografi ile cm ölçülen kadınlarda %100 oranında preterm doğum gerçekleştiği gözlenmiştir. Bunun aksine vajinal muayene ile silinmenin %50 ve üzerinde dilatasyonun 2 cm ve üzerinde olduğu durumlarda %6283 oranında preterm doğum gerçekleşmektedir (10).

Bn3. Preterm eylemin insidansı

Preterm eylemin gerçek insidansı, çoğu kez prematüritenin intrauterin gelişme geriliği ile ayırıcı tanısı tam olarak yapılamadığından bilinmemektedir. Ülkemiz için preterm doğum insidansını ortaya koyabilecek ülke çapında sağlıklı istatistiksel bilgi bulunmamaktadır. İngiltere'de gebelik yaşı bilinmeyen gebelikler çıkarıldıktan sonra tüm doğumların %3.4 ünün 251. gün öncesi ve %6.1 inin 252-265. günler arası olduğu saptanmıştır. ABD. de 1981 de %9.4 olarak belirlenen preterm doğum insidansı 1990 da 9610.7 olarak bildirilmiştir.

B.4m Preterm eylemin etyolojisi

Preterm eylemin etyolojisi ve eyleme yol açan nedenleri açıklamaya yönelik çok fazla çalışma yapılmıştır. Buna rağmen bilgilerimiz henüz netleşmemiştir. Preterm doğumların üçte birinde plasental hemoraji ve hipertansif hastalıklar rol oynamaktadır. Preterm doğum yapan olguların 9650 sinde birden fazla sebep olduğu ve birden fazla mekanizma ile başladığı kabul edilmektedir (11, 12). Preterm eylem risk faktörleri:

B.4.11 Epidemiyolojik nedenler:

- a) Anne yaşının 18 in altında veya 35 in üzerinde olması
- b) Antenatal bakımın kötü olması
- c) İlaç, sigara ve alkol bağımlılığı
- d) Sık Koitusta bulunulması
- e) Psikojenik şok

3.4.21 Obstetrik problemler:

- a) Preeklampsi

- b) Ablatio placenta / placenta previa
- c) Preterm membran rüptürü
- d) Oligohidramnios [polihidramnios
- e) Daha önce düşük ağırlıklı doğum
- f) Perinatal bakımın iyi olmaması
- g) Çoğul gebelikler
- h) IIJGR
- i) Servikal yetmezlik
- j) Fetal anomaliler
- k) Vajinal kanama

Bn4.3a Sistemik hastalıklar:

- a) Pulmoner ve sistemik hipertansiyon
- b) Böbrek hastalığı
- c) Kalp hastalığı
- d) Enfeksiyonlar (Özellikle üriner sistem, asemptomatik bakteriüri)
- e) Diabetes mellitus
- f) Ağır malnütrisyon
- g) Anemi
- h) Maternal travma

Bm4.4. Cerrahi problemler:

- a) Gebelik sırasında intraabdominal girişim
- b) Konizasyon
- c) Uterus metroplastisi

Preterm eylem ile düşük sosyoekonomik durum (eğitim düzeyi, meslek ve gelir) arasında güçlü bir bağlantı olduğunu gösteren pekçok çalışma bulunmaktadır. Sosyoekonomik durum ayrıca annenin beslenme durumunu belirlemektedir. Gebe kaldığında vücut ağırlığı 50 kg ve altında olan annelerin preterm eylem riski 57 kg ve üzeri olan annelere göre 3 kat daha yüksek bulunmuştur. Annenin gebelik süresince yeterli kilo alamaması preterm eylem riskini %50-60 oranında artırmaktadır (1 , 13).

Anne yaşının küçük (QO yaş) ve büyük yaş) olması preterm doğum insidansını yükseltmektedir. İlk doğumda 35 yaş üzeri olan annelerin riski daha yüksek görünmektedir (8,13).

Gebelik sırasında ağır işlerde, ayakta durmayı gerektiren işlerde çalışıyor olmanın preterm eylem riskini artırdığına dair yayınlar bulunmaktadır. Annenin sigara içiyor olması, düşük doğum ağırlığının yanısıra preterm eylem yol açmaktadır (14). Alkol ve uyuşturucu madde kullanımı preterm eylem insidansını artırmaktadır (15).

Gebelik sırasında psikolojik stress preterm eylem nedenlerinden biri olarak gösterilmiştir (13).

Daha önceden preterm doğum yapmış olmak, preterm eylem riskinin %17-47 artmasına neden olmaktadır. İlk doğumu preterm olan kadınların ilk doğumu termde olan kadınlara göre takip eden gebeliğinin preterm olma riski üç kat daha fazladır. İlk iki doğumu preterm olan kadınların üçüncü gebeliklerinde preterm doğum gerçekleşme oranı 1/3 dür (16). İlk trimestirde yenileyen gebelik kaybı durumlarında preterm eylem riskinin yükseldiğini gösteren yayınlar bulunmaktadır (16).

Uterustaki anomaliler preterm eylem için risk etkeni olabilir. Preterm eylemlerin yaklaşık olarak 964-15'inin uterus anomalilerine bağlı olduğu ileri sürülmektedir, Uterusta septum varlığında preterm eylem riski 963-16, diğer uterus anomalilerinde ise %20-80 arasındadır (17).

Uterus anomalilerinden farklı olarak myom varlığında da preterm eylem riskinin yükselebileceği bildirilmektedir. Ashermann sendromunda da abortus ve preterm doğum insidansı yüksektir (17).

Uyarılmış düşüklerde serviksin Hegar bujileri ile 8 mm den fazla dilatasyonu sonucunda olan, konizasyon sonrası gelişen ya da doğumsal bir anomaliye bağlı olarak görülen servikal yetmezlik durumunda preterm eylem riskinin 960-33 yükseldiği bildirilmektedir (17).

Gebelikte izlenen bazı hastalıklarla preterm eylem arasında ilişki olabileceği düşünülmüştür. Bunlar arasında üriner ve alt genital sistem infeksiyonları, sistemik infeksiyonlar, diabetes mellitus, hipertansiyon, kalp hastalıkları, anemiler ve kronik böbrek yetersizliği gibi kronik hastalıklar preterm eylem nedeni olabilirler. Bunların

dışında tedavi edilmemiş hipertiroidizm ve hiperadrenokofiiizolemi gibi endokrin hastalıklarda preterm eylem ile ilişkilidir (17). İkinci trimestir sonrası uygulanan abdominal cerrahi girişimler preterm eyleme neden olabilirler.

Plasenta previa, dekolman plasenta gibi nedenlere bağlı antepartum kanama preterm eylem riskini artırır. Bazı araştırmacılara göre, ilk trimestir sonrası herhangi bir dönemde vajinal kanama varlığı en önemli preterm eylem belirtecidir (18),

Çoğul gebeliklerin yaklaşık %30-50 i 37. gebelik haftası öncesi sonlanır. Bu durum uterusun fazla gerilmesine bağlı olabilir. Benzer biçimde polihidroamnios gelişen gebeliklerde de %30-40 oranında preterm eylem riski artmaktadır (18).

Yardımcı üreme teknikleri ile preterm eylem arasında ilişki olduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Australian Institute of Health and Welfare in verilerine göre yardımcı üreme teknikleri sonucunda gebe kalan hastaların %27 sinde preterm eylem izlenmektedir,

Fetusda anensefali gibi doğumsal anomaliler varlığında preterm eylem riski artmaktadır (1).

Aseptomatik bakteriüri, altta yatan bir böbrek hastalığı varlığında ya da akut piyelonefrite dönüşürse preterm eylem riskini yükseltebilir. Alt genital sistemin değişik mikroorganizmaları ile kolonizasyonunun preterm eylemden sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür. Bunlar arasında en önemlileri serviksdeki Chlamydia trachomatis infeksiyonu ve vajinadaki bakteriyel vajinozistir. Bakteriyel vajinozis vajinal florada hakim olan lactobacillusun yerini gardnerella vaginalis ve mycoplasma hominise bırakması durumudur. Bakteriyel vajinozis preterm eylem yanında preterm membran rüptürü, korion ve amnion infeksiyonu ile ilişkilidir (19).

B.5. Preterm Eylemin Önceden Belirlenmesi

Preterm eylem nedeniyle oluşan komplikasyonların önlenmesi ve tedavi edilmesi oldukça önemli tıbbi masraflara neden olmaktadır. Bu bebeklerin doğum sonrası tedavisi organ transplantasyonları ve kanser tedavisi gibi komplike tedvilerden daha fazla tutmaktadır Bu sebeplerden ötürü preterm doğum hızının düşürülmeye çalışılması obstetri kliniklerinin en önemli amaçlarından biri olmalıdır (20).

Preterm eylemin ilk belirtileri genellikle çok belirgin olmadığından hasta veya doktoru tarafından kolayca atlanabilir. Preterm doğum eylemi ve preterm doğumun önlenmesi yalnızca etkili tokolitik ilaçların geliştirilmesine bağlı değildir. Preterm doğum eyleminin başlangıç dönemlerinde ilerlemekte olan doğum sürecinin fark edilerek gerekli önlemlerin önceden alınması çok önemlidir. Preterm eylemin tahminindeki yaklaşımlar:

B.5.1. Daha önceden var olan ya da gebelikte gelişen risk faktörlerinin skorlanması:

Preterm doğum eylemi epidemiyolojik ve obstetrik risk faktörlerinin belirlenmesi ile önceden belirlenebilir. Preterm doğum eyleminin önceden belirlenmesi için bazı sistemler geliştirilmiştir. 1980 yılında Creasy ve arkadaşları tarafından ortaya atılan skorlama sistemi preterm eylem açısından riskli popülasyonu ortaya çıkarmak açısından yararlı olabilmektedir (21). Bu skorlama sistemi preterm eylemler için riskli hasta grubunu işaret etmek ve alınacak tedbirleri belirlemek için oluşturulan bir skorlama sistemidir (22).

