



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, BAKIRKÖY DR SADİ
KONUK SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**ANTENATAL STEROİD UYGULAMALARININ 23-34
GESTASYONEL HAFTALIK PRETERMLERDE SERUM KREATİNİN
DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

Dr.Elif Bato

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2018



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, BAKIRKÖY DR SADI
KONUK SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**

**ANTENATAL STEROİD UYGULAMALARININ 23-34
GESTASYONEL HAFTALIK PRETERMLERDE SERUM KREATİNİN
DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

Dr.Elif Bato

Tez Danışmanları : Doç.Dr.Özgöl Salihoğlu

Doç.Dr.Sebahat Tölpar

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2018

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
KISALTMALAR.....	v
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. ANTENATAL STEROİD UYGULAMALARI.....	3
2.1.1. Glukokortikoidlerin Akciğer Üzerindeki Fizyolojik Etkileri	3
2.1.2. Fetal Akciğer Maturasyonunda Etkili Diğer Hormonlar	5
2.1.3. Antenatal Glukokortikoid Tedavisinin Etkinliğine İlişkin Klinik Kanıtlar	7
2.1.4.1994 NIH Konferansı Önerileri	8
2.1.5. Betametazon ve Deksametazon	9
2.1.6.Önerilen Dozlar ve Kür Şeması	10
2.1.7.Perivabilite ve Antenatal Steroid Uygulamaları	10
2.1.8. Geç Preterm Bebeklerde ANS Uygulamaları	11
2.1.9.Tekrarlayan Kürler.....	11
2.1.10. Glukokortikoid Uygulamalarının Optimizasyonu	12
2.1.11. Antenatal Steroidler ve Yaşamın İlerki Yıllarında Klinik Sonuçlar	13
2.1.12. Kortikosteroidlerin Diğer Dokulardaki Etkileri.....	13
2.1.13.Nefroenez.....	16
2.1.14.Preterm Doğumun Böbrek Morfolojisi ve Fizyolojisi Üzerine Etkileri	18
2.1.15.Prematurelerde Serum Kreatinini	21
MATERYAL VE METOD.....	24
BULGULAR.....	27
TARTIŞMA	42
SONUÇLAR.....	46

TEŞEKKÜR

Hekimlik mesleğinin bu çok özemli ve zorlu aşaması olan uzmanlık eğitimimin sonuna gelmekten mutluluk duymaktayım.

Bu süreçte edindiğim her türlü bilgi, beceri ve deneyimde çok büyük katkıları olan ve başarılı bir hekim olma yolunda ilerlememde tecrube ve birikimlerini benden esirgemeyen Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'ndeki başta Klinik Eğitim Sorumlusu Sayın Doç. Dr. Sadık Sami Hatipoğlu olmak üzere tüm hocalarıma, bu çalışmanın ortaya çıkmasında hem akademik birikimleri, hem de yüksek motivasyon güçleri ve hoşgöruları ile her zaman bana destek olan çok değerli tez danışmanlarım Doç.Dr Özgül Salihoğlu ve Doç Dr. Sebahat Tülpar'a, hayatım boyunca attığım tüm zorlu adımlarda koşulsuz sevgileri, rehberlikleri ve fedakarlıklarıyla her zaman arkamda olan aileme, hayatımın bu zorlu sürecinde vefa, anlayış ve neşelerini benden eksik etmeyen arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Elif BATO

KISALTMALAR

ACOG	: American Collage of Obstetricians and Gynecologists
ANS	: Antenatal Steroid
ACTH	: Adrenocorticotropic Hormone (Adrenokortikotrofik Hormon)
AVP	: Arjinin Vazopressin
BPD	: Bronkopulmoner Displazi
CRH	: Corticotropin Releasing Hormone
FGF-7	: Fibroblast Growth Factor-7
FGF-8	: Fibroblast Growth Factor-8
GDNF	: Glial Cell Derived Neurotrophic Factor
GFH	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GH	: Gestasyonel Hafta
İVH	: İntaventriküler Hemoraji
İUGG	: İntrauterin Gelişme Geriliği
NEK	: Nekrotizan Enterokolit
NIH	: National Institute of Health
PGE2	: Prostaglandin E2
RDS	: Respiratuar Distress Sendromu
TGF-β	: Transforming Growth Factor-β
TNF-α	: Tumor Necrosis Factor-α
TRH	: Thyrotropin Releasing Hormone (Tirotrofin Salgılatıcı Hormon)
ÜT	: Üreterik Tomurcuk
VEGFR-1	: Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-1
WT-1	: Wilms Tumor-1

TABLO LİSTESİ

Tablo 1 Hayvan ve Kùltür Modellerinde Fetal Akciğer Maturasyonunu Etkileyen Hormonlar

Tablo 2 Glukokortikoidlerin diğler dokulardaki etkileri

Tablo 1 Kür gruplarında demografik ve klinik özelliklerin dağılımı-1

Tablo 2 Kür gruplarında demografik ve klinik özelliklerin dağılımı-2

Tablo 3 Yarım, eksik ve tam kür ANS alan hastalarda serum kreatinin düzeyleri

Tablo 4 Gruplar Arasında Serum Kreatinin Düzeylerinin Zamana Bağlı Değişimi

Tablo 5 Orta, ileri ve aşırı prematüre gruplarında 1.,7. ve 28.gün serum kreatinin düzeyleri

Tablo 6 Prematüre alt gruplarında 1.,7. ve 28. Günlerdeki serum kreatinin düzeyleri

Tablo 7 Tam kür ANS alan ve almayan olguların kreatinin düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 8 Tam kür ANS alan ve almayan olguların serum kreatinin düzeyi değişimlerinin karşılaştırılması

Tablo 11 Orta, ileri ve aşırı prematüre alt gruplarında tam ve eksik ANS kürü alan olgularının dağılımı

Tablo 9 Orta prematüre alt grubunda tam kür ANS alan ve almayan hastaların serum kreatinin düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 10 Orta prematüre alt grubunda tam kür ANS alan ve almayan hastaların serum kreatinin düzeylerindeki zamana bağlı değişimlerin karşılaştırılması

Tablo 11 İleri prematüre alt grubunda tam kür ANS alan ve almayan hastaların serum kreatinin düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 12 İleri prematüre alt grubunda tam kür ANS alan ve almayan hastaların serum kreatinin düzeylerindeki zamana bağlı değişimlerin karşılaştırılması

Tablo 13 Aşırı prematüre alt grubunda tam kür ANS alan ve almayan hastaların serum kreatinin düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 14 Aşırı prematüre alt grubunda tam kür ANS alan ve almayan hastaların serum kreatinin düzeylerindeki zamana bağlı değişimlerin karşılaştırılması

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Pronefroz ve mezonefroz yerini kalıcı metanefroz yapısına bırakır (67).

Şekil 2 Prematürite derecesi ile ilgili tanımlar

Şekil 3 Kür gruplarında zamana göre serum kreatinin değerleri

Şekil 4 Farklı kür gruplarında serum kreatinin düzeylerindeki değişimler

Şekil 5 Orta , ileri ve aşırı prematüre alt gruplarında 1.,7. Ve 28. Gün serum kreatinin düzeyleri

Şekil 6 Premature alt gruplarında serum kreatinin düzeylerinin zamana göre değişimi

Şekil 7 Tam kür ANS alan ve almayan olgularda serum kreatinin düzeylerinin zamana göre değişimi

Şekil 8 Tam kür ANS alan ve almayan olgularda serum kreatinin düzey değişimleri

ÖZET

**Antenatal Steroid Tedavilerinin 23-34 Gestasyonel Haftalık Pretermelerde
Serum Kreatinin Düzeylerine Etkisi
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi İstanbul,2018**

Amaç: Bu çalışmada antenatal betametazon kürünün optimal terapötik aralığında doğan 23-34 GH'lık preterm bebeklerle, kürün optimal etki penceresinin dışında doğan bebeklerin serum kreatinin seviyelerinin karşılaştırılması hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: 94 preterm bebek; yarım kür antenatal steroid alan (grup 1: birinci doz antenatal steroid uygulamasından sonra 24 saat geçmeden doğan bebekler ve acil doğum eylemi nedeniyle AS uygulanamadan doğumun gerçekleştiği bebekler)(n=61), eksik kür steroid alan (grup 2, ikinci doz im betametazon uygulamasından sonra 24 saat tamamlanmadan önce doğan bebekler) (n=10), tam kür steroid alan (grup 3: 24 saat ara ile 2 doz 12 mg im betametazon tedavisi alıp ilk dozdan sonra ≥ 48 saat-7 gün aralığında doğumun gerçekleştiği bebekler (n=23)) olacak şekilde üç gruba ayrıldı. Serum kreatinin seviyeleri ayrıca aşırı preterm (<28 GH), ileri preterm (≥ 28 GH — ≤ 31 6/7 GH), ve orta preterm (≥ 32 GH— ≤ 33 6/7) alt grupları arasında karşılaştırıldı. Grupların klinik ve demografik ölçümleri benzerdi. Çalışmaya alınan olguların 1.,7. ve 28. Günlerdeki serum kreatinin düzeyleri retrospektif olarak hasta dosyalarından elde edildi ve gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların ilk gün yüksek olarak saptanan kreatinin seviyeleri 1-28 gün aralığında düşüş göstermiştir. Her 3 grupta 1.7. ve 28. Gün kreatinin seviyeleri karşılaştırıldığında arada anlamlı fark bulunamamıştır ($p<0,05$) Aşırı prematüre grupta 1. ve 7.gün serum kreatinin seviyeleri arasında anlamlı fark bulunmamış ($p<0,016$), 7. Gün ve 28. Gün kreatinin değerleri ise orta prematüre gruba göre yüksek bulunmuştur ($p>0,016$). İleri prematüre grubunda 28.gün kreatinin düzeyi orta prematüre gruba göre yüksek bulunmuştur ($p<0,016$). **Sonuç:** Bu çalışmada aşırı ve ileri preterm bebeklerde, yaşamın ilk gününde yüksek ölçülen kreatinin seviyelerinin 1-28 gün aralığında düşüş gösterdiği, aşırı ve ileri prematüre gruplarında bu düşüşün daha geç olduğu gösterilmiştir. Yarım, eksik ve tam kür antenatal steroid terapileri 23-34 GH doğan pretermelerde 1.7. ve 28. gün kreatinin düzeyleri üzerinde anlamlı fark yaratmamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Antenatal Steroid, antenatal betametazon, preterm, premature, serum kreatinin.

ABSTRACT

Effect of Antenatal steroid Therapies on Serum Creatinin Levels in 23-34 Gestational Week Preterms

Medical Science University Bakırkoy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, Thesis in Pediatrics, İstanbul, 2018

Aim: In this study it is aimed to compare serum creatinin levels of 23-34 GW preterm babies who were born in the therapotic window of the antenatal corticosteroid therapy and those who were born before the advised time interval passed after full cure was given or before full cure was completed.

Material and method: Three groups were formed in total of 94 preterm babies: half cure group (group 1): babies born before 24 hours passed after the first dose and could not get the second dose (n=61), uncompleted cure (group2) : babies born before 24 hours passed after the second dose (n=10), completed cure (group3): babies born between the time period after 48 hours and before 7 days passed starting from the initiation of the therapy (n=23). Serum creatinin levels are also compared in extreme preterm (<28GW), very preterm (≥ 28 GH — ≤ 31 6/7 GW), and moderate preterm (≥ 32 GH— ≤ 33 6/7) subgroups. Serum creatinin levels of the preterms at the 1st,7th and 28th days were obtained from the patient records retrospectively and compared between the groups.

Results: Serum creatinin levels were found the highest at first day. Creatinin levels were found decreased gradually in all groups until the 28th day ($p < 0.05$) In extreme premature subgroup decrease between 1th and 7th days was not found statistically significant ($p > 0,016$) and mean serum creatinin levels at 7th and 28th days were found higher compared to moderate premature subgroup. ($p < 0.05$). In very premature subgroup 28th day mean serum creatinin level was found higher compared to that of moderate premature group ($p < 0.016$). **Conclusion:** Decline in the serum creatinin levels were slower in extreme and very preterm babies. Half, uncompleted and completed cures of antenatal steroid therapies have no significantly different effect on serum creatinin levels at 1st, 7th and 28th days.

Keywords: Antenatal Steroid, Antenatal Betamethasone, Preterm, Premature, Serum Creatinine

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Preterm bebeklerde fetal akciğer matürasyonunu uyarmak amacıyla antenatal glukokortikoid kullanımı günümüzde rutin bir uygulama haline gelmiştir. Antenatal glukokortikoid uygulamasının; respiratuar distres sendromu (RDS), erken neonatal ölüm ve intraventriküler hemoraji (IVH) sıklığını azalttığı yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (1-3). Bu etkinin ilk kez 1970'li yıllarda ortaya konmasından itibaren antenatal glukokortikoidlerin kullanımı Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) ve Amerikan Obstetrisyenler ve Jinekologlar Koleji (ACOG) gibi organizasyonlar tarafından belli aralıklarla yayınlanan bültenler, komite görüşleri ve kılavuzlar ile standardize edilmekte ve süregelen çok sayıda büyük ölçekli prospektif çok merkezli randomize çalışmalar ile yine dünyanın çeşitli ulusal obstetri ve yenidoğan cemiyetlerinin klinik görüşleri de dikkate alınarak revize edilmektedir.

Antenatal steroid uygulamalarının koşullarının ve kür takvimlerinin belirlenmesinde glukokortikoidlerin akciğer üzerine etkileri kadar diğer organ sistemlerine de etkilerini araştıran çalışmalar büyük önem arz etmektedir. Örneğin anneye uygulanan tekrarlayan antenatal steroid kürlerinin yenidoğanlarda düşük doğum ağırlığına ve nörolojik gelişme duraklamaya yol açtığına dair sonuçların çeşitli çalışmalarla ortaya konmasıyla birlikte 2000 senesinden sonra yayınlanan bültenlerde tekrarlayan kürlerden kaçınılmasına ve klinik gereklilik durumunda hangi protokollerin güvenli olduğuna dair uyarılar net ibarelerle belirtilmeye başlanmıştır (4-6). Bu anlamda preterm bebeklerde antenatal steroid uygulamalarının merkezi sinir sistemi, gastrointestinal sistem ve endokrinolojik sistem üzerine etkileri ile ilgili çok sayıda çalışma mevcut iken böbrek üzerinde ortaya çıkan sonuçları ortaya koyan çalışma sayısı halen oldukça kısıtlıdır (7).

Nefron insanda rejenere olamayan bir yapı olduğundan ve özellikle de preterm, gelişimine ekstrauterin ortamda devam edecek olan büyük ölçüde immatür bir böbrekle doğduğundan, bu dönemde böbrek maturasyonu sürecinin korunması ilerde ortaya çıkabilecek böbrek hastalıkları açısından büyük önem arz etmektedir (8-9).

Preterm yenidoğan böbreğindeki bu immatürite, kendisini yaşamın ilk günlerinde yüksek serum kreatinin seviyeleriyle göstermektedir. Bilindiği üzere böbreklerden serbest filtre olan ve mature böbrekte reabsorbsiyona uğramayan kreatinin yenidoğanda tübüllerin immatür yapısı nedeniyle reabsorbe olmakta ve tekil serum kreatinin ölçümleri yenidoğan döneminde glomerüler filtrasyon hızını (GFH) yansıtmakta yetersiz kalmaktadır. Bu sebepten geniş hasta gruplarında çoklu kreatinin ölçümlerine dayanan referans tabloları ve eğrilere ihtiyaç duyulmuştur. Yaşamın ilk 3-4 gününde özellikle ekstrem pretermelerde 1 mg/dL düzeyinin üzerindeki değerlerde seyredilen ve 3.haftanın başından itibaren hızlı bir düşüşe geçerek sonunda stabil bir platoya ulaşan serum kreatinin seviyelerindeki bu seyir, geniş hasta gruplarında yapılan çalışmalarla ortaya konmuş ve persentil eğrileri çıkarılmıştır (7,10-21). Ancak 23-34 gestasyonel hafta (GH) arası pretermeler için sık bir uygulama olan maternal antenatal steroid kürlerinin kreatinin düzeyine etkilerini ortaya koyan çalışmalar oldukça kısıtlıdır ve bu alanda yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (7, 12-13, 22).

Bu çalışmada antenatal betametazon kürünün optimal terapötik aralığında doğan 24-34 GH'lik preterm bebeklerle, kürün optimal etki penceresinin dışında doğan bebeklerin serum kreatinin seviyelerinin karşılaştırılması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ANTENATAL STERÖİD UYGULAMALARI

Son 25 yılda RDS'nin önlenmesinde çoklu yaklaşım fikri geliştirilmiş olup bu yaklaşım esas olarak fetal akciğer gelişimini uyarmak amaçlı antenatal glukokortikoid tedavisini ve postnatal surfaktan tedavisini içermektedir. Bu iki tedavi RDS insidansını azaltmak adına sinerjist bir etki göstermektedir (23).

2.1.1. Glukokortikoidlerin Akciğer Üzerindeki Fizyolojik Etkileri

Fetal akciğer gelişimini in vivo ve in vitro olarak etkileyen çok sayıda hormon bulunmaktadır. Bu hormonlar Tablo-1'de listelenmiş olup glukokortikoidler bu faktörler arasında en önemli stimulan ajan olarak karşımıza çıkmaktadır (23).

Glukokortikoidler;

1. Tüm surfaktan komponentlerinin sentezini arttıırırlar.
2. Morfolojik gelişimi ve parankimal yapı maturasyonunu akselere ederler.
3. Komplians ve maksimal akciğer hacmini arttıırırlar.
4. Vasküler permeabilityi azaltır ve akciğerde su klirensini arttıırırlar.
5. Artmış akciğer matüritesinin bir sonucu olarak surfaktan tedavisine yanıtı arttıırırlar. (23,24).

Kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ve glukokortikoid reseptörü bulunmayan genetiğiyle oynanmış farelerde, yani endojen fetal ve maternal steroidlerin yokluğunda, akciğerler doğum sırasında hem yapısal hem de biyokimyasal olarak immatür olmakta ve bu durum farenin ölümüne sebep olmaktadır (25-26).

Amniyotik sıvıda fetal kortizol ve kortizolden elde edilen metabolitlerin konsantrasyonları, üçüncü trimester boyunca lesitin/sfingomyelin konsantrasyonu ile birlikte artış gösterir. Doğumda ve fetal örneklemelerden sağlanan kordon kanındaki kortizol miktarında da gelişimsel artış olduğu gösterilmiştir. Klinik olarak, RDS'li birçok bebekte doğumdan 48-72 saat sonra, kortizol yükselmesine cevap olarak surfaktan üretiminin arttığı gösterilmiştir. Endojen fetal kortikosteroidler akciğer gelişiminin hem modülasyonunda yer almakta, hem de in utero stres durumlarında akciğerlerin erken gelişimine neden olmaktadır (23).

Respiratuar ya da başka sistemleri ilgilendiren bir hastalığı olan yenidoğanlarda kortikosteroid seviyeleri artmakta ve bu yanıt normalde birkaç gün içinde ortaya çıkan RDS'nin düzelmesine katkıda bulunmaktadır. RDS'nin önlenmesi için uygulanan prenatal kortikosteroid tedavisi kan dolaşımında, postnatal süreçte beklenen seviyelere yaklaşmakta, bu sebeple de antenatal kortikoid tedavisi fizyolojik stresi taklit ediyor gibi görünmektedir (27).

İnsan fetal akciğer kültürlerinde, kortikosteroid tedavisi, surfaktan proteinleri olan A, B, C ve D'yi artırır; fosfolipid sentezinde anahtar enzimler olan yağ asidi sentetaz, kolin fosfatidil transferaz ve lizofosfatidilkolin açıl CoA açıl transferaz aktivitesini artırır; doymuş fosfatidil kolin miktarını artırır ve hava boşluğuna lümeninden salgılanan lameller cisimciklerin gelişimini uyarır (28). Glukokortikoidlerin ayrıca iyon ve su transport proteinlerini (Na-K ATPaz, Na kanalı ve aquaporinler), elastin, ve az sayıda başka proteinlerin sentezini indüklediği bilinmektedir. Ancak fetal akciğerde glukokortikoid duyarlı proteinlerin pek çoğu henüz karakterize edilememiştir (23).

Glukokortikoidlerin akciğer maturasyonuna etkilerinin araştırıldığı hayvan çalışmaları göstermektedir ki; steroid etkisiyle sakküler septalar daralmakta, mezenkimal yapılar yoğunlaşmakta ve hücre farklılaşması uyarılmaktadır. Bununla beraber , glukokortikoidler surfaktandan bağımsız olarak da maksimal alveol hacmini ve akciğerin dinamik kompliansını arttırmakta ve akciğer mekaniklerini olumlu etkilemektedir. Glukokortikoid uygulaması sonucu daha az sitoplazmik glukojen içeren, daha kuboidal ve lamellar cisimcikler içeren hücreler ortaya çıkmaktadır (28). Glukokortikoidler ayrıca pulmoner vasküler yataktan hava boşluğuna protein kaçışını azaltmakta ve doğumdan önceki akciğer sıvı klirensini hızlandırmaktadır (23). Glukokortikoidler akciğer hücrelerinde etkilerini spesifik reseptörlere bağlanarak gösterir. Oluşan reseptör-glukokortikoid kompleksi hedef genlerin promoter bölgelerine bağlanır ve messenger RNA ve bazı proteinlerin sentezini artırır (bazı durumlarda azaltır) (29).

Glukokortikoidler gen ekspresyonunu, transrepresyon adı verilen indirek bir mekanizma üzerinden de düzenlemektedir. Transrepresyon, bir proteinin diğer bir preoteinin etkisini direk protein-protein etkileşimi üzerinden baskılamasıdır. Burada

kortikosteroid-reseptör kompleksi; aktivator protein 1 (jun/fos), nükleer faktör- κ B, gibi transkripsiyon faktörleri ve sitokin üretimi düzenleyicileri ile interaksiyona girmektedir. Bu etkileşim çeşitli uyaranlara cevap olarak, sitokin/kemokin kaskadının upregülasyonunu bloke eder. Glukokortikoidlerin antiinflamatuvar etkilerinin oluşumunda majör rol oynayan bu mekanizmanın fetal akciğer gelişimindeki rolü tam bilinmemekle birlikte, surfaktan sentezini inhibe eden çok sayıda sitokin mevcut olduğundan, aslında bu süreçte de yer aldığı düşünülmektedir (30).

Hormonun etkisi reseptör aracılı olduğundan , fizyolojik glukokortikoid düzeylerinde (10-100 nM) etki ortaya çıkar ve daha yüksek hormon miktarlarının cevaba çok az bir katkısı olur. Maternal betametazon tedavisi (12 mg) sonrası zirve plazma glukokortikoid düzeyinde reseptörlerin %75'i bağlanmış haldedir (31). Kültüre edilmiş akciğerlerde, kortikosteroid maruziyet sonrası sorumlu genlerin transkripsiyonundaki artış 1-2 saatte ortaya çıkmakla birlikte, yeni proteinlerin ortaya çıkması 12-24 saati bulmaktadır. Koyun fetusunda en erken etki tedavi sonrası 8-15 saatte ortaya çıkmakta, optimal cevaba is 48 saatte ulaşılmaktadır. Söz konusu etki en az 7 gün sürmektedir (29). Bu sebepten glukokortikoid uygulamasından kısa bir süre sonra doğumu gerçekleştiren infantlarda gözlemlenebilir bir fayda ortaya çıkmayabilir. Glukokortikoid etkilerinin ortaya çıkması için glukokortikoidin reseptöre bağlı olması gerekmektedir ve bu etkiler (kültüre koyun akciğerinde surfaktan proteinlerinin yapımının uyarılması gibi) hormonun uzaklaştırılmasıyla ortadan kalkar (32-33). Bu sebepten uygulanan glukokortikoidlerin etkisi anne karnındaki fetüste geçici olabilir. Klinik olarak RDS'nin azalması hormon uygulamasından 7-10 gün sonra olmaktadır. (34).

2.1.2. Fetal Akciğer Matürasyonunda Etkili Diğer Hormonlar

Fetal akciğer gelişimini stimüle eden diğer hormonların etki mekanizması ve fizyolojik rolü tam olarak bilinmemektedir ve bu konuda az sayıda çalışma mevcuttur. Bu hormonlar ve faktörler tablo 1'de özetlenmiştir.