Son yapılan çalışmalarda skorlama sistemi duyarlılığının %40-60, pozitif prediktif değerinin %15-30 olduğu bildirilmektedir (23). Holbrock tarafından geliştirilen bir sistemde göz önüne alınan risk etkenleri, major ve minör risk faktörleri olarak sınıflandırılmıştır:

Major risk faktörleri:

-Çoğul gebelik

-DES kullanımı

-Polihidroamnios

-Uterus anomalisi

-32. gebelik haftasında 1 cm den fazla dilatasyon

-2 kere 2.trimestir erken doğum öyküsü

-Önceki gebelikte erken doğum

-Önceki gebelikte erken doğum eylemi ve term doğum

-Gebelikte abdominal cerrahi

-Konizasyon öyküsü

-32. gebelik haftasında 1 cm den fazla servikal kısalma

-Uterus hassasiyeti -
Kokain kullanımı

Minör risk faktörleri:

- Ateşli hastalık
- 12. gebelik haftasından sonra kanama
- Piyelonefrit öyküsü
- Sigara kullanımı (10 tane/gün)
- 1 kere 2.trimestir erken doğum öyküsü
- 2 den fazla 1 .trimestir düşük öyküsü

B.5.2. Servikal maturasyonun değerlendirilmesi (USG veya muayene ile):

Gebelikte serviksin anatomik, histolojik ve biyokimyasal yapısı değişmektedir. Gebeliğin 3. ayından itibaren isthmus uzar, genişler ve 5. aydan itibaren uterin kavitenin en alt kısmını oluşturur. Gebelik boyunca serviks uzunluğu 3.06-3.97 cm arasındadır. Birçok araştırmada preterm eylem ve preterm doğumda servikal dilatasyon ve silinme birlikte bulunmuştur (24, 25). Servikal olgunlaşma bulguları Braxton-Hicks kasılmalarındaki artış ve alt uterin segment incilmesi ile birliktedir. Bunlar gebeliğin son 5-6 haftasında oluşur (26),

28-34. haftalar arasındaki gebelerde 1 cm den fazla servikal dilatasyon ve %30 dan fazla efasman olursa preterm doğum riski artar (27). 24 ve 28. haftalar arasındaki servikal uzunluk transvajinal ultrasound ile ortalama olarak 35 mm dir. Preterm eylem için en etkin belirteç olarak 30. gebelik haftasında transvajinal ultrasonografide serviks boyunun 35 mm nin altında ölçülmesi olduğu saptanmıştır. Servikal uzunluk 35 mm nin altına inmesine paralel olarak preterm doğum riski artar (28).

B.5.3. Uterin aktivitenin değerlendirilmesi:

Doğumdan iki üç hafta önce uterusun gittikçe artan ritmik ve ritmik olmayan kasılmaları başlar. Gebelerin %26 sının 37. gebelik haftası öncesinde kontraksiyonları algıladıkları bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda kontraksiyon hissettiğini söyleyen ve kontraksiyonu olmayan hastalar arasında preterm ya da

term doğum açısından bir fark belirlenememiştir. Hastanın kontraksiyon algılaması preterm doğum eyleminin önceden belirlenmesinde etkin bir yöntem olarak kabul görmemektedir.

Tokodinamometrede saptanabilen kontraksiyonların ancak %15 kadarı hasta tarafından algılanabilmektedir. Hastaların yaklaşan preterm doğum eyleminin ön belirtisi olabilecek uterus kontraksiyonlarını algılayabilmesi yetersizdir. Tokodinamometri risk altındaki hastaların ayırtedilmesinde kesinlikle

Altta yatan neden uteroplental yetersizliktir. Kalp seslerinde düşüş genellikle bazal değerin 10-20 atım/dk mn altına iner. 30-40 vuruş /dk yı pek açmaz. Kalp seslerinde düşme kasılma ile birlikte veya takiben başlar. Maternal hipotansiyon ve aşırı üterin stimülasyon gibi durumlarda da geç deselerasyonlar görülür.

Erken deselerasyon, deselerasyonların en iyi formudur. Kontraksiyonların başlaması ile başlar, bitimi ile sona erer. Fetal nörolojik sistemin kafa üzerine uygulanan basınca karşılık ortaya çıkan vagal cevaptır. Fetal hipoksi ve asidozla birlikte görülmez. Kalp atımları genellikle 100-110 un altına düşmez

Variyabl deselerasyon en sık görülen deselerasyon türüdür. Kordon kompresyonu nedenlidir. Tanıtıcı özellikleri süre, derinlik ve biçimlerinin değişken olmasıdır. Bunlar sıklıkla kasılmalar ve oligohidramnios ile ilişkilidir. Kasılmaların yokluğunda güçlü fetal hareketlerle de görülür. Variyabl deselerasyonun başlaması ve bitmesi anidir. Bazen FKA 60 atım/dk nın altına inebilir. Ağır varyabl deselerasyonlarda FKA 60 atım/dk nın altındadır ve 60 sn den daha uzun sürer. Variyabl deselerasyonların oluşumunda umbilikal kord basısı asıl nedendir (67).

B-7.2.4. Bazal varyabilite

FKA monitör trasesi incelendiğinde FKA ları gösteren çizginin düz değil aşağı ve yukarı dalgalı bir çizgi olduğu görülür. Bu dalgalı titreşim yapı FKA varyabilitesini gösterir. Her kalp atımı arasındaki sürenin farkı, atımdan atıma değişir. Buna beat to beat variability denir.

Bazal varyabilite varlığının intakt bir santral sinir sisteminin varlığına işaret ettiği kabul edilir. Varyabiliteyi ortaya çıkaran olay sempatik ve parasempatik sistem arasında sürekli var olan yarışma ile birlikte serebral korteksin çeşitli bölgelerinden sporadik olarak ortaya çıkan impulsların medulla oblongataya ve buradan da vagus sinirine ulaşması olabilir. Varyabiliteyi en iyi şekilde değerlendirmek ancak internal monitorizasyon yöntemleri ile mümkündür.

Variyabilitedeki değişiklikler artmış, normal, azalmış veya kayıp şeklinde değerlendirilir. Normal varyabilite fetusun sinir sistemi integrasyonu ve miyokard cevabın sağlıklı olduğunu gösteren en iyi bulgudur. Bazal varyabilitede artma ve azalma yönündeki değişiklik sebepleri tablo II de gösterilmiştir.

Klinik olarak iki tip FKA varyabilitesi değişimleri vardır.

- 1- Short term varyabilite: Bu değişimleri saptayabilmek için duyarlı aletlerle fetal EKG komplekslerinin R dalgasını belirlemek gereklidir. Doppler ile yapılan kayıtlarda oluşan değişimler nedeniyle FKA daki short term varyabilite belirlenemez. Short term varyabilite var ya da yok şeklinde belidilir.
- 2- Long term varyabilite: Trasede düzensiz, kaba sinüzoid dalagalanmalar şeklinde görülür. Bu dalgalar dakikada 3-6 kadardır. Long term varyabilite hem direkt yöntemle hem de doppler ultrasound yöntemiyle saptanabilir. Genellikle traselerde FKA atım/dakikadaki amplitüd veya frekans değişimleri ile tanımlanır.

Azalmış varyabilite	Artmış varyabilite
Hipoksi ve asidoz	Kontraksiyonlar
İlaçlar	Travayın ikinci evresi
Prematürite	Direkt elektrod uygulanması
Taşikardi	Vajinal tuşe
Disritmiler	Saçlı deriden fetal kan örnekleme
Fetal uyku	Fetal hareket
Anestezi	Fetal solunum hareketleri
Kalp ve MSS anomalileri	

Tablo II: Bazal varyabilite değişiklikleri

B.8n Akciğer maturasyonu ve kortikosteroidlerin etkisi

Preterm doğum obstetrik tedavi yöntemlerinde ve neonatal yoğun bakımda birçok ilerlemenin kaydedilmiş olmasına rağmen perinatal mortalite ve morbiditeyi artıran önemli bir neden olmaya devam etmektedir. Neonatal ölümlerin 9670-80 kadarı erken doğumların komplikasyonlarına bağlıdır (68).İdiopatik respiratuar distress sendromu (RDS) preterm yenidoğanların mortalite ve ciddi morbidite nedenlerinin başında gelmektedir (69).

RDS nin fizyopatogenezinde; tip II pnömositlerin immaturitesi sonucunda oluşan pulmoner sürfaktan yetersizliği nedeniyle akciğerlerin fonksiyonel rezidüel kapasitelerini geliştiremediklerinden dolayı atelektaziye yatkın olmaları rol oynamaktadır, 34. haftadan önce alveoler vaskülarizasyon ve alveoler membrandaki incelik yeterli oksijen geçmesine izin vermez. Azalmış akciğer kompliyansı, tidal volüm düşüklüğü, artmış fizyolojik ölü boşluk solunum için harcanan fazla enerji ve en önemlisi yetersiz alveoler ventilasyon hiperkapni, hipoksi ve asidoza neden olmaktadır. Bunların sonucunda pulmoner arteriyel vazokonstrüksiyon, foramen ovale ve duktus arteriozusda sağdan sola şantlar ve akciğer parankiminde intrapulmoner şantlar gelişir. Akciğere kan akımı azalır. Sürfaktan üretmeye çalışan alveoler hücrelerde ve vasküler yatakta iskemi gelişir. Proteinize materyalin alveoler boşluklara dolmasıyla hiyalen membran hastalığı ortaya çıkar.

Akciğer epitel dokusu tip I ve tip II pnömositlerden oluşur. Yirmidördüncü haftanın sonuna doğru tip I pnömositlerden farklı bir hücre grubu belirmeye başlar (tip II pnömositler). Tip II hücreler yüzey gerilimini azaltarak sürfaktan sentezlerler. Doğumdan önce akciğerler yüksek miktarda klor, protein, bronşiyal hücrelerden salgılanmış mukus ve sürfaktan içeren sıvı ile doludur. Sıvıdaki sürfaktan miktarı doğuma iki hafta kalıncaya kadar artmaktadır. Solunumun başlaması ile birlikte alveollerdeki sıvı kapillerler tarafından resorbe edilir. Ancak sürfaktan komponenti alveollerde kalarak yüzey gerilimini azaltmak suretiyle akciğerlerin kollabe olmasını engeller. Pulmoner sürfaktan varlığı akciğerlerin yeterli fonksiyon gösterebilmeleri için gereklidir. Pulmoner sürfaktan tip II epitelyal hücrelerden sentezlenen %90 lipid ve %10 u proteinden oluşan bir moleküldür (70, 71). Sürfaktan fosfolipid, protein ve kolesterol içeren yapıdadır. Sürfaktan içersindeki fosfotidil gliserol yüzey gerilimini en fazla azaltan fosfolipiddir.

Sürfaktan sentez ve salınımı için glukokortikoidler gereklidir. Glukokortikoid reseptörleri gebelik süresince akciğerlerde bulunur ve sürfaktan fosfolipidlerinin ve ilişkili proteinlerin sentezini uyarmada glukokortikoidlerin etkilerine aracılık eder.

Glukokortikoidlerin akciğer gelişimi üzerine fizyolojik etkileri çok çeşitli hayvan modelleri üzerinde araştırılmış ve gözden geçirilmiştir. Glukokortikoidlerin akciğer gelişimindeki fizyolojik etkileri tablo III de özetlenmiştir.

- Q Doku ve alveoler surfaktan yapımı artması
Kompliyans ve maksimal akciğer hacmi artması
Vasküler permeabilite azalması
Parankimal yapı matürasyonu
Akciğer suyunun artmış klirensi
Sürfaktan tedavisine artmış yanıt
Solunum fonksiyonlarının ve yaşam süresinin iyileştirilmesi

Tablo III: Glukokortikoidlerin akciğer maturasyonundaki fizyolojik rolleri

İlk kez Liggins 1969 da prematür kuzularda antenal dönemde glukokortikoid verilerek fetal akciğer maturasyonunu artırdığı ve RDS gelişimini önlediğini bulmuştur. Daha sonra kortikosteroidlerin akciğer gelişimi ve diğer dokulara etkileri ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda glukokortikoid verilmesinin akciğer maturasyonunu sürfaktan üretimi ve salgılanmasını artırarak sağladığı bulunmuştur ve prenatal steroid tedavisi standart hale gelmiştir (72).