Bir ikincil haberci olan siklik adenosin monofosfatın (cAMP) artmış düzeylerinin in vitro çalışmalarda tip 2 hücre farklılaşmasını ve surfaktan lipidleri ile surfaktan ilişkili protein A ve B'nin yapımını uyardığı gösterilmiştir (33). Yine bazı hayvan çalışmalarında terbutalin ya da diğer bazı beta agonistlerin glukokortikoidlerle birlikte

verildiğinde akciğer maturasyonunu indüklediğine dair kanıtlar öne sürülmüştür. Beta agonistler, prostaglandinler (ya da inhibitörleri) ya da ksantin deriveleri gibi fosfodiesteraz inhibitörleri ile tedavi sonrası cAMP ilişkili klinik etkiler ortaya çıkıyor olabilir, ancak halen bu ajanların net fayda ve zararı ortaya konmuş değildir. Tiroid hormonlarının in vitro çalışmalarda surfaktan lipid sentezini stimüle ettiği ve glukokortikoidlerle sinerjist etki gösterdiği ortaya konmuştur (35-37). Yenidoğanın akciğer hastalığının önlenmesinde, kombine glukokortikoid ve TRH tedavisi araştırılmış ancak klinik olarak RDS insidansında ek bir azalma ortaya konamamıştır. Yapılan bazı çalışmalarda surfaktan komponentlerinin düzeyine inhibitör etkisi olan çok sayıda ajan bildirilmiştir (Tablo-1). Bunlardan tümör nekrosis faktör- α (TNF- α), transforming growth faktör- β (TGF- β), forbol esterleri ve lipopolisakkaritler (endotoksin) gibi protein kinaz C aktivatörleri özellikle önemlidir çünkü bunlar akciğer inflamasyon ve enfeksiyonlarının da patogeneğinde rol oynamaktadır. Bu çalışmalarda bu inhibitör ajanların varlığında glukokortikoid uygulansa bile surfaktan ilişkili protein A ve B sentezinde azalma gözlenmiştir.

Tablo 15 Hayvan ve Kültür Modellerinde Fetal Akciğer Maturasyonunu Etkileyen Hormonlar (23)

Stimulasyon Glukokortikoidler

Siklik adenzin monofosfat (c-AMP)

Tiroid hormonları /Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH)

Epidermal büyüme faktörü /nöroglin

Retinoik asit

Bombesin ilişkili peptidler

Paratiroid hormon ilişkili peptid

Lipopolisakkarid

Östrojen

Inhibisyon

İnsülin/hiperglisemi/butirat

Tümör nekrozis faktör- α (TNF- α)

Transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β)

İnterlökin-1

Forbol Esterleri

Androjen

Benzer şekilde glukokortikoid tedavisinin TGF- β 'yı azalttığı ve böylelikle tip 2 hücre farklanmasını baskılanmış genlerin yeniden exprese olması üzerinden katkıda bulunduğu gösterilmiştir. (38). Özet olarak glukokortikoid tedavisi gen indüksiyonu ve inflamasyonun baskılanması üzerinden direk ve TGF- β ile suprese olmuş genlerin upregülasyonu üzerinden de indirek olarak akciğer gelişimini hızlandırmaktadır.

Surfaktan disfonksiyonu spesifik akciğer hastalıklarında hem infantlarda hem de erişkinlerde ortaya çıkabilir. Mekanik ventilasyon uygulanan premature infantlarda surfaktan disfonksiyonu ya da surfaktan ilişkili protein B eksikliğine bağlı solunumsal dekompanseasyon epizodları görülebilir. Surfaktan ilişkili protein B'nin down-regülasyonu, artmış sitokin üretimiyle birlikte giden infeksiyon ya da inflamasyon durumlarına sekonder ortaya çıkabilir. Surfaktan komponentlerinin down-regülasyonu mekonyum aspirasyonu bronkopulmoner displazi ve pnömoni patogenezinde katkıda bulunuyor gibi görünmektedir. Ancak şimdiye kadar yapılmış çalışmalarda 36.GH'den sonra uygulanan surfaktan tedavisinin klinik anlamda akciğer fonksiyonlarına olumlu etkisi gösterilememiştir. (39).

2.1.3. Antenatal Glukokortikoid Tedavisinin Etkinliğine İlişkin Klinik Kanıtlar

Glukokortikoidlerin akciğer gelişimi üzerine etkisi üzerine çok sayıda klinik çalışma mevcuttur. Liggins ve Howie (40) 1972 senesinde glukokortikoid verilmiş anne bebeklerinde RDS insidansı ve mortalitede belirgin azalma gözlemlemiştir. Sonrasında Crowley ve Garite'nin (41-42) yayınlanmış randomize çalışmalarının metaanalizleri, prospektif olarak 300.000'den fazla düşük ağırlıklı bebekten toplanan tedavi ve takip verileri ve gözlemsel veriler çok merkezli surfaktan çalışmalarından derlenmiş ve sonuç olarak 1994'te Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) tarafından glukokortikoid tedavisinin fetal maturasyon ve perinatal getirileri ile ilgili varolan data ve önerilerin tartışıldığı bir konsensus konferansı yapılmıştır.

Yayınlanmış çalışmaların metaanalizlerinde gösterilen net klinik faydalar şöyle sıralanabilir:

1. RDS oranlarında azalma
2. İVH oranlarında azalma
3. Nekrotizan enterokolit (NEK) oranlarında
4. Mortalite oranlarında azalma
5. İleriye dönük izlemlerde daha iyi nörolojik ve entelektüel fonksiyon oranları (23).

Bu verilere dayanarak NIH söz konusu uygulamalarla ilgili bir öneriler bülteni yayınlamıştır (1):

2.1.4.1994 NIH Konferansı Önerileri

1. 24-34 GH arasında olup erken doğum riski olan her fetus tedavi adayıdır.
2. Bu karar ırk, sex, ya da surfaktan tedavisi olanağına bakılmadan verilmelidir.
3. Prenatal kortikosteroid tedavisi acil doğum öngörülüyorsa verilmelidir.
4. Tokoliz tedavi için bir kontraendikasyon değildir.
5. Klinik koryoamniyonit yok ise antenatal kortikosteroid tedavisi erken membran ruptüründe 32 GH'den küçük bebeklerde endikedir.
6. Komplike gebeliklerde eğer tedavinin anneye bir yan etkisi olmayacağına dair bulgular mevcut ise tedavi önerilmelidir.

Günümüzde tek kür antenatal kortikosteroid uygulaması, 24 0/7 GH ve 33 6/7 GH arası gebeliklerde, şayet 7 gün içerisinde erken doğum riski mevcut ise, erken membran rupturu ve çoğul gebelik durumları da dahil olmak üzere ACOG tarafından önemle tavsiye edilmektedir. Yine 23 0/7 GH'den itibaren ailenin doğum sonrası resüsitasyonu talep etmesi durumunda antenatal kortikosteroid uygulaması göz önünde bulundurulmalıdır. 34 0/7 ve 36 6/7 GH arısında ise yine 7 gün içerisinde doğum riski mevcut ise ve daha önce kortikosteroid yapılmamış ise betametazon uygulaması düşünülebilir. Tekrar dozu ise 34 0/7 hafta altındaki gebeliklerde, 7 gün içerisinde doğum eylemi riski varsa ve önceki kortikosteroid uygulaması üzerinden en az 14 gün geçmiş ise düşünülmelidir. Kurtarma dozu önceki kortikosteroid küründen 7 gün sonra klinik tablo göz önünde bulundurularak uygulanabilir. Düzenli olarak

tekrarlayan kortikosteroid uygulamaları ya da 2'den fazla seri uygulama önerilmemektedir. EMR olan erken doğum eylemi durumlarında tekrar ya da kurtarma dozu uygulaması tartışmalı olmakla birlikte destekler yönde ya da aksi yönde yeterli kanıt bulunmamaktadır (43).

2.1.5. Betametazon ve Deksametazon

1994 senesinde yapılan NIH konferansında dexametazon ya da betametazon tedavilerinden birinin seçilebileceği önerilmişken, günümüzde bu değişmiştir. Önerilen tedavi rejimi 24 saatlik süreçte 12 mg'lık 2 doz betametazon şeklindedir (1,43).

Betametazon ve deksametazon fetal organ maturasyonunun prenatal indüksiyonunda üzerinde en fazla araştırma yapılan moleküllerdir. Her ikisi de plasentayı aktif formlarında geçer ve aşağı yukarı benzer biyolojik aktiviteye sahiptirler. Her ikisinin de mineralokortikoid aktivitesi bulunmaz ve kısa süreli kullanımda zayıf immünsupresan etkiye sahiptirler. Moleküler yapıları arasında yalnızca 1 metil grubu farkı mevcut olan bu iki ilaçtan betametazon, azalmış klirens ve daha geniş dağılım hacmine sahip olduğundan daha uzun yarı ömre sahiptir. The Eunice Kennedy Shriver Ulusal Çocuk ve İnsan Gelişim Enstitüsü (NICHD) 2000 yılı konsensüs panelinde betametazon ve deksametazonun etkinliği ve güvenliği ile ilgili tüm varolan raporlar gözden geçirilmiş ve betametazonunun deksametazona üstünlüğünü kanıtlayacak anlamlı bir bilimsel kanıt bulunamamıştır. Yapılan 10 çalışmadan derlenen 2013 yılına ait bir Cochrane review'ında perinatal ölüm ya da biyofiziksel aktivitede fark bulunamamış ancak deksametazon uygulamasında azalmış intraventriküler hemoraji insidansı gözlenmiştir (44). Öte yandan 2008 yılında yayımlanan bir gözlemsel çalışmada ise betametazon uygulamasından 18-22 ay sonra daha az nörolojik yan etki rapor edilmiştir (45).

Bu çelişkili ve sınırlı data üzerinden bu iki kortikosteroid uygulamasının birbirine üstünlüğü konusunda hüküm vermek mümkün değildir. (43). Ancak yarılanma ömrü deksametazondan uzun olan ve glukokortikoid reseptörlerine afinitesi deksametazondan fazla olan betametazon, antenatal steroid (ANS) uygulamalarında deksametazondan daha çok tercih edilmektedir (46).

2.1.6.Önerilen Dozlar ve Kür Şeması

Tedavi 24 saat ara ile iki kez 12 mg betametazon im ya da 12 saat ara ile 4 kez 6 mg deksametazon im uygulaması şeklindedir (46). Doğum eyleminden 24 saatten daha az bir süre öncesinde yapılan kortikosteroid uygulamalarının bile neonatal morbidite ve mortalitede anlamlı azalmaya neden olduğu gösterildiğinden, ikinci dozun uygulanmasına fırsat bulunamayacağı öngörülen klinik senaryolarda bile ilk doz verilmelidir (47-48). Akselere doz olarak tanımlanan ve acil doğum eylemi durumlarında yukarıda belirtilen doz şemasından daha yakın aralıklarla uygulanan kortikosteroid rejimlerinin ek bir fayda sağlamadığı gösterilmiştir ve ACOG 2016 komite raporunda önerilmemektedir. Kortikosteroid uygulamasının etkisi ilk dozdan 2-7 gün sonra en yüksek düzeydedir. (47).

2.1.7.Perivabilite ve Antenatal Steroid Uygulamaları

Antenatal glukokortikoid tedavi için en düşük gestasyonel haftanın belirlenmesi ile ilgili yapılan çalışmalarda 23-25 GH arasında antenatal kortikosteroid tedavisi alan infantların da mortalite ve nörolojik gelişimleri ile NEK oranlarında anlamlı bir fark görüldüğünden NIH'in önerdiği 24-34 hafta aralığının 23-25 haftaya çekilmesi önerilmiştir. (49).

2011 yılında NICHD Amerikan Ulusal Neonatal Araştırmalar Ağı tarafından yayınlanan gözlemsel bir kohort çalışmasında, 23 0/7-23 6/7 GH aralığında olup ANS uygulaması yapılan pretermelerde, 18-22 aylarda ölüm ve nörogelişimsel defekt görülme sıklığında azalma saptanmıştır. Yine 24 0/7-24 6/7 GH ve 25 0/7-25 6/7 GH aralığında olup ANS uygulaması yapılan pretermelerde de benzer durum söz konusudur. (49-50). 22 0/7 ve 22 6/7 GH arasındaki bebeklerde ise uygulamanın ölüm ve nörogelişimsel defekt gelişimi açısından anlamlı bir fark oluşturmadığı gösterilmiştir (50). Ayrıca ANS maruziyetinin 23 0/7 ve 25 6/7 GH arasında doğan bebeklerde ölüm, intraventriküler hemoraji, periventriküler lökomalazi ve nekrotizan enterokolit insidansını da azalttığı gösterilmiştir. Dolayısıyla 2016 yılındaki ACOG raporunda, 4 numaralı konsensusunda 23 0/7 GH ve 23 6/7 aralığında doğan bebeklerin de ailenin resüsitasyon onayı olduğu müddetçe, ANS uygulanan gruba dahil edilmesi önerilmektedir (49).