Sürfaktan sentezini glukokortikoidlerden başka faktörler de etkilemektedir. Tablo IV de sürfaktan sentezini artıran ve azaltan faktörler gösterilmiştir.

Stimüle eden faktörler	inhibe eden faktörler
Glukortikoidler	insülin
tiroid hormonu	hiperglisemi
tiroid releasing hormon	erkek cinsiyet (testosteron)
ACTH	Prolaktin
epidermal growth faktör	transfoming growĞh faktör beta
aminofilin	bütirik asit
Gama interferon	barbitüratlar
CAMP	
östrojen	
inositol	

Tablo IV: Sürfaktan sentezini etkileyen faktörler

Preterm eylemlerde akciğer maturasyonunu sağlamak için çeşitli kortikosteroidler kullanılmaktadır. Yapılan denemeler ve klinik çalışmalar en fazla deksametazon ve betametazon üzerinde yoğunlaşmaktadır.

Betametazon ve deksametazon stereo-izomerler olup sadece C-16 metil grubunun betametazonunda beta, deksametazonunda alfa pozisyonunda olması şeklinde moleküler farklılıklar gösterirler (73).

Glukokortikoidlerin iv verilmeleri ile plazma seviyeleri hızlı bir şekilde yükselir. Fakat uzun süreli etki için sürekli ve yavaş absorpsiyon gereklidir. İlaçların im absorpsiyonu suda eriyebilirliklerine bağlıdır. En hidrosolubl olanlar 21 fosfat (deksametazon ve betametazon) ve 21 emisuksinat (hidrokortizon ve prednizolon) esterleridir. Glukokortikoidlerin rölatif etki ve yan etkileri tablo V de gösterilmektedir.

Glukokortikoidlerin fetusa etki göstermesi için plasentayı geçmelidirler. Bu transfer 11 beta hidroksi dehidrogenaz (11 BHSD-2) aktivitesine bağlıdır. Anneye verilen glukokortikoidler fetusta biyolojik etki oluşturacak düzeyde plasentadan geçerler (74).

	miligram	antiinflamatuvar	Na tutucu etki	eşdeğer doz etki
hidrokortizon	20	1.0	1.0	20
prednizolon	5	4	0.8	5
deksametazon	0.5	30	minimal	0.75
betametazon	0.5	30	minimal	0.75

Tablo V: Kortikosteroidlerin rölatif etkilerinin karşılaştırılması

Farklı kortikosteroidlerin prenatal tedavi için etkinlikleri, onların rölatif intrinsek glukokortikoid etki güçleri, anneden fetusa geçiş hızları ve sirkülasyondan temizlenme oranları ile belirlenir.

Prenatal kortikosteroid tedavisinden sonra maternal ve fetal kandaki steroid seviyeleri belirlenmiştir. Betametazon injeksiyondan 1 saat sonra maternal serumda 100 ng/ml, 2 saat sonrada kordon kanında 20 ng/ml bulunmuştur. Betametazon maternal dolaşımda yaklaşık 6 saat yarı ömürle temizlenir ve son injeksiyondan 48 saat sonra kanda saptanmaz. Fetal sirkülasyonda yarı ömrü daha uzundur (yaklaşık 12 saat), Betametazon en son injeksiyondan 40 veya daha fazla saat sonra doğan bebeklerde saptanmaz (75, 76).

Betametazonun glukokortikoid reseptörlere afinitesi deksametazonundan daha fazladır. Bu nedenle deksametazonun plazma yarılanma süresi erişkinde ve fetüste betametazona göre daha kısadır. Erişkinde betametazonun yarılanma süresi 3 saat, deksametazonun yarılanma süresi 5.6 saattir. Buna rağmen her ikisinin de insan fetüsünde biyolojik yarılanma süreleri doza bağımlı olarak 60-72 saattir (72).

Betametazonun glukokortikoid reseptörlere yüksek afiniteye ve uzun plasma yarılanma ömrüne sahip olması deksametazona göre daha belirgin etkiler oluşturmalarını açıklar.

Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan konferansta (NIH Consensus Developmental Conference 1994) preterm eylemde antenatal kortikosteroid tedavisi için tavsiye ettikleri rejim 2x12 mg 24 saat arayla im betametazon veya 4x6 mg 12 saat ara ile deksametazon uygulanmasıdır. Bu tedavi dozları ile hedef fetal dokulardaki kortikosteroid reseptörlerinin %75 i bağlanmış olacaktır. Daha yüksek ve daha sık kortikosteroid dozu daha fazla yarar sağlamamıştır.

Preterm doğum riski olan 24-34 haftalar arasındaki gebeler kortikosteroid tedavisi için aday olarak düşünülmüştür. Antenatal kortikosteroid tedavisi ile 24-28. gebelik haftasında doğan infantlarda RDS insidansından çok şiddetinin azaldığı saptanmıştır. Ancak bu yaş grubunda tedavi intraventriküler hemoraji (IVH) insidansını ve mortalite oranını kesin olarak azaltmıştır.

Antenatal kortikosteroid tedavisinin biyolojik etkilerinin 7 gün sürdüğü ancak fetal akciğer dokusunda kortikosteroid tedavisine bağlı gelişen yapısal değişikliklerin kalıcı olduğu bildirilmiştir. Antenatal kortikosteroid tedavisinin tamamlanmasından 24 saat- 7 gün sonra doğumun gerçekleşmesi halinde en fazla neonatal yarar sağlandığı gösterilmiştir. Doğum, tedaviden sonra 24 saat dolmadan gerçekleşse dahi, neonatal mortalite, RDS, IVI-I insidansında azalma saptanmıştır (77).

Korioamnionit bulgusu yok ise P-PROM gelişen 30-32. haftadan küçük gebeliklerde IVH'yi önlemek amacı ile antenatal kortikosteroid tedavisi yapılmalıdır. Tedaviye bağlı fetal enfeksiyon riskinde artış az olarak saptanmıştır (77).

Riskli gebeliklerde (çoğul gebelik, IUGR, maternal hipertansiyon, fetal hidrops, vs) doğum 34. gebelik haftasından önce olacaksa, kortikosteroid tedavisine bağlı maternal yan etki gelişme belirtisi yoksa antenatal kortikosteroid tedavisi verilmesi önerilmiştir (77).

Betametazon ilk dozundan 24 saat sonra başlayan ve 3.günden sonra normale dönen fetal kalp hızında değişikliklere neden olmaktadır. Bu değişiklikler; kısa ve uzun dönem variabilitede azalma, kalp atım hızında yavaşlama şeklinde bildirilmiştir. Aynı dönem içinde fetal hareketlerde ve amnion sıvı miktarında 2 cm e varan azalma saptanmıştır (77). Bu olumsuzluklara rağmen perinatal mortalite ve morbidite açısından betametazonun deksametazondan daha etkili olduğu saptanmıştır.

Fetal kalp hızında ve solunum hareketlerinde azalma gözlenmesi fetusun hipoksik durumda olduğunu belirtebilir. Ancak antenatal kortikosteroid tedavisi altındaki fetusda çeşitli fetal kan damarlarında yapılan doppler çalışmalarının sonucunda, hiçbir vasküler

yapıda pulsatilite indeksinde değişiklik gözlenmemiştir. Aynı çalışmalarda fetal kalp hızı deselerasyonlarının ortaya çıkmasında artış gözlenmemiştir.

Betametazonun fetal kalp hızı varyasyonlarında, fetal hareketlerde, fetal solunum hareketlerinde deksametazona göre daha derin etkiler oluşturması intrauterin fetal sağlığın yeterli olarak değerlendirilmesini güçleştirmektedir (78).

Antenatal kortikosteroid uygulanmasının intrapartum erken dönem fetus üzerine etkilerine bakıldığında, neonatal infeksiyonların daha sık görülmesi ve adrenal supresyonun gelişmesi tahmin edilmesine rağmen bunları kesin olarak kanıtlayan bilimsel bir veri yoktur. Sadece uzun süreli steroid verilmesine bağlı, yani dozun tekrarlandığı durumlarda neonatal cushingoid sendromun gelişebilme riskinin olduğu bildirilmiştir. Bradley ve arkadaşları 42 gün içersinde toplam 7 kür betametazon uygulanmış bir gebenin bebeğinde cushingoid görünüm bildirmişlerdir (79). Ancak antenatal kortikosteroid uygulanmış bebekler 12 yaşına kadar takip edildiğinde motor yetenekler, dil, bellek, konsantrasyon ve gelişim bozukluğu saptanmamıştır (77),

Tekrarlayan antenatal kortikosteroid kürlerinin fetal doğum kilosunda azalma, fetal kafa çapında azalma, fetal serebral miyelinizasyonda gecikme, fetal hipotalamopituitier-adrenal aksda fonksiyon bozukluğu, maternal infeksiyon riskinde artma ve maternal adrenal supresyonuna neden olduğu anlaşılmıştır (77), Bütün bu nedenlerden dolayı NIH konsensus 2000 de, 1994 yılında belirlenen steroid dozları tek bir kür uygulamasına geçilmesine ve haftalık steroid dozları önerilmemesi kararı alınmıştır.

MATERYAL ve METOD

Kasım 2003 — Mayıs 2004 tarihleri arasında SSK Okmeydanı Eğitim Hastanesi I. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde preterm eylem riski nedeniyle yatırılıp tokolitik tedaviye başlanan ve akciğer matürasyonunu sağlamak için glukokortikoid uygulanan gebeler çalışmaya dahil edildi.

28-34. gebelik haftalarında olan toplam 40 gebe çalışmaya alındı. Çoğul gebelik, preeklampsi, oligohidramnios, plasenta previa, prematür membran rüptürü, servikal yetmezlik, servikal açıklığı 3 cm den fazla olan, IUGR gibi gebelik komplikasyonlarından herhangi birinin olmaması şartı arandı.

Çalışmamıza eksternal tokodinamometrede 20 dakikada 4 veya 60 dakikada 8 kontraksiyonu olan ve en az 30 saniye süren, kontraksiyonların istirahat ve hidrasyona rağmen durmayarak ritodrin tokolizine başlanan tekil gebelikler alındı.

Preterm eylem tanısı ile yatırılan gebelerin maternal yaş, paritesi, gebelik haftası, preterm eylem nedeni, kullanılan ilaçlar ve özgeçmiş kaydedildi. Vajinal muayene, obstetrik ultrasonografisi, hemogram, tam idrar tahlili ve rutin biyokimya tetkikleri yapıldı ve kaydedildi.

Tüm hastalara Toshiba 270A ile 3.5 MHZ konveks prob kullanılarak obstetrik ultrasonografik inceleme yapıldı. Fetal ölçümlerin son adet tarihine uyumlu olup olmadığına bakıldı. Daha sonra Porto corder Nihon Kohten kardiyotokografi cihazı ile eksternal monitorizasyonları yapıldı.

Çalışmaya dahil edilen gebeler rastgele iki gruba ayrıldı. Birinci gruptaki gebelere 24 saat arayla 12 mg betametazon intramusküler yapıldı. İkinci gruptaki gebelere 12 saat arayla 6 mg deksametazon intramusküler uygulandı. Böylece 20 hastadan oluşan betametazon ve 20 hastadan oluşan deksametazon grupları oluşturuldu.

Hastalara ilk müracaatlarından itibaren glukokortikoid tedavisinin son dozundan 72 saat sonraya kadar (başlangıç, 24. saat, 48. saat ve 72. saat), sabah 09:00, akşam 19:00 da olmak üzere NST yapıldı. Fetal hareket sayısı tespit edilip kaydedildi. Anneye sabah akşam 1 saat bebek hareketleri saydıkları fetal hareket sayısı tespit edildi.

Bu çalışmada istatistiksel analizler GraphPad Prisma V.3 paket programı ile yapılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra çoklu grupların tekrarlayan ölçümlerinde eşlendirilmiş varyans analizi, alt grup karşılaştırmalarında Newman Keuls çoklu karşılaştırma testi, ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

Dm BULGULAR

Preterm eylem tanısı ile kliniğimize yatırılan ve akciğer maturasyonu sağlamak amacıyla 20 gebeye betametazon, 20 gebeye ise deksametazon uygulanmak suretiyle iki grup oluşturuldu.

Her iki grupta da hastaların tokoliz tedavisi ritodrin ile yapıldı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri tablo VI da sunulmaktadır. Betametazon ve deksametazon gruplarındaki gebeler yaş, gravida, parite ve gebelik haftası yönünden karşılaştırıldıklarında, iki grup arasında anlamlı fark gözlenmedi ($p > 0.05$)

	Betametazon Gr	Deksametazon Gr	t	
--	----------------	-----------------	---	--

Ol sa ısı	20	20		
Ya	26,50554	26,20±4,36	0,19	»0,05
Gravida				»0,05
Parite			-0,24	»0,05
Gebelik Haftası	31,85±2,39	31,20±2,09	0,92	»0,05

Tablo VI: Betametazon ve deksametazon gruplarının demografik ve klinik özellikleri

Preterm eylem tanısı ile kliniğimize yatan gebelerin ilk başvuru anında (başlangıç) ve betametazon / deksametazon tedavisinin son dozundan 24 saat sonra, 3 gün süreyle (24. saat, 48. saat ve 72. saat) hergün sabah akşam bazal kalp hızı, akselerasyon, deselerasyon ve fetal hareket sayıları hesaplandı.

Betametazon grubu ve deksametazon grubunun; başlangıç, 24., 48. ve 72. saat verileri, hem kendi içlerinde bağımsız gruplar olarak hem de gruplararası karşılaştırma yapılmak suretiyle istatistiksel olarak analiz edildi.

Bazal kalp hızı verilerinin gruplararası ve grup içi karşılaştırmaları tablo VII ve VIII de verilmektedir. Her iki grup arasında bazal kalp hızı değerlerinde başlangıçta anlamlı fark yoktu ($p \gg 0.05$).

Betametazon grubu kalp hızı verileri kendi içinde değerlendirildiğinde; başlangıca göre takip eden saatlerde anlamlı kalp hızı değişiklikleri olduğu gözlemlendi (**0.0001**). Kalp hızı başlangıca göre 24., 48. ve 72. saatte anlamlı olarak artmış bulundu (sırasıyla $p \ll 0.001$, $p \ll 0.001$, $p \ll 0.01$).

24. saatteki kalp hızı, 48. ve 72 saatteki kalp hızına göre karşılaştırıldığında; 48. saatte anlamlı olarak artış saptanmasına rağmen, 72. saatteki kalp hızı değeriyle arasında anlamlı fark gözlenmedi (sırasıyla $p \ll 0.0017$ »0.05). 48.saatteki kalp hızı 72. saatteki kalp hızına göre karşılaştırıldığında ise; 72. saatte anlamlı olarak azalma görüldü (**$p < 0.001$**).

Deksametazon grubu kalp hızı verileri kendi içinde değerlendirildiğinde; başlangıca göre takip eden saatlerde anlamlı kalp hızı değişiklikleri saptanmadı ($p \geq 0.05$).

Her iki grup birbiriyle karşılaştırıldığında; başlangıç, 24. ve 72. saatteki kalp hızlarında iki grup arasında anlamlı fark yoktu (PO-05). 48. saatte ise betametazon grubunda kalp hızının deksametazon grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p < 0.001$).

Kalp Hızı	Betametazon Gr	Deksametazon Gr	t	
Başlan	138,95±9,22	144,62±4,24	-1,48	»0,05
24. Saat	144,65±7,26	143,24±3,97	0,85	»0,05
48. Saat	153,70±6,38	144,3±2,95	5,97	40001
72. Saat	142,75±7,28	145,4±3,99		»0,05
	71 69	2,26		
	«0,0001	»0,05		

Tablo VII: Bazal kalp hızının betametazon ve deksametazon gruplarında karşılaştırılması

Newman-Keuls oklu Karşılaştırma Testi	BetaM.	DexaM.
Başlan / 24. Saat	P 0.001	
Başlan / 48. Saat	P 0.001	
Başlan / 72. Saat	P 0.001	
24. Saat / 48. Saat	P 0.001	
24. Saat / 72. Saat	P 0.05	
48. Saat / 72. Saat	P 0.001	

Tablo VIII: Bazal kalp hızının betametazon grup içi karşılaştırılması

Akselerasyon verilerinin gruplararası ve grup içi karşılaştırmaları tablo IX ve X'de verilmektedir. Her iki grup akselerasyon sayılarında başlangıçta anlamlı fark yoktu ($p \geq 0.05$).

Betametazon grubu akselerasyon verileri kendi içinde değerlendirildiğinde; başlangıca göre takip eden saatlerde anlamlı değişiklikler olduğu gözlemlendi

0.0001)-Başlangıca göre 24. ve 48. saatlerde akselerasyonda anlamlı azalma (sırasıyla $p \ll 0.001$, $p \ll 0.001$) gözlenirken, 72. saatte başlangıca göre akselerasyon sayısı daha artmış ancak aralarında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$)

24. saatteki akselerasyon sayısı, 48. ve 72. saate göre karşılaştırıldığında; 48. saatte akselerasyonda azalma devam etmesine rağmen, aradaki fark anlamlı değildi ($p > 0.05$). 72. saate gelindiğinde ise 24. saate göre akselerasyon sayısı anlamlı olarak daha yüksekti ($p = 0.0001$).

48. saatteki akselerasyonlar 72. saate göre karşılaştırıldığında; 72. saatte anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p \ll 0.001$).

Deksametazon grubunun akselerasyon verileri kendi içinde değerlendirildiğinde; başlangıca göre takip eden saatlerde anlamlı değişiklik saptanmadı ($p > 0.05$).

Her iki grup birbiriyle karşılaştırıldığında; başlangıç, 24. ve 72. saatteki akselerasyon sayılarında iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). 48. saatte ise betametazon grubunda akselerasyon sayısının deksametazon grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü ($p \ll 0.05$).

Akselerasyon	Betametazon Gr	Deksametazon Gr	t	
Başlangıç	12,80±3,29	12,60±4,08	0,20	»0,05
24. Saat	10,25±4,46	11,10±3,34	-0,68	»0,05
48. Saat		11,50±3,00	-2,50	
72. Saat	13,15±3,18	11,80±1,88	1,63	»0,05
	24,96	0,77		
	»0 0001	»0,05		

Tablo IX: Akselerasyon sayılarının betametazon ve deksametazon gruplarında karşılaştırılması

Newman-Keuls oklu Kar ila tırma Testi	Betayı.	DexaM0
Başlan / 24. Saat	P 0.001	
Başlan / 48. Saat	P 0.001	
Ba lan / 72. Saat	P 0.05	
24. Saat / 48. Saat	P 0.05	
24. Saat / 72. Saat	P 0.001	
48. Saat / 72. Saat	P 0.001	

Tablo X: Akselerasyonun betametazon grup içi karşılaştırılması

Deselerasyon verilerinin gruplararası karşılaştırmaları tablo XI de verilmektedir. Her iki grup deselerasyon sayılarında başlangıçta anlamlı fark yoktu ($p \gg 0.05$). Takip eden günlerde de 24., 48. ve 72. saatlerde, gerek betametazon ve deksametazon grupları içinde gerekse gruplararası deselerasyon sayılarının karşılaştırılmasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p \gg 0.05$).

Deselerasyon	Betametazon Gr	Deksametazon Gr	t	
Başlangı			0,56	$\gg 0,05$
24. Saat	0,65+0,67		0,74	$\gg 0,05$
48. Saat	0,55+0,68		0,48	$\gg 0,05$
72. Saat			0,27	$\gg 0,05$
	14	3,75		
	$\gg 0,05$	$\gg 0,05$		

Tablo XI: Deselerasyon sayılarının betametazon ve deksametazon gruplarında karşılaştırılması

Fetal hareketlerin gruplararası ve grup içi karşılaştırmaları tablo XII ve XIII de verilmektedir. Her iki grupta fetal hareketlerde başlangıçta anlamlı fark yoktu ($p \gg 0.05$).

Betametazon grubunda fetal hareketler kendi içinde değerlendirildiğinde; başlangıca göre takip eden saatlerde anlamlı değişiklikler olduğu gözlemlendi ($p < 0.0001$). Başlangıca göre 24. ve 48. saatlerde fetal hareketler anlamlı olarak azalmış bulundu (sırasıyla 1300019 $p < 0.001$). Başlangıçtaki fetal hareket sayısı 72. saat ile karşılaştırıldığında, 72. saatte fetal hareketlerin başlangıca göre daha bile yükseldiği ancak farkın anlamlı olmadığı görüldü ($p > 0.05$).

24. saatteki fetal hareket sayısı, 48. ve 72. saattekilerle karşılaştırıldığında; 48. saatte 24. saate göre anlamlı olarak düşme görülmesine rağmen, 72. saatte fetal hareketlerin 24. saate göre anlamlı olarak daha arttığı görüldü (sırasıyla $p < 0.001$, $p < 0.001$). 48. saatteki fetal hareketlerin 72. saatle karşılaştırılmasında ise; 72. saatteki hareketlerin 48. saate göre anlamlı olarak arttığı görüldü (130001).