2.1.8. Geç Preterm Bebeklerde ANS Uygulamaları

Maternal Fetal Tıp Üniteleri Ağı tarafından yapılan çift kör plasebo kontrollü randomize bir çalışma olan antenatal geç preterm steroid deneyi'nde ANS uygulaması yapılan geç preterm bebeklerde ise respiratuar komplikasyonlarda %12.1'den %8.1'e azalma gözlenmiştir. Yenidoğanın geçici takipnesi, bronkopulmoner displazi, postnatal surfaktan ihtiyacında, doğum sonrası acil resüsitasyon ihtiyacında anlamlı azalma görülürken, neonatal sepsis, koryoamniyonit, endometrit risklerinin de artmadığı görülmüştür. (51-52) Dolayısıyla 34 0/7-36 6/7 GH arası gebeliklerde de 7 gün içinde doğum eylemi bekleniyorsa ve daha önce kortikosteroid yapılmadıysa tek kür kortikosteroid ACOG tarafından önerilmekte, ancak sırf bu uygulamayı yapabilmek için tokoliz tavsiye edilmemektedir. Koryoamniyonit tanısı alan geç preterm gebelere kortikosteroid uygulaması endike değildir.

2.1.9. Tekrarlayan Kürler

Gebe kadın prematür doğum riski nedeniyle 1 kür (2 doz 12 mg betametazon) tedavisi almışsa ancak daha sonra gebelik, doğum eylemi olmaksızın devam etmişse, hasta prematür doğum eylemi evresini geçene kadar, tekrarlanan ve hatta bazen haftalık steroid kürleri bazı kadın doğum uzmanları tarafından denenmiştir (23).

Çeşitli hayvan türleri üzerinde yapılan çalışmalarda tekrarlanan steroid kürlerinin, tek küre oranla daha iyi bir akciğer gelişimi ile sonuçlandığı, ancak başta büyüme gelişme geriliği olmak üzere toksisiteye yol açtığı gösterilmiştir (32).

Bunun üzerine NIH Konsensus Konferansı 2000 senesinde tekrar gözden geçirilmiş ve tekrarlanan steroid kürlerinin yapılması önerilmeyecek şekilde yeniden düzenlenmiştir (4).

Geniş, çok merkezli randomize klinik çalışmalarla bu konu tekrar tekrar araştırılmıştır. Amerikan Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Maternal Fetal Ünite Ağı, 2006 yılında intakt membrana sahip olan ve tek doz glukokortikoid tedavisi almış olan 23-32 GH arası gebe kadınların dahil edildiği bir çalışmada haftalık betametazon tedavisini plasebo ile karşılaştırmıştır (53). Bu çalışmada şiddetli RDS, grade 3-4 IVH,

periventriküler lökomalazi, kronik akciğer hastalığı, ölü doğum ve neonatal ölümler ise sonlandırma noktası olarak belirlenmiştir. Süreç boyunca tekrarlayan steroid kürü uygulanan hastalarda düşük doğum ağırlığı eğiliminin ortaya çıktığı görüldüğünden ve yukarıda sayılan sonlandırma noktalarında bir düzelme görülmediğinden söz konusu çalışma tüm merkezlerde erken sonlandırılmıştır.

Öte yandan 2006 senesinde Avustralya-Asya Kolaboratif Tekrarlayan Steroid dozları deneyinde (54) ise prematür eylem riski devam eden 32 GH'dan küçük gebeliklerde tekrarlayan steroid kürlerinin doğum sırasında daha küçük kafa çevresi ve doğum ağırlığına yol açtığı ancak bu ölçütlerin taburculuk sırasında anlamlı bir fark göstermediği ortaya konmuştur. Benzer şekilde 2013 senesinde JAMA pediatri'de yayımlanan daha uzun süreli, enternasyonal ve çok merkezli randomize bir çalışmada tekrarlayan dozların 5 yıllık süre içerisinde ölüm ve özürlülük açısından anlamlı bir farka yolaçmadığı gösterilmiştir. Ancak yine de söz konusu çalışmanın yazarları tekrarlayan steroid kürlerini önermemektedir (55).

Bu sebeplerden tekrarlayan ya da ikiden fazla seri kortikosteroid uygulamaları güncel ACOG raporlarında önerilmemektedir (43). Öte yandan maternal etkiler artmış enfeksiyon riski ve hipotalamopitüiter aksın baskılanması olarak karşımıza çıkmaktadır (56-57). Ancak yine de bazı özel klinik durumlarda tek kurtarma dozu düşünülmelidir. 34 haftadan küçük gebeliklerde şayet 7 gün içerisinde doğum riski mevcut ise ve önceki dozun üzerinden 14 gün geçmişse tek bir kurtarma kürü önerilmektedir (58). Ayrıca klinik gereklilik durumlarında bu kurtarma kürü, son kürden 7 gün sonra da verilebilir. Erken membran ruptürü (EMR) durumlarında ise kurtarma dozu tartışmalı olmakla birlikte sonuçlarıyla ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır (59).

2.1.10. Glukokortikoid Uygulamalarının Optimizasyonu

Maternal-Fetal Tıp Cemiyeti'nin 2016 yılındaki toplantısında antenatal kortikosteroidlerin gereksiz kullanımında artış olduğuna vurgu yapılmıştır. Kortikosteroid uygulaması sonrası doğumlarda optimal terapötik pencerenin 2-7 gün olduğu net bir şekilde ortaya konmuştur. Fakat 2015 senesinde yapılan bir çalışmada, çalışmanın yapıldığı merkezde, antenatal kortikosteroid uygulanan kadınların ancak %20-40'ının bu aralıkta doğum yaptığı saptanmıştır (60). Ohio Perinatal Kalite

İşbirliği Raporunda ise antenatal kortikosteroid verilip 2-14 gün içerisinde doğum eylemi gerçekleştiren kadınlar için bu oran ancak %45'tir (61). ACOG 2016 raporunda preterm eylem riski olan kadınlarda zamanında kortikosteroid uygulaması ve düşük riskli gebeliklerde gereksiz kortikosteroid kullanımının önlenmesi adına yeni stratejiler geliştirmenin kritik önemi vurgulanmaktadır.

2.1.11. Antenatal Steroidler ve Yaşamın İlerki Yıllarında Klinik Sonuçlar

Antenatal glukokortikoidler RDS insidansını azaltmakla birlikte ileriki dönemdeki bronkopulmoner displazi (BPD) insidansını azaltmazlar. Bu durum antenatal steroid alan erken preterm infantların uzamış yaşam süresine bağlanabilir. Bir diğer alternatif olasılık da antenatal steroid uygulaması sonrası alveolar septasyonda gözlenen azalma olabilir. Antenatal glukokortikoid uygulama sonrası fetal maymunlar ve koyunlarda akciğer mezenkiminde azalma, alveolar-kapiller bariyerde incelme ve artmış potansiyel akciğer gaz volumüne rağmen alveolar septasyonda inhibisyon gözlenmiştir (23).

Relatif olarak daha yüksek miktarda daha yüksek miktarda antenatal steroid verilen maymunlar fonksiyonel olarak preterm doğum sonrası daha mature akciğerlere sahip olmakta ancak daha küçük ve daha az sayıda fakat daha geniş alveoller oluşmaktadır (27).

Akciğerleri mature olmuş bir infanta steroid verilecek ise glukokortikoidlerin akciğer septasyonu ve alveol sayısı üzerine bu olumsuz etkileri göz önünde bulundurulmalıdır (23).

2.1.12. Kortikosteroidlerin Diğer Dokulardaki Etkileri

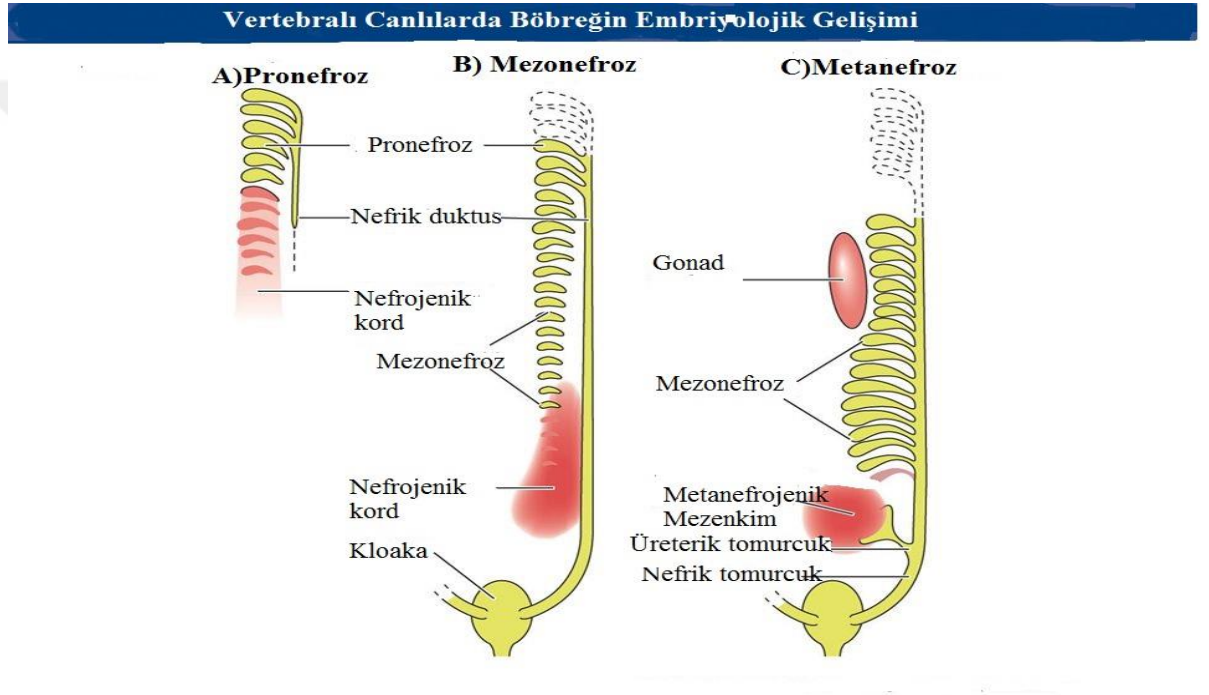
Yapılan çalışmalar kortikosteroidlerin fetüsta, akciğer dışındaki diğer doku ve organlara da kortikosteroidlerin etkilerinin olduğunu göstermiştir. Tablo-2'de glukokortikoidlerin diğer dokular üzerindeki etkileri özetlenmiştir (27, 62-65).

Tablo 16: Glukokortikoidlerin diğer dokulardaki etkileri

Hücre diferansiyasyon hızını artırır.
GİS’de gland ve villus maturasyonunu artırarak, sindirim enzimlerin fonksiyonunu stimule eder.
Sindirim fonksiyonunu iyileştirir.
Karaciğerde glukojen sentez ve depolanmasını artırır, safra kanaliküllerinin ortaya çıkışını hızlandırır.
Hematopoetik hücrelerin kaybolmasını hızlandırır.
Hücre metabolizması ve hücre membran fonksiyonlarını düzenler.
Endotelial nitrik oksit sentezini regüle eder.
Fetal pankreasta birçok enzimi uyarak zimogen granüllerin miktarını artırır.
Glukoza insülin cevabını artırır.
Deride sitodiferansiyasyon ve keratinizasyon meydana getirir.
Böbrekte Na-K ATP-az seviyelerini regüle eder.
Glomerular filtrasyon hızını ve Na reabsorbsiyonunu artırır.
Fetal adrenal korteksinin adrenokortikotrofik hormon (ACTH) cevabını artırır.
Norepinefrinin epinefrine dönüşümünü uyarak epinefrin miktarını artırır.
Myokardial adenil siklaz aktivitesini artırır.
Solunum, kardiyovasküler ve metabolik cevabı artırır.
Fetal kalp atımlarındaki değişkenlik azalır.
Prostaglandin E2’yi (PGE2) relakse eder, duktus arteriozusun cevabını azaltır.