Deksametazon grubunda fetal hareketler kendi içinde değerlendirildiğinde; başlangıca göre takip eden saatlerde anlamlı değişiklikler olduğu gözlemlendi ($p < 0.05$). Başlangıca göre 24. saatte fetal hareketlerde istatistiki olarak anlamlı olmayan bir artış saptandı. Başlangıçtaki fetal hareket sayısı 48. ve 72. saat ile karşılaştırıldığında, 48. ve 72. saatlerde fetal hareketlerin başlangıca göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü (sırasıyla $p < 0.055$ $p < 0.05$). 24. saatteki fetal hareket sayısı, 48. ve 72. saattekilerle karşılaştırıldığında; hareket sayılarında anlamlı fark görülmedi ($p > 0.05$). Aynı şekilde 48. saatteki fetal hareketlerle 72. saatteki hareketler arasında anlamlı olarak fark görülmedi ($p < 0.00$).

Her iki grup birbiriyle karşılaştırıldığında; başlangıç ve 72. saatteki fetal hareketlerde iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). 24. ve 48. saatlerde ise betametazon grubunda fetal hareketlerin deksametazon grubuna göre anlamlı olarak daha azaldığı görüldü ($p < 0.01$ ve $p < 0.0001$).

Bebek Hareketleri	Betametazon Gr	Deksametazon Gr	t	
Başlan ı	17,65±4,73	16,30495	0,88	»0,05
24. Saat	13,05±4,12	16,75±4,39	-2,75	«0,01
48. Saat	11,35±3,65	17,75±5,23	-4,49	40001
72. Saat	18255,35	17,65±5,10	0,36	»0,05
	139	4 07		

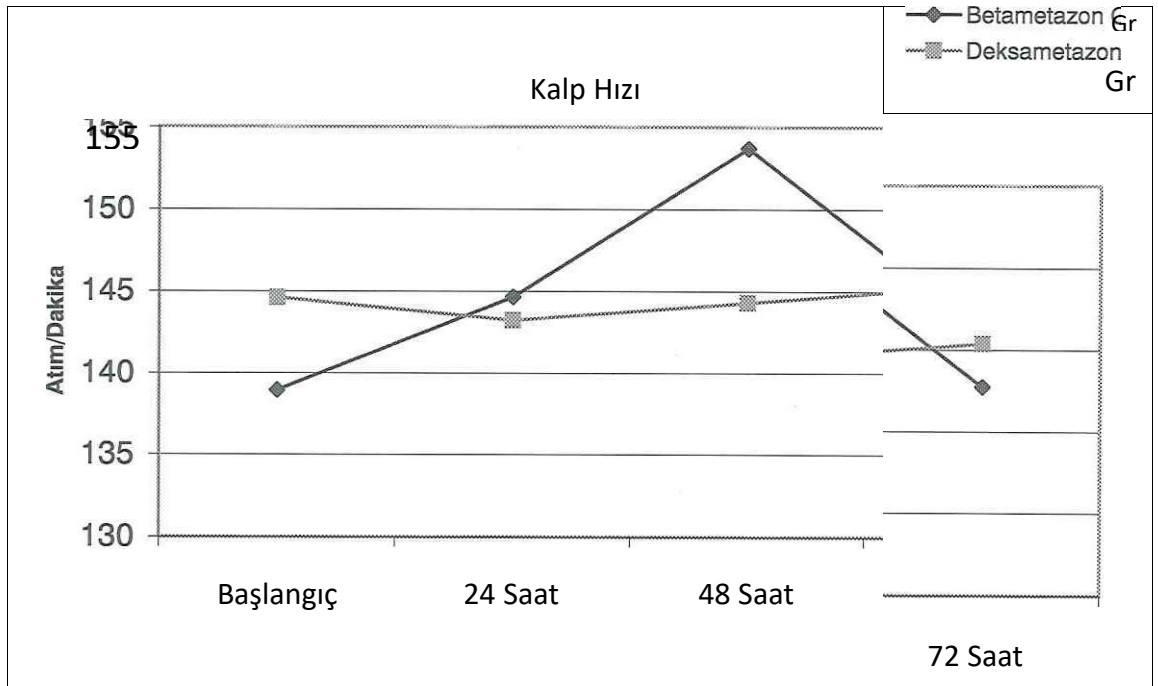
	«0,0001	«0,05		
--	---------	-------	--	--

Tablo XII: Fetal hareketlerin betametazon ve deksametazon gruplarında karşılaştırılması

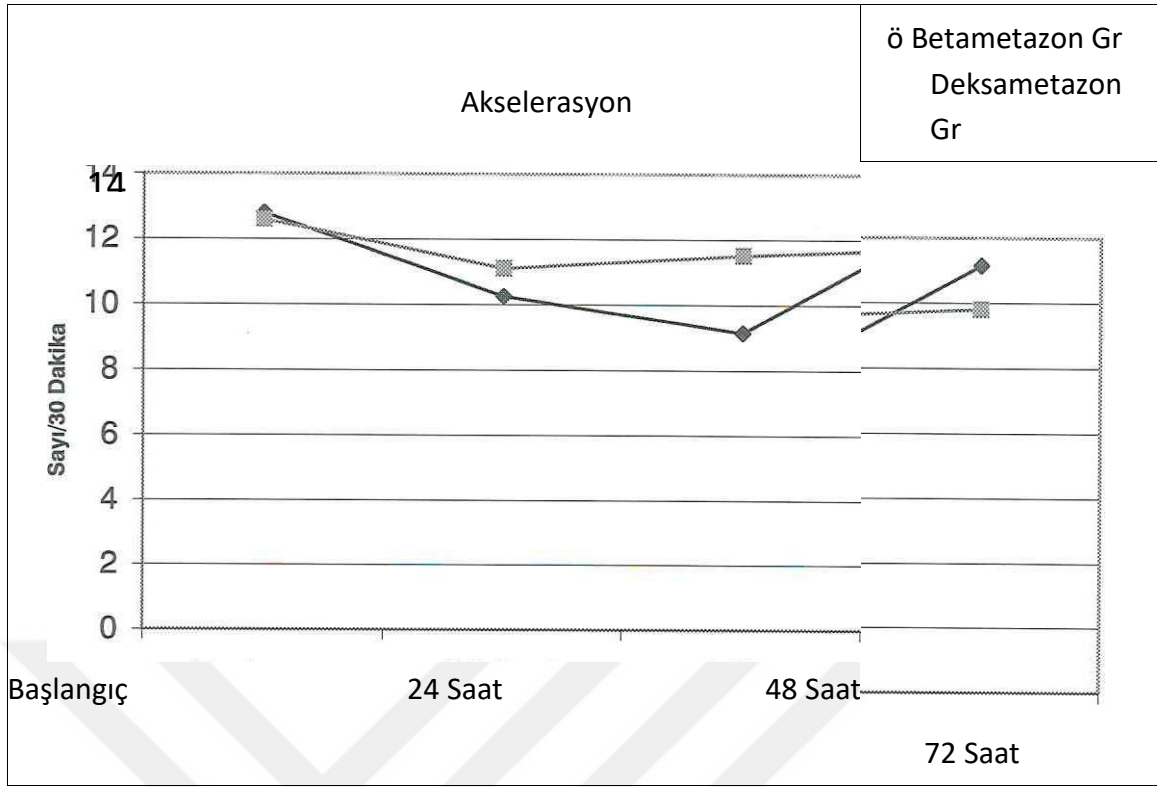
Newman-Keuls oklu Karşılaştırma Testi	BetaM.	DexaMo
Başlan / 24. Saat	P 0-001	P 0.05
Başlan / 48. Saat	P 0.001	P 0.05
Başlan / 72. Saat	P 0.05	P 0.05
24. Saat / 48. Saat	P 0.001	P 0.05
24. Saat / 72. Saat	P 0.001	P 0.05
48. Saat / 72. Saat	P 0.001	P » 0.05

Tablo XIII: Fetal hareketlerin betametazon ve deksametazon gruplarında grup içi karşılaştırılması

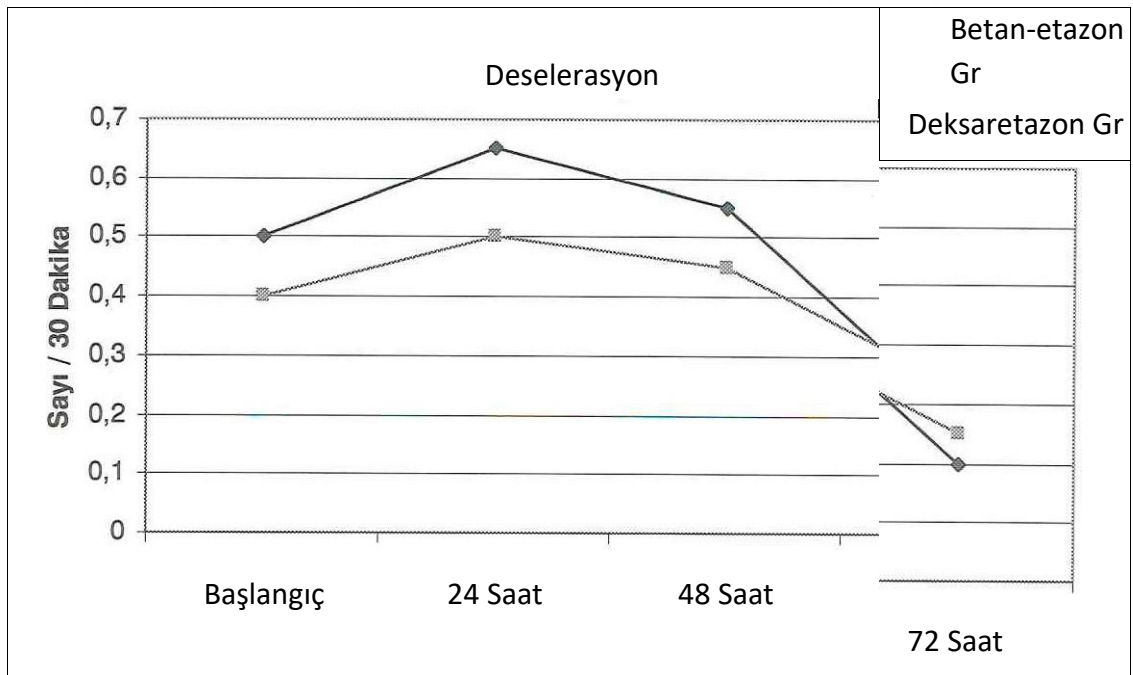
Betametazon ve deksametazon gruplarında 72 saatlik çalışma periyodu boyunca elde edilen bazal kalp hızı, akselerasyon, deselerasyon ve fetal hareketler şekil II - V deki grafiklerle karşılaştırılmıştır.



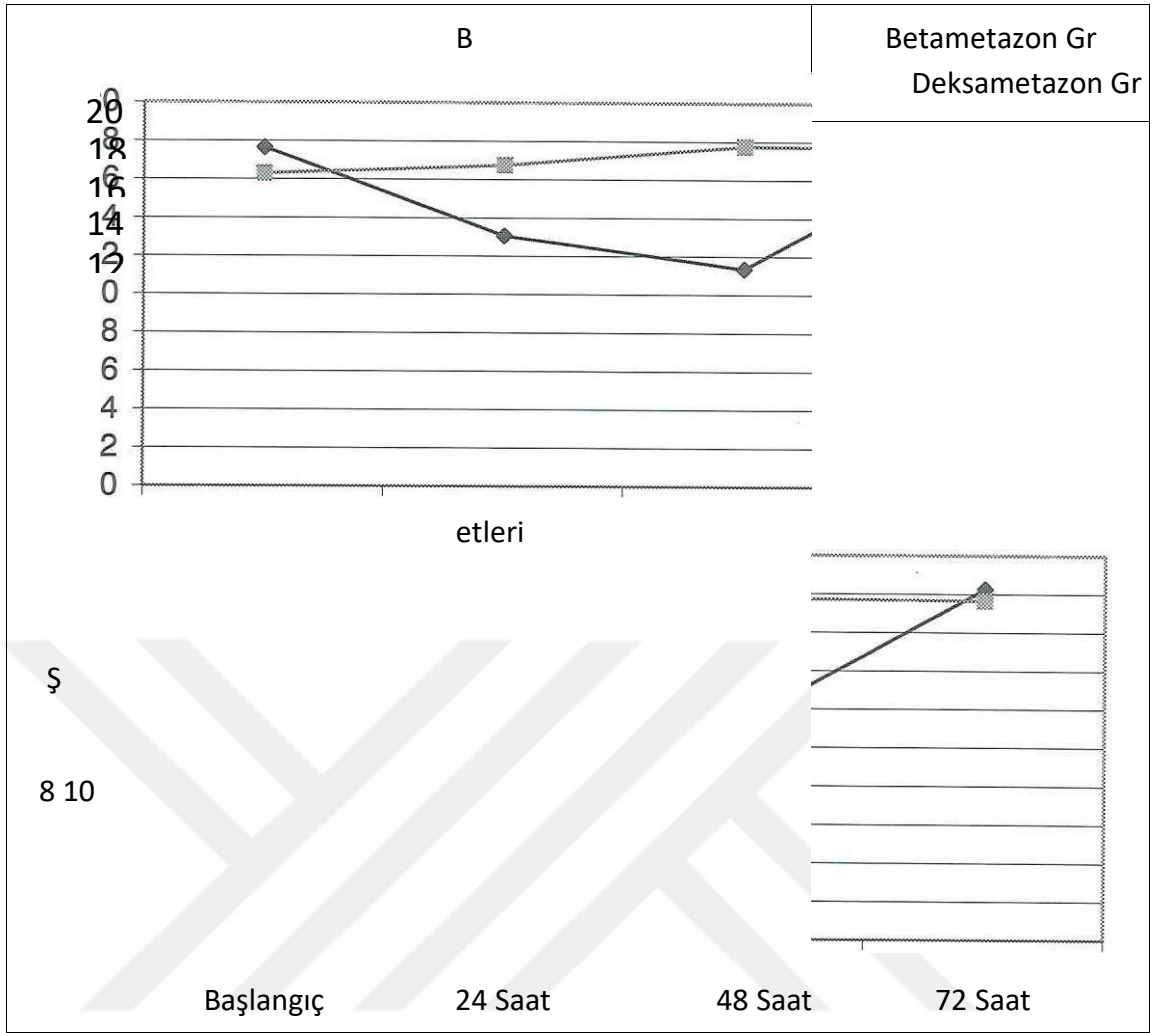
Şekil II: Bazal kalp hızında 72 saat süresince görülen değişiklikler



Şekil III: Akselerasyonlarda 72 saat süresince görülen değişiklikler



Şekil IV: Deselerasyonlarda 72 saat süresince görülen değişiklikler



Şekil V: Fetal hareketlerde 72 saat süresince görülen değişiklikler

E. TARTIŞMA

Preterm doğum insidansında önemli bir düşüş olmakla birlikte perinatal morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni olmaya devam etmektedir (1). Bununla birlikte, antenatal tedavi uygulanan ve yoğun bakım üniteleri bulunan merkezlerde morbidite ve mortaliteyi düşürmekte önemli ölçüde başarı sağlanmıştır (80). Neonatal mortalitedeki düşüş %40 lara kadar varmaktadır.

Respiratuar distress sendromu preterm yenidoğanların mortalite ve ciddi morbidite nedenlerinin başında gelmektedir (69). Bu konuda uygulanan başarılı tedavilerden birisi de tokolitik tedavi yanında veya tokolitik tedavi olmaksızın antenatal kortikosteroid uygulamalarıdır. İlk defa 1972 de kullanılmış ve RDS, PDA, IVH-19 NEC ve brokopulmoner displazi gibi neonatal patolojilerde faydalı olduğu görülmüştür (1, 81).

Akciğer maturasyonunu artırmak için kullanılan deksametazon ve betametazon yapı ve fonksiyon bakımından benzer steroidlerdir. Preterm eylem tedavisinde, akciğer matürasyonunu artırmak amacıyla, 24 — 34 gebelik haftalarında kullanılırlar. Uzun yarı ömürleri (72 saat kadar) ve biyoaktif formlarının plasentayı geçmesi sebebiyle bu amaç için ideal kortikosteroidlerdir.

Akciğer matürasyonu için kullanılan betametazon ve deksametazonun intrapartum dönemde önemli yan etkilerinin olmadığı gösterilmiştir (74). Bunun yanında bu ilaçların intrauterin dönemde fetus üzerindeki yan etkileri konusunda çok fazla çalışma yapılmamıştır.

1994 yılında ilk kez Dawes ve arkadaşları deksametazonun fetal kalp hızı üzerine etkilerini araştırmak üzere bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışma sonucunda fetal kalp hızında artmaya neden olduğunu bulmuşlardır. Aynı zamanda deksametazonun kısa dönem varyabilitede küçük fakat anlamlı bir atmaya neden olduğunu bulmuşlardır (82).

1995 yılında Derks ve arkadaşları yüksek riskli gebelerde, betametazon kullanılmasıyla uzun dönem varyabilite ve kısa dönem varyabilitenin azaldığını göstermişlerdir (83).

1997 yılında Mulder ve arkadaşları betametazon ve deksametazonun bazal kalp hızına, fetal harekete, akselerasyon, deselerasyon, fetal solunum ve fetal kalp hızındaki

uzun dönem ve kısa dönem varyabilitesine olan etkilerinin araştırıldığı prospektif randomize bir çalışma yaptılar. Preterm doğum riski olan 60 gebede yapılan bu çalışmada 24 saat ara ile 2 doz 12 mg betametazon verilen hastalarda, son ilaç dozundan sonraki 2. günde fetal vücut hareketlerinin %48.85 fetal solunum hareketlerinin ise %85 oranında azaldığını bulmuşlardır. Bazal kalp hızında anlamlı fark bulmazken, kalp hızı varyasyonlarının (uzun dönem ve kısa dönem varyabilite) 2. ve 3. günlerde anlamlı olarak azaldığını gözlemişlerdir. 12 saat ara ile 2 doz 12 mg deksametazon verilen hastalarda ise, son ilaç dozunu takip eden 1. günde fetal vücut hareketlerinin %26.4 bazal fetal kalp hızının %3.1 oranında azaldığını gözlemişlerdir (78). Gerek betametazon gerekse deksametazon alan hastalarda 4. günde tüm parametrelerin bazal değerlere geri döndüğünü gözlemişlerdir.

1998 de Senat ve arkadaşları preterm doğum riski olan toplam 80 gebede betametazon ve deksametazonun fetal kalp hızı üzerine etkilerini araştırmak amacıyla bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada betametazon uygulananlarda ilacın son dozundan sonraki 24-48 saat arasında yapılan NST lerde kalp hızında, akselerasyon sayısında 7 günlük çalışma sürecinde artma saptamışlardır. Deksametazon uygulananlarda ise akselerasyon sayısında değişme gözlememişlerdir. Senat ve arkadaşlarının çalışmasında betametazon grubunda bazal kalp hızında 7 gün boyunca minimal artma olduğu, deksametazon grubunda ise minimal azalma olduğu gösterilmiştir (84),

Bizim çalışmamızda bazal kalp hızında betametazon grubunda uygulamayı takip eden günlerde istatistiksel olarak anlamlı bir artış görüldü ($p=0.0001$). Deksametazon grubunda ise bazal kalp hızında herhangi bir değişiklik gözlenmedi. Betametazon grubunda başlangıca göre 24,saatte %4 lük, 48. saatte %10.5 lik istatistiksel anlamlı artışlar görüldü. 72. saatte ise kalp hızının 48. saate göre istatistiki anlamlı olarak düşerek, bazal değerlere yaklaştığı görüldü. Ancak 72.safte kalp hızı başlangıca göre halen istatistiki anlamlı daha yüksekti. Şekil II deki grafikte belirtildiği gibi betametazon grubunda kalp hızındaki artış 48. saatte maksimum seviyeye ulaşmış, takiben bazal değerlere doğru azalmaya başlamıştır. Bu sonuç gebelerin 72. saatten daha uzun takibinin mümkün olmasıyla kalp hızı değerlerinin betametazon grubunda tamamen bazal değerlere döneceğini düşündürmektedir. Deksametazon grubunda ise çalışma periyodu süresince bazal kalp hızında istatistiki olarak anlamlı değişiklik saptanmadı ($p>0.05$). Mulder ve arkadaşlarının çalışmasında bazal kalp hızında betametazon verilenlerde değişiklik olmazken, deksametazon verilenlerde 963.1 oranında azalma görüldüğü bildirilmiştir (78). Senat ve arkadaşlarının çalışmasında ise betametazon grubunda bazal kalp hızında 7 gün boyunca minimal artma olduğu tespit edilmiş, deksametazon grubunda ise minimal azalma olduğu gösterilmiştir (84).

Çalışmamızda betametazon grubu akselerasyon verileri kendi içinde değerlendirildiğinde; başlangıca göre takip eden saatlerde anlamlı değişiklikler olduğu gözlenirken (p00001), deksametazon grubunda anlamlı değişiklik saptanmadı. Betametazon grubunda başlangıca göre 24. saatte 9621 , 48.saatte %29 oranında istatistiki anlamlı azalma kaydedildi. Akselerasyonlardaki azalma 48. saatte daha belirgin idi. 72. saate gelindiğinde ise akselerasyonların tekrar bazal değerlere yükseldiği ve başlangıç değerleri ile istatistiki anlamlı fark olmadığı görüldü (Şekil III). Senat ve arkadaşlarının çalışmasında betametazon grubunda akselerasyon sayısının 7 gün boyunca adtığı ve deksametazon grubunda ise değişiklik olmadığı bildirilmiştir (84).

Gerek betametazon gerekse deksametazon uygulanan grupta deselerasyon sayılarında çalışma periyodu boyunca anlamlı değişiklik görülmedi.