BÖBREĞİN EMBRİYOLOJİK GELİŞİMİ

İnsan embriyosunda böbreğin pronefroz, mezonefroz ve metanefroz olmak üzere üç tip gelişim basamağı mevcuttur (Şekil 1). Böbrek gelişimi embriyolojik 22.günde intermedier mezodermden pronefrik duktus ve ondan tomurcuklanan pronefrik tübüllerin oluşumu ile başlar. Bu yapı kranialden kaudale doğru uzar ve komşu mezoderm ile etkileşir. Kaudale doğru menefrik duktus ve mezonefrik tübül olarak devam eden ve pronefroz olarak isimlendirilen bu öncü yapı, kısa bir süre içinde dejenerasyona uğrar. Mezonefroz kaudale doğru gelişmeye devam eder ve kalıcı böbrekler oluşuncaya kadar ara böbrek yapısı olarak embriyoda fonksiyon görür. Mezonefroz birinci trimesterin sonuna doğru dejenere olur; ancak mezonefrik



tübüller, erkeklerde testisin efferent tübüllerine dönüşür (66).

Şekil 9. Pronefroz ve mezonefroz yerini kalıcı metanefroz yapısına bırakır (67).

Metanefroz (kalıcı böbrek) beşinci haftanın başında gelişmeye başlar ve gelişimi başladıktan yaklaşık 4 hafta sonra fonksiyonel hale gelir. Mezonefrik duktusun distalinde 28. Günde WT1 (Wilms tümör-1) genininden kökenli transkripsiyon faktörleri ve glial kökenli nörotrofik faktör (GDNF) gibi indüksiyon faktörleri ile oluşan üreterik tomurcuk (ÜT), kaudalden kraniale doğru ilerleyerek metanefrik duktusu oluşturur (68). Mezonefrik mezenkimin migrasyonu ve farklılaşmasıyla da metanefrik mezenkim oluşur. Metanefrik duktustan, renal pelvis ve kaliksler oluşurken, metanefrik mezenkimden toplayıcı tübüller ve nefron yapısı oluşur. Metanefrik blastema üreterik tomurcuğu sarar. ÜT divertiküle olur. Metanefrik blastemadan oluşan veziküller ise divertiküllere yapışır (69). Bu veziküller “s” şekilli tübüllere dönüşür ve kapiller yapıyla buluşan bowman kapsülünü oluşturur (70). Ortaya çıkan üriniferöz tübüller ise giderek uzar ve proksimal tübüller, henle ve sonra da distal tübülleri oluşturur. (71). Dokuzuncu haftada fonksiyonel olan ve 10. haftada idrar üretebilen bu yapı dallanmaya devam eder. Embriyolojik gelişimin 32-34. haftasına kadar yaklaşık 1-3 milyon dallanma bu kollektif tübül yapısını oluşturur (71,72). Proksimal tübüller giderek uzar, interstisiyel doku giderek artar, bu süreç bebek doğduktan sonra da bir süre devam eder. ÜT’nin gelişmemesi renal hipoplazi, agenezi ve anormal üreter-mesane bağlantısı ile sonuçlanmaktadır.

2.1.13.Nefrogenez

Wnt9b sinyali mezenşimden epitele dönüşümde ve nefron formasyonunda başlangıç sinyalidir. Aynı zamanda Six2 regülatör kontrolü altında progenitör hücrelerin proliferasyonunu da sağlamaktadır. Bu hücreler fibroblast büyüme faktörü-8 (FGF8) ve Wnt4 gibi büyüme faktörleri salgılar ve nefrogenezi uyarır (73). Renal vezikül önce virgül, sonra da “s” şekilli cisime dönüşür ve bu esnada da ÜT dallanarak üriniferöz tübülleri oluşturur. ÜT ve renal vezikül yapıları füzyona uğrar ve virgül şekilli yapı ÜT sinyalleriyle proksimal ve distal olacak şekilde polarize olur. Proksimal kısım uzar ve bir yarı ve distal ve proksimal segmentleri oluşturur.

Virgül şekilli yapının uzayıp ve katlanmasıyla “s” şekilli cisim oluşur . Bu yapı, nefron oluşumunda iki ayrık sürecin, glomerülogenez ve tübülogenezin öncüsü olarak kabul edilir. S şekilli cismin proksimal segmentinden glomerülün visseral (podositler) ve paryetal (bowman kapsülü) epiteli oluşur. Medial segmentten proksimal tübül,

distal segmentten ise distal tübül yapısı oluşur. Distal tübül kollektif duktusla birleşir ve sonrasında tüm yapı glomerüler kapiller yumağı ile buluşur. Bunu özelleşmiş hücreler arası bağlantılar, basal lamina, endotel fenestrasyonu ve podosit farklanması (ayaksı çıkıntılar ve yarıklı filtrasyon diyaframı yapısının oluşumu) takip eder. ÜT dallanması yeni nefron yapılarının radyal bir şekilde gelişmesi ile devam eder. İlk gelişen nefronlar kortikomedüller bileşkede kalırken, en son gelişen nefronlar dış kortekste renal kapsülün altında yer alır (73).

Glomerüler epitel hücreleri vasküler yapılara farklılaşırken, bu yeni vasküler yapılar varolan damarsal yapılarla birleşmektedir. Düşük oksijen koşulları ve avasküler metanefrik mezenkimden vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü-1 (VEGFR-1), flt-1, angiopoetin 1ve 2, tie-2 gibi reseptörlerin ekspresyonunun vaskülogenezi uyardığı ileri sürülmektedir (74).

Metanefrik mezenşim, nefronu oluşturan yapılar dışında, vasküler progenitör hücrelere, perisitlere, mezengial hücrelere ve fibroblastlara farklılanmaktadır (73). Renal stroma metanefrik gelişim boyunca bir destek doku olmasının dışında ayrıca daha başka rollere de sahiptir. Renal kapsül oluşumunda, nefrogenezde, üreterik dallanmada ve düz kas formasyonunda anahtar yolakları regüle eder. Fox-1 korteks ve medulladaki stromal progenitör hücrelerden eksprese olur. Fox-1 ekspresyonunun kaybı anormal ve aşırı kalınlaşmış renal kapsül gelişimine neden olur (75). Bu kapsülden ektopik olarak kemik morfojenik protein-4 (Bmp4) gibi büyüme faktörlerinin ekspresyonu dallanma morfogenezi ve nefrojenik zonun uzaysal şekillenmesini bozar (76); medullada ektopik kondansasyonlar, hiperproliferasyonlar ve farklılaşma bozuklukları oluşur. Üreterik dallanmada stroma hücreleri ve ÜT kökenli hücreler arasında bir sinyal döngüsü bulunur. Yine stromal hücrelerden salgılanan ve ÜT'deki ret gen ekspresyonunu kontrol eden sinyal faktörleri mevcuttur (77).

Gestasyonun sonlarına doğru interstisium kortikal ve medüller stroma olarak farklılaşmaya başlar. Medüller stroma FGF7 gibi dallanma morfolojisinin sağlanmasında kritik rol oynayan bir faktör salgılar. Yine buradan salgılanan Bmp4 duktus boyunca ektopik tomurcuklanmayı inhibe eder (78). Doğum sırasında medüller stromal hücrelerin bir çoğu henle kulbu ve toplayıcı kanalların uzaması ve papillaya

varabilmesi için apoptoza uğrar. Medüller interstisyum matür interstisyel hücreler , vasküler düz kas hücreleri ve perisit yapılarını oluşturur ve böbrek büyüme ve farklanması tamamlandığında erişkin interstisyum yapısını alır.

Sonuç olarak böbrek gelişimi renal vezikül, virgül biçimli cisimcik, kapiller düğüm yapılarının ortaya çıkması ve sonuç olarak proksimal tübül, henle, distal tübül, jukstaglomeriler kompleks, afferent arteriol yapılarının gelişmesi ile kortex medulla farklılaşması aşamaları ve nihayetinde matür nefronun oluşumu olarak özetlenebilir. 32-34. hafta itibariyle nefron oluşumu tamamlanır ve bu noktadan sonra nefron sayısı artmaz. Bu aşamalarda herhangi bir duraklama, nefron sayısında azalma ile sonuçlanır ve ileriki yıllarda kronik böbrek hastalığı gelişimi için risk yaratır (73).

2.1.14.Preterm Doğumun Böbrek Morfolojisi ve Fizyolojisi Üzerine Etkileri

Feto-maternal ortamdaki değişikliklerin nefron kapasitesi ve fonksiyonları üzerine etkilerine dair kanıtlar genellikle hayvan çalışmalarıyla ortaya konmuştur. Beslenme yetersizliği, maternal düşük proteinli diyet, plasental yetmezlik, vitamin A eksikliği, natural ya da sentetik glukokortikoidler ile alkol ve bazı antibiyotiklere maruz kalmanın nefron kapasitesinde azalma ile sonuçlandığına ilişkin yayınlar vardır (13). Bu etkilenmenin ağırlığında ajain dozu, maruz kalmanın süresi ve dönemi etkili olmaktadır. İntrauterin gelişme geriliği (İUGG) ya da preterm doğum eyleminden kaynaklanan düşük doğum ağırlığı, ilerki yaşamda böbrek kaynaklı hipertansiyon riskinde artışla ilişkilidir.

Ayrıca düşük doğum ağırlıklı bireylerin ilerki yaşamda kronik böbrek hastalığı geliştirme riskinin %70 daha fazla olduğu ortaya konmuştur (8). İUGG olgularında 3. trimesterde klinik olarak kendini ortaya koyan plasental yetmezlik süreci, nefronların %60 ının oluştuğu gelişim basmağına denk gelmektedir. Preterm ve düşük ağırlıklı bebeklerde ise ilerki yıllarda artmış böbrek hastalığı ve artmış kan basıncı ortalamalarının etyolojisi tam olarak ortaya konamamış olmakla birlikte, yaşamın erken döneminde oluşan nefron sayısındaki yetersizlikten kaynaklandığı düşünülmektedir (79-82).

Fonksiyonel renal rezervle ilgili olarak otopsi böbrekleriyle yapılan çalışmalar bulunmaktadır. Bertram ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (83) 400 tane otopsi

materyali incelenmiş ve normal morfolojiye sahip insan böbreğinde nefron sayısında değişkenliğin çok fazla olduğu, nefron sayısının 210 000 ve 2.7 milyon arasında, yaklaşık 13 katlık geniş bir spektrumda dağıldığı gösterilmiştir. Yine benzer bir çalışmada 15 çocuk hastaya ait otopsi böbreklerinde nefron sayısında 4,5 katlık bir aralıkta dağılım gözlenmiştir (84). Erişkin otopsi böbreklerinde yapılan başka bir çalışmada, doğum ağırlığındaki her 1 kg'lık artışın 250 000 nefron artışına neden olduğu öne sürülmüştür (85).

Term bir gebelikte nefroenez doğum öncesinde tamamlanmış olurken preterm bebeklerde 32. haftaya kadar nefroenez hala devam etmektedir. Sutherland ve arkadaşları tarafından yapılan ve 2011 yılında yayınlanan bir çalışmada (86) 2-68 gün arası yaşayan pretermilere ait 28 otopsi böbreği, ölü doğan 32 bebeğe ait otopsi böbrekleriyle gestasyonel haftaları eşleştirilerek karşılaştırılmıştır. 32 GH'dan büyük olup nefroenezini tamamlayan, diğer bir deyişle nefrojenik zon bulunmayan preterm ve term bebeklerin glomerüler jenerasyon sayısının farklı olmadığı gösterilmiştir. Nefroenezin tamamlanmamış olduğu 32 GH'dan küçük preterm bebeklerde ise, aynı gestasyon haftasında olan term bebeklerle karşılaştırıldığında, glomerüler jenerasyon sayısının daha fazla olduğu, nefrotik zon genişliğinin daha az olduğu, glomerülogenezin daha immatür bir evresi olan vezikül evresindeki glomerül sayısının daha az olduğu ve ortalama renal korpüskül alanının artmış olduğu gösterilmiştir.

Bu bulgular üzerinden preterm bebeklerde doğum sonrasında nefroenezde bir duraklama olduğu ancak artmış glomerüler jenerasyon sayısının işaret ettiği akselere bir renal matürasyon olduğu öne sürülmüştür. Aynı çalışmada preterm bebeklerde dış kortekste ortaya çıkan anormal glomerül yapılarının (genişlemiş bowman boşluğu ve büzüşmüş glomerüller) term bebeklere göre daha yüksek bir oranda bulunduğu ve yaklaşık %13'e vardığı ortaya konmuştur. Yine artmış ortalama renal korpüskül genişliği ve artmış böbrek/vücut ağırlığı oranının uterus dışı hemodinamik koşullardan kaynaklanan bir hiperfiltrasyona işaret ettiği belirtilmiştir. Total nefron kapasitesine ulaşmadan doğan preterm bebek, doğum sonrasında, artmış kan akımı ve düşük vasküler rezistansa adapte olabilmek için hipertrofiye gidiyor gibi görünmektedir. Ayrıca pretermelerde doğum sonrasında meduller hücrelerin sayısı artmaya devam etmekte ve böylelikle böbrek ağırlığında vücut ağırlığına göre relatif yükselmeye karşın glomerüler yoğunluk azalmaktadır. Sutherland ve arkadaşlarının yaptığı bu

Çalışma daha önce 2009 senesinde yayınlanan Gubhaju ve arkadaşlarının 12 babuna ait otopsi böbrekleri ile yaptığı benzer bir çalışmanın sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir (87). Bu sonuçlar, Rodriguez ve arkadaşları tarafından 2004 yılında yayınlanan 1000 gramın altında doğan 56 infanta ait otopsi böbreğinin 10 term infanta ait otopsi böbrekleri ile karşılaştırıldığı ve 1000 gram altı ekstrem pretermelerde azalmış glomerüler jenerasyon sayısının saptandığı çalışmayla çelişkilidir. Bu elişki Rodriguezin çalışmasına aldığı ekstrem pretermelerin büyük kısmının aynı zamanda İUGG olması ile açıklanmıştır (86). Ancak bu çalışmada da 40 günden uzun yaşayan ve renal yetmezlik geliştirmeyen preterm bebeklerde hipertrofi ve adaptasyona işaret eden artmış glomerüler boyutlar ölçülmüştür.

Bu bulgular üzerinden hali hazırda oligonefroni ile doğmuş olan pretermin dış korteksindeki olgunlaşmakta olan immatür glomerül yapılarının risk altında olduğu, fonksiyonel olmadığı düşünülen anormal glomerül yapılarının pretermin perinatal dönemde maruz kaldığı antibiyotikler, kardiyovasküler koşullar, resüsitasyon ve hipoksi durumları, non-steroid antiinflamatuvar ajanlar ve antenatal steroid uygulamalarının bir sonucu olup olmadığı çeşitli çalışmalarla sorgulanmıştır (87-92).

Gubhaju ve arkadaşları, nefrogenezis ve nefron maturasyonu üzerine etkilerini de araştırmışlar ve yaptıkları hayvan çalışmasında preterm infantların 21.gününde elde ettikleri böbrek materyallerini aynı gestasyonal yaştaki term infantların böbrek otopsi materyalleriyle karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak preterm infantlarda artmış glomerüler jenerasyon sayısı bulmuşlar ancak bu sayının antenatal steroid alan ve almayan infantlar arasında farklı olmadığını göstermişlerdir. Ancak antenatal steroid alan infantlarda renal hipertrofi ve gelişmiş glomerül sayısında artış saptamışlardır. Bu glukokortikoidlerin organ maturasyonunu hızlandırdığını ve renal fonksiyonlarda iyileşmeye yola açtığını ileri süren başka çalışmalarla uyumludur (93-94). Yapılan bazı çalışmalarda ANS uygulamasının insan ve hayvan infantlarında ortalama kan basıncını, GFH'yi ve renal kan akışını artırdığını ve bunun artmış böbrek maturasyonunun bir sonucu olduğunu öne süren çalışmalar mevcuttur (94-96).

Ancak yapılan çalışmalarda ANS uygulanan pretermelerde ortalama arteriyel kan basıncının 72.saatte anlamlı yükseldiği gösterilmiş ve aslında glukokortikoidlerin böbrek fonksiyonları üzerindeki etkilerinin erken postnatal periyod ile sınırlı olduğu ileri sürülmüştür (97,98).

Preterm doğum, anatomi ve morfoloji ile birlikte renal fonksiyonları da olumsuz şekilde etkiliyor görünmektedir. Term bebekler idrarı 600–800 mOsm/L'ye, preterm bebekler ise 245– 450 mOsm/l'ye kadar konsantre edebilirler. Bu düşük konsantrasyon yeteneği medüllerinin yapısal immatüritesi ve hipertonic gradientin düşük olması, henle kulbu ve toplayıcı kanalların kısa olması, arjininvazopresin (AVP) cevabının azlığı ve prostaglandinlerin AVP ile etkileşiminin bir sonucudur (99). Preterm bebeklerde sodyum ekskresyonu da term bebeklere göre azalmıştır ancak başlangıçta net etki hiponatremi yönündedir. ANS uygulamasının bahsedilen bu tübüler fonksiyonlar üzerindeki etkilerinin, glomerüler fonksiyonlar üzerindeki etkilerinden daha fazla olduğu ileri sürülmüştür. İnsan çalışmalarında, anneye doğumdan 48 saat önce verilen deksametazonun 35 GH'den küçük infantlarda üriner sodyum ekskresyonunu azalttığı gösterilmiştir. (100). Glukokortikoidlere hem antenatal hem de postnatal maruziyetin tübüler iyon transport mekanizmalarının maturasyonunu hızlandırdığına dair hayvan çalışmalarıyla ortaya konan deneysel kanıtlar mevcuttur. 48 saatlik periton içi kortizol infüzyonu koyun fetüslerinde sodyum-potasyum ATPaz mRNA gen ekspresyonunda artışa yol açmaktadır. Benzer sonuçlar infant farelerde tek doz betametazon uygulamasından sonra da gözlenmiştir. (79).

Yaşamın ilk haftasında renal fonksiyonlar gestasyon haftasından ve postnatal yaştan doğrudan etkilenir. Klinik olarak stabil olan preterm yenidoğanlarda kreatinin seviyelerinin yaşamın ilk günlerinde yüksek seyrettiği ve prenatal yaş arttıkça düştüğü ortaya konmuştur. Kreatininin klirensi gestasyonel hafta ve postnatal yaş ile artmaktadır. (101-102) Son zamanlarda yapılan bir çalışmada preterm ve term infantlar arasında 28. günden itibaren fraksiyone sodyum ekskresyonunda bir fark olmadığı ancak kreatinin klirensinin preterm infantlarda daha düşük kaldığı ileri sürülmektedir (103).

2.1.15.Prematurelerde Serum Kreatinini

Bir iskelet kası yan ürünü olan kreatin çeşitli metabolik yollarla kreatinine dönüştürülür. Bu sebepten kas kitlesiyle korelasyon gösterir. Serum kreatinin bowman kapsülünden serbest olarak filtre olur ve bu sebepten GFH'nin iyi bir göstergesi olarak uzun yıllardır böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (73).

Term bir yenidoğanda renal kan akımı ilk birkaç gün içerisinde %10 , daha sonra %15-18 oranında artarken, 34-35 GH'da doğan preterm infantlarda başlangıçta term yenidoğanlara benzer olan kan akımı daha yavaş bir artış gösterdiği görülmektedir. Daha küçük preterm bebeklerde ise renal kan akımı ancak 35. haftadan sonra artmaya başlamaktadır (8).

Serum kreatinin doğumda annenin böbrek fonksiyonlarını yansıtır. Sağlıklı bir term infantta serum kreatinin seviyesi ortalama 0,8 mg/dL olan ilk gün değerinden, 5. ve 7. günler arasında 0.5 mg/dL'ye düşer ve 9. günde 0.3-0.4 mg/dL seviyesine ulaşır. Premature infantlarda ise yaşamın ilk birkaç gününde hafifçe artar ve sonra prematüritenin derecesine göre haftalar ya da aylar içerisinde azalma gösterir. Serum kreatinin seviyesindeki bu düşüş çok küçük prematürelerde GFH'nin düşüklüğü nedeniyle daha da yavaştır (103,104).

Yaşamın ilk haftasında renal fonksiyonlar gestasyon haftasından ve postnatal yaştan doğrudan etkilenir. Klinik olarak stabil olan preterm yenidoğanlarda kreatinin seviyelerinin yaşamın ilk günlerinde yüksek seyrettiği ve prenatal yaş arttıkça düştüğü ortaya konmuştur. Kreatininin klirensi gestasyonel hafta ve postnatal yaş ile artmaktadır. (101-102) Son zamanlarda yapılan bir çalışmada preterm ve term infantlar arasında 28. günden itibaren fraksiyone sodyum ekskresyonunda bir fark olmadığı ancak kreatinin klirensinin preterm infantlarda daha düşük kaldığı ileri sürülmektedir (103).

Yaşamın ilk günlerinde kreatinin immatür tübüller tarafından pasif olarak reabsorbsiyonu da GFH'nin düşüklüğü gibi yüksek kreatinin seviyelerine katkıda bulunmaktadır. Prematürite derecesi arttıkça plazma kreatinin seviyeleri daha yüksek değerlere ulaşabilmekte ve sonrasında sabit bir seviyeye doğru azalarak, yaklaşık 8.-9. haftalarda kreatinin üretiminin ve ekskresyonunun dengeye geldiği bir platoya ulaşmaktadır (12).

Nantes Üniversite Hastanesinde, Bruel ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada (17) 33 GH öncesinde doğan ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde 2003 ve 2009 seneler arasında yatmış olan 1461 preterm infantla yapılan retrospektif bir çalışmada, 3-30. Günler arasında serum kreatinin seviyeleri ölçülerek, prematürite derecelerine göre kritik kreatinin değerleri hesaplanmıştır. Hastalarda kritik kreatinin seviyeleri hesaplanmış ve bu seviyeler hastaların 2 yaşındaki nörogelişimsel sonuçları

ve fetal mortaliteyle karşılaştırılmıştır. Kritik kreatinin seviyeleri 24-27 GH grubunda 1,6 , 28-29 GH grubunda 1,1 ve 30-32 GH grubunda ise 1,0 mg/dL olarak hesaplanmış, bu değerlerin üzerindeki kreatinin seviyelerinin mortaliteyi arttırdığı ve non-optimal nörogelişimsel sonuçlara yol açtığı bulunmuştur (10).

Yine Dijon Üniversitesinde, Iacobelli ve arkadaşları tarafından, 2001 ve 2005 yılları arasında yenidoğan yoğunbakım ünitesinde yatmış olan 32 GH'dan küçük 652 infantla yapılan bir çalışmada (7) 1.gün kreatinin seviyesini en çok etkileyen faktör annenin hipertansiyonu olarak bulunmuştur. Düşük doğum haftası ve patent duktus arteriosus tedavisi için kullanılan ibuprofenin ise daha yüksek serum kreatinin piklerine yol açtığı gösterilmiştir.

Antenatal steroid uygulamalarının serum kreatinin düzeyine etkilerini ortaya koyan az sayıda çalışma mevcuttur. Bunlardan Omar ve arkadaşlarının 1999 yılında yayınladığı, ANS alan 16 ve almayan 14 1000 gram altı pretermelerde yapılan prospektif bir çalışmada yaşamın ilk 7 gününde bakılan kreatinin seviyelerinde istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Aynı çalışmada azalmış hipernatremi insidansı ve erken diürez ve natriürez saptanmıştır. ANS alan hastalarda azalmış insensible su kaybı da saptanmış ve bu etkiler steroid etkisiyle artmış epitelyal matürasyon ve cilt bariyer fonksiyonundaki artışa bağlanmıştır (104).

MATERYAL VE METOD

Hastanemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde ACOG önerilerine göre 7 gün içinde prematüre doğum yapması beklenen tüm 23 0/7-33 6/7 haftalık gebelere klinik endikasyon dahilinde (kortikosteroid aşırı duyarlılığı, sepsis, aktif tüberküloz, koryoamniyonit vb.) rutin antenatal steroid uygulaması (24 saat ara ile iki doz im 12 mg betametazon) yapılmaktadır. Biz de Temmuz 2012- Temmuz 2017 yılları arasında 23 0/7-33 6/7 gebelik haftasında hastanemizde doğan ve yenidoğan yoğun bakım ünitemizde takip edilen ve en az 28 gün yaşamış olan, annede KBY öyküsü olmayan, genetik (Down Sendromu, vb) ve majör anomalisi olmayan (nöral tüp defekti, omfalosel, gastroşizis, siyanotik konjenital kalp hastalığı, gibi) tekiz prematüreleri çalışma kapsamına dahil ettik. Tekrarlayan antenatal steroid kürü alan gebelerden doğan prematüreler çalışma dışı bırakıldı. Maternal klinik verilere ulaşılamayan bebek dosyaları dahil edilmedi. Postnatal 1., 7. Ve 28. Günlerinde serum kreatinin değerleri tam olan dosyalar ayrıldı. Yirmiüç 0/7-33 6/7 gebelik haftasında doğan ve irdelenen toplam 389 bebek dosyasının 94'ü çalışma kapsamına dahil edildi.