Çalışmamızda fetal vücut hareketlerinin hem betametazon hem de deksametazon grubunda anlamlı olarak değiştiği görülmüştür. Betametazon grubunda istatistiki olarak belirgin bir azalma görülürken, deksametazon uygulanan grupta sınırdan anlamlılık derecesinde bir artış kaydedildi. Betametazon grubunda başlangıca göre 24. saatte %26, 48. saatte ise %36 oranında fetal vücut hareketlerinde azalma görüldü. Bu azalmanın 72. saate gelindiğinde tekrar bazal değerlere döndüğü görüldü. Mulder ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da, bizim çalışmamızla benzer şekilde betametazon verilen grupta 2. günde %48.8 oranında azalma tespit etmişlerdir. 4. güne gelindiğinde ise benzer şekilde fetal vücut hareketlerinin bazal değerlere döndüğünü gözlemişlerdir (78).

Fetal vücut hareketleri deksametazon verilen grupta incelendiğinde ise; 48. saatte maksimum seviyesine ulaşan bir artış kaydedildi. 72. saate gelindiğinde bu artışın azalarak bazal değerlere doğru inmekte olduğu görüldü.

Çalışmamızdaki tüm parametreler birarada değerlendirildiğinde deksametazon grubunda sadece bebek hareketlerinde sınırdan anlamlı artış görülmesine rağmen betametazon grubunda bazal kalp hızı, akselerasyon ve fetal vücut hareketlerinde 48. saatte maksimum seviyeye ulaşan değişiklikler görüldü. Ancak tüm bu değişikliklerin 72. saatte tekrar bazal değerlere döndüğü veya dönmeye başladığı görüldü (Şekil II-V). Muider ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da fetal vücut hareketleri ve fetal solunum hareketlerinde 2. günde belirgin azalma bildirilmiştir.

Çalışmamızda elde edilen veriler betametazonun, fetal iyilik halini belirlemede kullanılan; fetal hareket ve NST ye geçici bir baskılayıcı etkisinin olduğunu göstermektedir. Bu geçici etki 48. saatte maksimum düzeye ulaşmaktadır. Deksametazon grubunda ise bu şekilde baskılayıcı bir etki görülmemiştir. Betametazon ve deksametazonun fetüsdeki etkilerinin bu şekilde farklı çıkması, betametazonun deksametazona göre glukokortikoid

reseptörlere karşı daha yüksek afiniteye ve daha uzun plazma yarılanma ömrüne sahip olmasıyla açıklanabilir (78).

Glukokortikoidlerin fetal vücut hareketleri ve kalp hızında meydana getirdiği değişiklikleri, direkt olarak fetal beyne olan etkilerinden kaynaklandığına inanılmaktadır. Fetal beyinde pek çok noktada glukokortikoid reseptörler gösterilmiştir (85, 86). Bu reseptörlerin beyinde bulunduğu yerlerden; locus coeruleus ve raphe nucleus'un yenidoğanda ve 3.trimestir fetüsünde motor aktiviteyi düzenleyici etkisi olduğuna inanılmaktadır (87). Glukokortikoid reseptörlerin gösterildiği solitary tract nucleus'un ise solunum aktivitesini düzenlediği bilinmektedir (88).

Betametazon tedavisinden sonra fetal kalp hızı varyasyonlarında, vücut hareketlerinde azalma gözlenmesi hipoksi belirtileri anlamına gelebilir. Ancak değişik fetal kan damarlarında yapılan doppler çalışmaları sonucunda, özellikle beyin damarlarında olmak üzere, kan damarlarında pulsatile indekslerinde değişme saptanmamıştır (78). Ayrıca, gerek bizim çalışmamızda gerekse literatürde daha önce bildirilen çalışmalarda, fetal hipoksinin önemli bir belirteci olan deselerasyonlarda, artış gözlenmemiştir.

Betametazonun fetal bazal kalp hızı paterni ve fetal hareketlerde deksametazona göre daha belirgin etkiler oluşturmaması ve bunun sonucunda fetal sağlığın değerlendirilmesinde güçlük çıkartabileceği nedeniyle deksametazonun tercih edilmesi gerektiği düşünülebilir. Fakat bununla birlikte betametazonun bu yan etkileri yanında deksametazona göre üstün olan faydalı etkilerinin olduğu da unutulmamalıdır.

Betametazonun yarılanma ömrü uzundur, klirensi yavaş, dağılım hacmi geniştir. Sadece betametazon neonatal mortaliteyi azaltmaktadır. Betametazon deksametazona oranla kistik periventriküler lökömalazi gelişimini %50 oranında önlemektedir. Betametazon deksametazondan daha az enjeksiyon gerektirmektedir. Bütün bu nedenlerden dolayı Nil-12000 konsensusunda antenatal akciğer matürasyonu için glukokortikoidlerden betametazonun tercih edilmesi önerilmektedir (Betametazon; 2 x 12 mg 24 saat ara ile i.m).

Tüm yapılan çalışmaların sonucunda betametazon ve deksametazon fetal iyilik halini belirlemede kullanılan testlerde geçici değişikliklere neden olmaktadır. Fakat bu geçici değişikliklerin geriye dönüşümlü olduğu unutulmamalıdır. Bu geçici değişikliklerin bilinmesi fetal distress nedeniyle erken yapılacak müdahalelerde önemlidir. Betametazon ve deksametazon fetal akciğer matürasyonunu artırmak için güvenle kullanılacak ilaçlardır.

F. SONUÇLAR

- 1) Betametazon ve deksametazon preterm doğuma bağlı neonatal komplikasyonlardan korumak için oldukça etkilidirler (Respiratuar distress sendromu).
- 2) Bazal kalp hızında; betametazon grubunda tedaviden sonra anlamlı bir artış gözlenirken ($p<0,0001$), deksametazon grubunda ise bazal kalp hızında herhangi bir değişiklik gözlenmedi.
- 3) Akselerasyon sayısında; betametazon grubunda tedavi sonrası anlamlı bir artış gözlenirken ($p<0,0001$), deksametazon grubunda anlamlı değişiklik gözlenmedi.
- 4) Fetal hareketlerde hem betametazon hemde deksametazon grubunda anlamlı değişiklikler gözlemlendi. Betametazon grubunda istatistiksel olarak belirgin bir azalma görülürken, deksametazon grubunda sınırda anlamlılık derecesinde bir artış gözlemlendi.
- 5) Deselerasyon sayısında, gerek betametazon gerekse deksametazon uygulanan gruplarda çalışma periyodu boyunca anlamlı değişiklik görülmedi.
- 6) Çalışmadaki tüm parametreler 24. ve 48. saatlerde değişiklik gösterebilirler; çalışmaların çoğunda olduğu gibi çalışma süresinin sonlarına doğru eski değerlerine dönmeye başlamakta ve eski değerlerine dönmektedirler.
- 7) Antenatal kortikosteroid uygulaması (özellikle betametazon), fetal iyilik halini belirlemede kullanılan fetal hareket ve NST'de geçici bir baskılamaya neden olmaktadır. Bu geçici değişikliklerin fetal distress'e neden olmadıkları bilinmeli ve erken yapılacak müdahalelerde unutulmamalıdır.

- 8) Gerek deksametazon gerekse betametazon preterm eylem tedavisinde akciğer matürasyonunu artırmak amacıyla güvenle kullanılabilecek ilaçlardır.



G. KAYNAKLAR

- 1 . Creasy RK. Preterm Labor and Delivery. Creasy RK, Resnik R (eds): Maternal Fetal Medicine 3rd ed. W.B.Saunders Company, Philadelphia, 1994; 449-520.
2. Antenatal Fetal Assesment. Devoe I-D. Clinics in Perinatology. W.B. Saunders, 1994.
3. Simpson K, Lynch S. Cost savings from the use of antenatal steroids to prevent PADS and related conditions in premature infants. Am J Obstet Gynecol, 1995; 1:173.
4. Liggins GC. Premature delivery of fetal lambs infused with glucocorticoids. J Endocrinol, 1969; 45:515-23.
5. Crowley P. Antenatal corticosteroid therapy: A meta analysis of the randomized trials, 1972-1994. Am J Obstet Gynecol, 1994; 173:322-23.
6. NIH Consensus Conference. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. JAMA, 1995;273(5):4
7. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ. Intrapartum Assesment. Williams Obstetrics. 21. ed. McGraw-Hill Company, International edition, 2001; 331360.
8. Beksaç MS, Demir N, Koç A. Maternal Fetal TIP ve Perinatoloji 2001; 11491 155.
9. Herron MA, Katz M, Creasy R. Evaluation of a preterm birth prevention program: Preliminary report . Obstet Gynecol, 1982; 59:452-459.
- 10.lams JD, Paraskos J, Landon MB, Teteris JN, et al. Cervical sonography in preterm labor. Obstet Gynecol, 1994; 84: 80-91.
- 11.Meis PS, Michielutte R, Peters TS, Wells 1-1B, Sands E, et al. Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales, 2. indicated and spontaneous preterm birth. Am J Obstet Gynecol, 1995; 173: 597-607.

12. Lettieri L, Yintzileos RN, Rodis SF, Albini SM, et al. Does 'Idiopathic' preterm labor resulting in preterm birth exist? *Am J Obstet Gynecol*, 1993; 168:1480-1493.
13. Fedrick J, Anderson ABM. Factors associated with spontaneous preterm birth. *Br J Obstet Gynecol*, 1976; 83:342.
14. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ. Preterm Birth. *Williams Obstetrics*. 21. ed. McGraw-Hill Company, International edition, 2001; 689-720.
15. Shiono PH, Klebanoff MA, Rhoads GG. Smoking and drinking during pregnancy. *J Am Med Assoc*, 1986; 255:82.
16. Carr-Hill RA, Hall MH. The repetition of spontaneous preterm labour. *Br J Obstet Gynecol*, 1985; 92:921-928.
17. Lipshitz J, Schneider JM. Inhibition of labor. *Sciarra's Gynecology and Obstetrics*. Philadelphia, Harper and Row Publishers, 1987; Vol 3, Chapter 87:1-17.
18. American College of Obstetricians and Gynecologists. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. Committee Opinion No:147, 1994.
19. Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, Krohn MA, Gibbs RS, et al. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth weight infant. *N Engl J Med*, 1995; 333:1737-1744.
20. Iams JD. Preterm birth. In Gabbe JG, Niebly JR, Simpson JL (eds). *Obstetrics. Normal & problem pregnancies*. New York, Churchill Livingstone Inc. 3rd ed. 1996; 743-820.
21. Creasy RK, Gummer BA, Liggins GC. System for predicting spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol*, 1980; 55:692-5.
22. Keirse M.J.N.C. An evaluation of formal risk scoring for preterm birth. *Am J Perinatol*, 1982; 6:226.
23. Mercer BM, Goldenberg RL, Das A, Moawad AH, Iams JD, et al. The preterm prediction study: A clinical risk assessment system. *Am J Obstet Gynecol*, 1996; 174:1885-1898.

24. Gary M. Joffe, et al. Diagnosis of the cervical change in pregnancy by means transvaginal ultrasonography. Am J Obstet Gynecol, 1992; 168:896.
25. Parikh MN, Mehta AC, Internal cervical os during the second half of pregnancy. J Obstet Gynecol, 1992; 68:818,
26. Wood C Bannerman R.H. Booth R.J. et al. The prediction of premature labour by observation of the cervix and external tocography. Am J. Obstet Gynecol , 1965; 91:396.
27. Stubbs TM, Van Dorsten P, Miller MC. The preterm cervix and preterm labor: Relative risks, predictive values and change over time. Am J Obstet Gynecol, 1986; 155:829-833.
28. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PS, Mercer BM, et al. The length of the cervix and risk of premature delivery. N Engl J Med, 1996; 334:567-573.
29. Bell R. The prediction of preterm labour by recording spontaneous antenatal uterine activity. Br J Obstet Gynecol, 1983; 90:884.
30. Rhoads GG, Mc Nellis DC and Kessel SS. Home monitoring of uterine contractility. Am J. Obstet Gynecol, 1991; 165:2.
31. Charles JL, Andrew ES, et al. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. N Engl J Med, 1991 ; 325:669.
32. Şener T. Preterm Eylem ve Doğum. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Güneş Kitabevi, Ankara, 1996; 1465-1480.
33. Petraglia FG, et al. Corticotropin releasing factor and parturition: plasma and amniotic fluid levels and placental binding sites. Obstet Gynecol, 1990; 75:784.
34. Warren WB, Patricks SL and Goland RS. Elevated maternal plasma corticotropin releasing hormone levels in pregnancies complicated by preterm labor. Am J Obstet Gynecol, 1992; 166:1198.
35. Kurki T, Laatikainen TS, Lappalainen K, et al. Maternal plasma corticotropin releasing hormone elevated in preterm labour but affected by indomethacin or nylidrin. Br J Obstet Gynecol, 1991 ; 98:685.

36. Romero R, Brody DT, Oyarzum E, et al. Infection and labor: A signal for the onset of parturition. *Am J Obstet Gynecol*, 1989; 160:1117.
37. David RB, Joseph ME and Jean Claude Veille. Fetal fibronectin, interleukin-6 and C-reactive protein are useful in establishing prognostic subcategories of idiopathic preterm labor. *Am J Obstet Gynecol*, 1995; 173:1258.
38. O'Brien JM, Peeler GH, Pitts DW, et al. Cervicovaginal prolactin: A marker for spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*, 1994; 171 : 1107.
39. Hanssens MCAJA, Selby C, Symonds EM. Sex steroid hormone concentrations in preterm labor and the outcome of treatment with ritodrine. *Br J Obstet Gynecol*, 1982; 92:698.
40. Blocks BSB, Liggins GC, Creasy RK. Preterm delivery is not predicted by serial plasma estradiol or progesterone concentration measurements. *Am J Obstet Gynecol*, 1984; 150:716.
41. Darne J, McGarrigle HI-I, Lachelin GC. Increased saliva oestriol to progesterone ratio before preterm delivery: A possible predictor for preterm labor. *Br Med J*, 1987; 294:270.
42. Helfgott AW, Willis DC, Blanco JD. Is hydration and sedation beneficial in the treatment of threatened preterm labor? A preliminary report. *J Matern Fetal Med*, 1994; 3:37.
43. Gravett MG, Hummel D, Eschenbach DA. Preterm labor associated with subclinical amniotic fluid infection and with bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol*, 1986; 67:229.
44. Papiernik E, Bouyer J, Collin D, et al. Precocious cervical ripening and preterm labor. *Obstet Gynecol*, 1986; 67:238.
45. Preston GC, Mullins L. Prevention of preterm labor and premature rupture of the membranes. *Clin Obstet Gynecol*, 1986; 29: 835.
46. Gravett MG, Hummel D, Eschenbach DA. Preterm labor associated with subclinical amniotic fluid infection and with bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol*, 1986; 67:229.

47. NethAon ER, Dinsmor MJ, Gibbs RS. A randomized, blinded placebocontrolled trial of antibiotics in idiopathic preterm labor. *Obstet Gynecol*, 1989; 74:562.
48. Brustman L, Raptoulis M, Lancer O, et al. Changes in the pattern of uterine contractility in relationship to coitus during pregnancies at low and high risk for preterm labor. *Obstet Gynecol*, 1989; 73:166.
49. Lazer P, Gueguens S, Dreyfus J, et al. Multicentered controlled trial of cervical cerclage in woman at high risk of spontaneous preterm delivery. *Br J Obstet Gynecol* 1984; 91:731.
50. Caritis SN, Edelstone DI, Mueller-Heubach E. Pharmacologic inhibition of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol*, 1979; 133:557.
51. Spisso KR, Harbert GM, et al. The use of magnesium sulfate as the primary tocolytic agent to prevent premature delivery. *Am J Obstet Gynecol*, 1982; 142:840.
52. Elliot JP. Magnesium sulfate as a tocolytic agent. *Am J Obstet Gynecol*, 1983; 147:277.
53. Robert JM. Current understanding of pharmacologic mechanism of the prevention of preterm birth. *Clin Obstet J Gynecol*, 1984; 27:592.
54. Ingemarsson I. Effect of terbutaline on premature labor. A double-blind placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol*, 1976; 125:920.
55. Caritis SN. Treatment of preterm Labour: A review of the therapeutic options. *Drug*, 1983;26:
56. Robert JM. Current understanding of pharmacologic mechanism of the prevention of preterm birth. *Clin Obstet J Gynecol*, 1984; 27:592.
57. Hollander DI, Nagey DA, Pupkin MJ. Magnesium sulfate and ritodrine hydrochloride: A randomized comparison. *Am J Obstet Gynecol*, 1987; 156:631.
58. Ulmsten U. Treatment of normotensive and hypertensive patients with preterm labor using oral nifedipine, a calcium antagonist. *Arch Gynecol*, 1984; 236:69.

59. Wellby DE. The use of a calcium antagonist (nifedipine) to suppress preterm labour. *Br J Obstet Gynecol*, 1986; 93:933.
60. Goodwin TM, Paul R, Silver H, et al. The effect of the oxytocin antagonist atosiban on preterm uterine activity in the human. *Am J Obstet Gynecol*, 1994; 170:474.
61. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ. Techniques used to assess fetal health. *Williams Obstetrics*. 21. ed. McGraw-Hill Company, International edition, 2001; 1093-1140.
62. Keegan KA, Paul RH. Antepartum Fetal Heart Rate Testing IV. The Nonstress Test as a Primary Approach. *Am J Obstet Gynecol*, 1980; 136:75.
63. Schiffrin BS. The rationale for antepartum fetal heart rate monitoring. *J Reprod Med*, 1979; 23:213.
64. DeVoe L, Kenzie J, Searte N. Clinical sequelae of the extended nonstress test. *Am J Obstet Gynecol*, 1986; 67:566.
65. Depp R. Fetal durumun klinik değerlendirilmesi. *Danforth's Obstetrics and Gynecology*. 6 th ed. Philadelphia, J.B. Lippincott Co, 1990; 367-392.
66. Cabaniss ML. Fetal monitoring. J.B. Lippincott company Philadelphia USA, 1993.
67. Ball RH, Parer JT. The physiological mechanism of variable deceleration. *Am J Obstet Gynecol*, 1992; 199:1683.
68. Keirse MJNC. New perspectives for the effective treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol*, 1995; 173:618.
69. Anyaegbunam WI, Adetona AB. Use of antenatal corticosteroids for fetal maturation in preterm infants. *Am Fam Physician*, 1997; 56:1093.

70. Froh DK, Ballard PL. Fetal lung maturation. In Thorburn GD, Harding R (eds). Textbook of Fetal Physiology. Oxford University Press, 1994;168.
71. Hawgood S. Surfactant: composition, structure and metabolism. In Crystal JB, West JB, Weibel ER, Barnes PJ (eds). The Lung: Scientific Foundations, Philadelphia: Lippincott-Raven. 2nd ed, 1997; 557.
72. Ballard PL, Ballard PA. Scientific basis and therapeutic regimes for use of antenatal glucocorticoids. Am J Obstet Gynecol, 1995; 173:254-62.
73. Kream J, Mulay S, Fukushima DK, Soloma S. Determination of plasma dexamethasone in the mother and the newborn after administration of the hormone in clinical trial. J Clin Endocrinol Metab, 1983; 56:127.
74. Cosmi EV, Anceschi MM, Piazze JG, Marinoni E. Prevention of fetal and neonatal lung immaturity. Textbook of Perinatal Medicine. 1st ed. Carnforth, The Parthenon Publishing Group, 1998; 1382-1392.
75. Ballard PL. Hormones and lung maturation. In: Monographs on Endocrinology, Vol 28. Berlin, Springer-Verlag, 1986;1-345.
76. Jobe AH, Mitchell BR, Gunkel JH. Beneficial effects of the combined use of prenatal corticosteroids and postnatal surfactant on preterm infants. Am J Obstet Gynecol, 1993; 168:508.
77. NIH Consensus Development Conference Statement: Effects of corticosteroids on fetal maturation on perinatal outcomes. February 28-March 2, 1994.
78. Mulder EJM, Derks JB, Visser Gerard HA. Antenatal corticosteroid therapy and fetal behaviour: a randomised study of the effects of bethamethasone and dexamethasone. Br J Obstet Gynaecol, 1997; 104:1239.
79. Bradley BS, Kumar SP, Mehta PN, Ezhuthactan S. Neonatal Cushingoid syndrome resulting from serial courses of antenatal betamethasone. Obstet Gynecol, 1994; 83:69.

80. Crowley P. Update on the antenatal steroid meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 1995; 173:322.
81. Bocking AD. Preterm labor: Recent advances in understanding of pathophysiology, diagnosis and management. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 1998; 10:151.
82. Dawes GS, Serra — Serra V, Moulden M. Dexamethasone and fetal heart rate variation. *Br J Obstet Gynecol*, 1994; 101:675.
83. Derks dB, Mulder EJH, Wisser GHA The effects of maternal betametazon administration on fetus. *Br J Obstet Gynaecol*, 1995; 102:40.
84. Senat VM, Minoui S, Multon O, et al. Effect of dexamethasone and bethamethasone on fetal heart rate variability in preterm labour: a randomised study. *Br J Obstet Gynaecol*, 1998; 105:749.
85. De Kloet ER, Reul JMHM, Sutanto W. Corticosteroids and brain. *J Steroid Biochem Mol Bio'*, 1990; 37:387.
86. Mc Donald TJ, Myers DA, Nathanielz PW. Distribution of the type II glukokortikoid receptor in selected areas of the brain of fetal sheep at 120 days of gestation. *J Physiol*, 1993; 459:33.
87. Jacobs BL. Overview of the activity of brain monoaminergic neurons across the sleep-wake cycle. *Sleep: Neurotransmitters and Neuromodulators*. New York, Raven Press, 1985, 1-14.
88. Long S, Duffin J. The neuronal determinants of respiratory rythm. *Prog Neurobiol*, 1986; 27:101-182.