Çalışma öncesinde yerel etik komite onayı alındı (Ek-1). Veriler (doğumdan önce antenatal streroid uygulama sayısı ve zamanı, doğum ağırlığı, doğum boyu, doğum baş çevresi, cinsiyeti, gebelik haftası, 1 ve 5. Dakika APGAR skoru, aktif resüsitasyon uygulaması (pozitif basınçlı ventilasyon ya da entübasyon uygulaması olmak) ve postnatal 1., 7. ve 28. Günlerdeki serum kreatinin değerleri) retrospektif olarak seçilen hasta dosyalarından elektronik ortama aktarıldı.

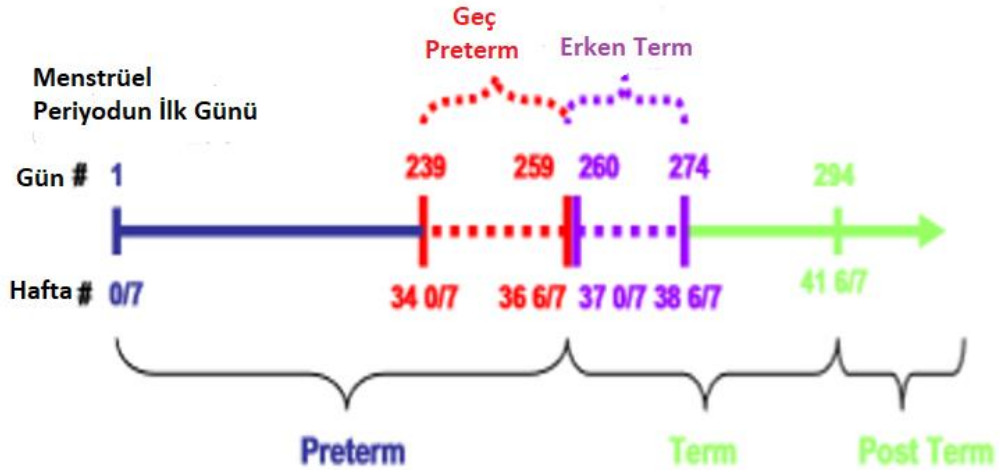
ACOG kriterlerine uygun olarak, 24 saat ara ile iki doz 12 mg betametazon im uygulaması ve ilk doz üzerinden 48-7 gün geçtikten sonra doğum eyleminin gerçekleşmesi 1 tam antenatal steroid kürü tanımı olarak kabul edildi. (39). Bu tanım esas alınarak hastalar 3 gruba ayrıldı.

Grup 1 (Yarım kür): Gebelere 1. doz antenatal steroid uygulamasından sonra 24 saat geçmeden doğan bebekler ve acil doğum eylemi nedeniyle AS uygulanamadan doğumun gerçekleştiği bebekler (n=61).

Grup 2 (Eksik kür): İkinci doz im betametazon uygulamasından sonra 24 saat tamamlanmadan önce doğan bebekler (ya da iki doz alıp ilk dozdan sonra 48 saati tamamlamadan önce doğan bebekler) (n=10)

Grup 3 (Tam kür): 24 saat ara ile 2 doz 12 mg im betametazon tedavisi alıp ilk dozdan sonra ≥ 48 saat-7 gün aralığında doğumun gerçekleştiği bebekler (n=23).

Prematüre bebeklerin gebelik haftası, gebenin son adet tarihi (SAT) ve/veya antenatal fetal ultrasonografik ölçümler ile belirlendi ve doğum sonrası yaşamının ilk iki saati içinde modifiye 'new Ballard' skoru ile doğrulandı. Jaffe metodu ile ölçülen serum kreatinin seviyeleri hasta kayıt sisteminden elde edildi. Prematürite derecesinin kreatinin düzeylerine etkisini de incelemek için hastalar ayrıca aşırı preterm (GH<28 hafta), ileri preterm (GH=28-31 6/7 hafta) ve orta preterm (GH=32-33 6/7) olacak şekilde alt gruplara ayrıldı (Şekil 2). Her bir kür grubu ve prematüre alt grubu 1.gün, 7.gün ve 28. gün serum kreatinin düzeyleri ve değişimleri yönünden karşılaştırıldı.



Şekil 10: Prematürite derecesi ile ilgili tanımlar

Hastanemiz Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi protokollerine göre prematüre bebekler ve kritik hasta yenidoğanlar servo-kontrollü inkübatörlerde bakılmaktadır. Aşırı prematüre bebeklerin bakımında yaşamın ilk haftasında %70, ikinci haftasında

%60, sonrasında ise 33 GH'ya ulaşana kadar %50 küvöz içi nem sağlanmaktadır. Yirmisekiz-32 GH'larında doğan prematüre bebeklerde küvöz içi nem %50 tutulmaktadır. Prematüre bebeklere verilen sıvı desteği ünite protokolüne göre 1. Gün 60-80 ml/kg, 2. Gün 80-100 ml/kg, 3.gün 100-120 ml/kg, 4. ve 7. Günlerde 120-160 ml/kg, 7. Günden sonra 120-160 ml/kg olarak ayarlanıp, klinik durum, günlük tartı değerlendirmesi, günlük idrar çıkışı, kan elektrolit (Na, K) ve üre-kreatinin düzeylerine göre sıvı yönetiminde ayarlamalar yapılmaktadır. Hastaların kan basıncı değerleri uluslararası nomogramlarda belirlenen sistolik, diyastolik, ve ortalama değerlere göre takip edilmektedir. Erken sepsis düşünülen bebeklere kan kültürünü takiben ampirik ampisilin ve gentamisin ya da sefotaksim tedavisi başlanmakta olup, klinik ve mikrobiyolojik gidişe göre antibiyotik rejimi düzenlenmektedir. Solunum desteğinde öncelikle noninvazif-invazif konvansiyonel ventilasyon modları uygulanmaktadır.

Veriler standart dağılım göstermediğinden non-parametrik testler kullanıldı. Sürekli değişkenleri tanımlamak için deskriptif istatistikler kullanıldı (ortalama, standart sapma, minimum, medyan, maksimum). Bağımsız ve normal dağılıma uygunluk gösteren ikiden fazla değişkenin karşılaştırması Kruskal Wallis testi ile yapıldı. Bağımsız ve normal dağılıma uygunluk göstermeyen iki değişkenin karşılaştırması Mann Whitney U testi ile yapıldı.

Bağımlı ve normal dağılıma uygunluk gösteren ikiden fazla değişkenin karşılaştırması Friedman testi ile yapıldı. Bağımlı ve normal dağılıma uygunluk göstermeyen iki değişkenin karşılaştırması Wilcoxon testi ile yapıldı.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak belirlendi. Analizler MedCalc Statistical Software version 12.7.7 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2013) Programı kullanılarak gerçekleştirildi.

BULGULAR

Çalışma gestasyonel yaşları 23 0/7-33 6/7 GH arasında değişen 94 premature bebek üzerinde yapıldı. Olgular yarım kür antenatal steroid alan (grup 1: birinci doz antenatal steroid uygulamasından sonra 24 saat geçmeden doğan bebekler ve acil doğum eylemi nedeniyle AS uygulanamadan doğumun gerçekleştiği bebekler (n=61)), eksik kür steroid alan (grup 2, ikinci doz im betametazon uygulamasından sonra 24 saat tamamlanmadan önce doğan bebekler), tam kür steroid alan (grup 3: 24 saat ara ile 2 doz 12 mg im betametazon tedavisi alıp ilk dozdan sonra ≥ 48 saat-7 gün aralığında doğumun gerçekleştiği bebekler (n=23)) olacak şekilde üç gruba ayrıldı. Grup 1'deki olguların 39'u erkek (%63,9), 22'si kadın (%36,1), 43'ü sezeryan (%70,5) 18'i normal doğun(%29,5), 40 tanesinin (%65,6) 1.dk APGAR skoru <7, 8 tanesinin (%13,1) 5. Dk APGAR skoru <7, 29 tanesine (%47,5) resüsitasyon uygulanmış, 21 tanesi orta preterm (%34,4), 12 tanesi aşırı preterm (%19,6), tanesi 28 ileri preterm (%45,9) idi. Grup 2'deki olguların 5'i erkek (%50)'i kadın (%50), 9'u sezeryan (%90) 1'i normal doğun(%10), 6 tanesinin (%60) 1.dk APGAR skoru <7, 2 tanesinin (%30) 5. Dk APGAR skoru <7, 5 tanesine (%50) resüsitasyon uygulanmış, 1 tanesi orta preterm (%10), 4 tanesi aşırı preterm (%40), tanesi 5 ileri preterm (%50) idi. Grup 3'deki olguların 13'u erkek (%56,5), 10'si kadın (%43,5), 5'i sezeryan (%21,2) 18'i normal doğun(%78,3), 9 tanesinin (%39,1) 1.dk APGAR skoru <7, 1 tanesinin (%4,4) 5. Dk APGAR skoru <7, 5 tanesine (%21,7) resüsitasyon uygulanmış, 4 tanesi orta preterm (%17,4), 7 tanesi aşırı preterm (%30,4), tanesi 12 ileri preterm (%52,1) idi.

Tablo 17 : Kür gruplarında demografik ve klinik özelliklerin dağılımı-1

		Grup 1	Grup 2	Grup 3	P
Cinsiyet	Erkek	39(63,93)	5(50)	13(56,52)	0,633*
	Kadın	22(36,07)	5(50)	10(43,48)	
Dogum Şekli	NSD	18(29,51)	1(10)	5(21,74)	0,377*
	C/S	43(70,49)	9(90)	18(78,26)	
Apgar 1.dk	<7	40(65,57)	6(60)	9(39,13)	0,096*
	≥ 7	21(34,43)	4(40)	14(60,87)	
Apgar 5.dk	<7	8(13,11)	2(20)	1(4,35)	0,321**
	≥ 7	53(86,89)	8(80)	22(95,65)	
Resisütasyon	Yok	32(52,46)	5(50)	18(78,26)	0,086*
	Var	29(47,54)	5(50)	5(21,74)	

<i>Prematürite Derecesi</i>	Orta Preterm	21(34,43)	1(10)	4(17,39)	0,293**
	Aşırı	12(19,67)	4(40)	7(30,43)	
	Preterm				
	İleri Preterm	28(45,9)	5(50)	12(52,17)	
<i>*Ki-Kare</i>					
<i>**Fisher Freeman Halton Testi</i>					

Tablo 18 : Kür gruplarında demografik ve klinik özelliklerin dağılımı-2

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	P
	(n) Ort.+SS Med. (Min.- Maks.)	(n) Ort.+SS Med. (Min.- Maks.)	(n) Ort.+SS Med. (Min.- Maks.)	
<i>Tartı_gram</i>	(61) 1406,72±423,24 1400- (700- 2615)	(10) 1213±623,68 972,5- (820- 2810)	(23) 1244,13±367,94 1230- (630- 1975)	0,327
<i>boy_cm</i>	(61) 38,85±3,92 39- (31-46)	(10) 35,8±5,47 34- (31-48)	(23) 37,1±4,01 37- (30-46)	0,270
<i>bas_cevresi cm</i>	(61) 28,48±3,87 28- (20-49)	(10) 25,7±3,62 25- (21-34)	(23) 27,43±2,78 28- (22-34)	0,069

Grup 1'deki olguların kilo ortalaması 1406,7 gr , boy ortalaması 38,9 cm, baş çevresi ortalaması ise 28,5 cm olarak saptandı. Grup 2'deki olguların kilo ortalaması 1213 gr, boy ortalaması 35,8 cm, baş çevresi ortalaması 25,7 cm olarak saptandı. Grup 3'teki olguların kilo ortalaması 1244 gr, boy ortalaması 37,1 cm, baş çevresi ortalaması 27,4 cm olarak saptandı.

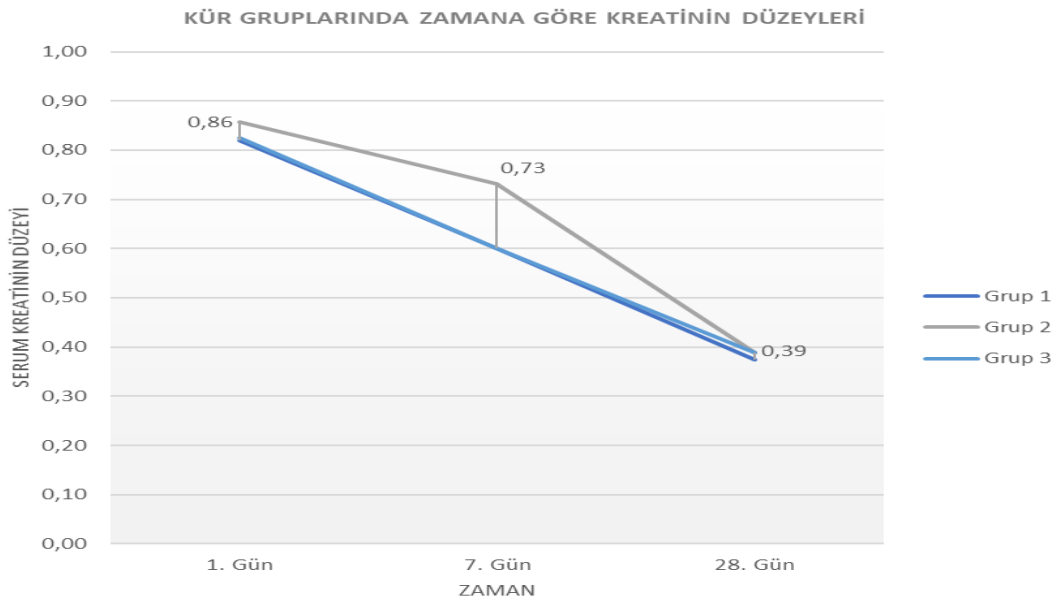
Gruplar arasında 1. Ve 5. Dk'ya ait Apgar skorları, resüsitasyon durumu ve prematürite dereceleri gibi klinik parametrelerin dağılımı açısından da anlamlı fark bulunmadı (*Ki-Kare ve **Fisher Freeman Halton Testleri, $p>0,05$)

Gruplar arasında doğum tartısı, boy, baş çevresi cinsiyet ve doğum şekli arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmayıp, tüm gruplar bu parametreler açısından benzer bulundu. (Kruskal Wallis $p>0,05$)

Tablo 19 : Yarım, eksik ve tam kür ANS alan hastalarda serum kreatinin düzeyleri

Kür sayısı	1.gün Kreatinin	7.gün Kreatinin	28.gün Kreatinin	<u>p¹</u>
	Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS	
	Med. (Min.-Maks.)	Med. (Min.-Maks.)	Med. (Min.-Maks.)	
Grup 1	0,82±0,18 0,82- (0,46-1,5)	0,6±0,18 0,57- (0,27-1,19)	0,37±0,12 0,37- (0,1-0,68)	<0,0001
Grup 2	0,86±0,16 0,87- (0,61-1,06)	0,73±0,28 0,64- (0,5-1,23)	0,39±0,1 0,39- (0,13-0,48)	<0,0001
Grup 3	0,83±0,15 0,81- (0,46-1,19)	0,6±0,22 0,6- (0,12-1,25)	0,39±0,13 0,36- (0,19-0,68)	<0,0001
<u>p²</u>	0,736	0,478	0,772	
Post-Hoc İkili Karşılaştırmalar (p)	1.gün vs. 7.gün	1.gün vs. 28. Gün	7.gün vs. 28.gün	
Grup 1	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
Grup 2	0,169	0,005	0,005	
Grup 3	0,001	<0,0001	0,001	

¹Friedman test p, ²Kruskal Wallis test p, (Wilcoxon test p)



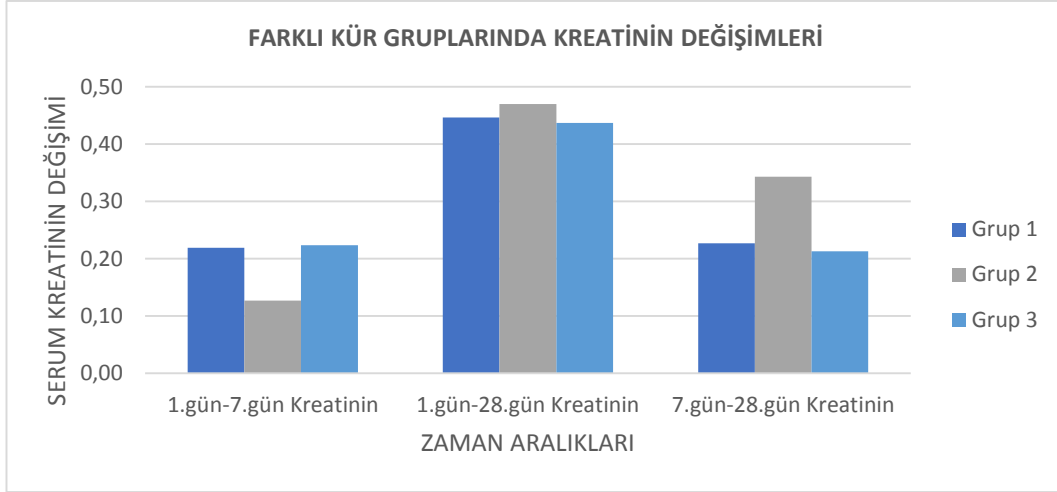
Şekil 11: Kür gruplarında zamana göre serum kreatinin değerleri

Her 3 grupta da kendi içerisinde 1.gün, 7.gün ve 28.gün kreatinin değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmuştur (Friedman $p<0,05$). Yapılan Post-Hoc ikili karşılaştırmada grup 1 ve grup 3 olgularında tüm ikili zamanlar arasında anlamlı farklılık bulunmuş olup , kreatinin değerlerinde 1.günden 28. Güne kadar kesintisiz düşüş görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Wilcoxon test $<0,0001$) Grup 2 olgularında 1.gün ve 28.gün ile 7.gün ve 28.günler arasındaki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş($p=0,005$) , ancak 1. Gün ve 7.gün kreatinin düzeylerinde istatistiksel anlamlı düşüş bulunmamıştır (Wilcoxon $p<0,016$ Bonferroni düzeltmesi). 3 gruba ait 1.,7. Ve 28. Gün kreatinin değerleri birbiriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Kruskal Wallis $<0,05$).

Tablo 20: Gruplar Arasında Serum Kreatinin Düzeylerinin Zamana Bağlı Değişimi

	1.gün-7.gün Kreatinin	1.gün-28.gün Kreatinin	7.gün-28.gün Kreatinin
Kür sayısı	Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS
	Med. (Min.-Maks.)	Med. (Min.-Maks.)	Med. (Min.-Maks.)
Grup 1	0,22±0,22 0,21- (-0,29-0,7)	0,45±0,2 0,47- (-0,02-0,9)	0,23±0,16 0,2- (-0,12-0,7)
Grup 2	0,13±0,27 0,24- (-0,43-0,41)	0,47±0,18 0,49- (0,19-0,68)	0,34±0,26 0,31- (0,06-0,84)
Grup 3	0,22±0,24 0,24- (-0,45-0,9)	0,44±0,19 0,44- (0,06-0,78)	0,21±0,21 0,26- (-0,35-0,57)
<u>p</u>	0,764	0,893	0,524

Kruskal Wallis test p



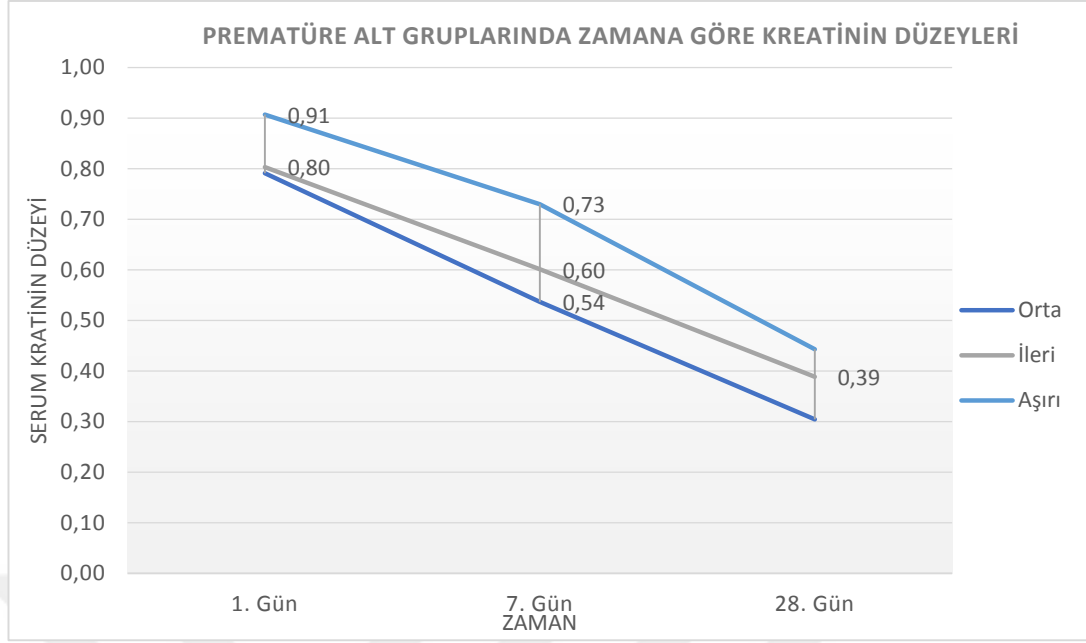
Şekil 12 : Farklı kür gruplarında serum kreatinin düzeylerindeki değişimler

Her 3 grupta kreatinin düzeylerinde 1.,7. Ve 28. Günde ortaya çıkan değişimler birbiriyle karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (Kruskal Wallis $p > 0,05$).

Tablo 21:Orta, ileri ve aşırı prematüre gruplarında 1.,7. ve 28.gün serum kreatinin düzeyleri

Derece	1.gün Kreatinin	7.gün Kreatinin	28.gün Kreatinin	p^1
	Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS	
	Med. (Min.-Maks.)	Med. (Min.-Maks.)	Med. (Min.-Maks.)	
Orta	0,79±0,14 0,81- (0,46-1,06)	0,54±0,15 0,53- (0,27-0,83)	0,3±0,12 0,29- (0,1-0,5)	<0,0001
İleri	0,8±0,16 0,82- (0,46-1,15)	0,6±0,14 0,58- (0,33-0,95)	0,39±0,1 0,38- (0,19-0,68)	<0,0001
Aşırı	0,91±0,18 0,9- (0,7-1,5)	0,73±0,29 0,75- (0,12-1,25)	0,44±0,12 0,44- (0,26-0,68)	<0,0001
p^2	0,069	0,012	0,001	
Post-Hoc İkili Karşılaştırmalar (p)	1.gün vs. 7.gün	1.gün vs. 28. Gün	7.gün vs. 28.gün	
Orta	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
İleri	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
Aşırı	0,032	<0,0001	<0,0001	
	Orta vs. Aşırı	Orta vs. İleri	Aşırı vs. İleri	
7.gün *	0,009	0,068	0,051	
28.gün *	0,001	0,006	0,059	

¹Friedman test p, ²Kruskal Wallis test p, (Wilcoxon test p, *Mann-Whitney U test p)



Şekil 13:Orta , ileri ve aşırı prematüre alt gruplarında 1.,7. Ve 28. Gün serum kreatinin düzeyleri

Orta, ileri ve aşırı preterm gruplarının kendi içinde 1-28.gün aralığında tüm zamanlarda kreatinin değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur (Friedman $p<0,05$).

Post-Hoc ikili karşılaştırma yapıldığında; orta ve ileri derece prematürelerde tüm ikili zamanlar arasında anlamlı değişim görülmüştür ve düşüş yönündedir. Aşırı premature olanlarda ise 1.gün ve 28.gün, 7.gün ve 28.gün arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardır ve düşüş yönündedir ancak 1. gün ve 7.günler arasındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildir (Wilcoxon $p>0,016$ Bonferroni düzeltmesi).

Orta,ileri ve aşırı prematüre grupları arasında 7. Gün ve 28 günlerdeki kreatinin düzeyleri karşılaştırılmış ve anlamlı farklılık olduğu tespit edilmiştir. (Kruskal Wallis $p<0,05$).

Aşırı prematüre grupta 7. Gün ve 28. Gün kreatinin değerleri orta prematüre gruba göre yüksektir ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıdır (Mann-Whitney U $p<0,016$ Bonferroni düzeltmesi).

İleri prematüre grupta 28.gün serum kreatinin değeri, orta prematüre grupla karşılaştırıldığında yüksektir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (Mann-

Whitney U $p < 0,016$ Bonferroni düzeltmesi). 7. Gün kreatinin değerlerinde iki grup arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır.

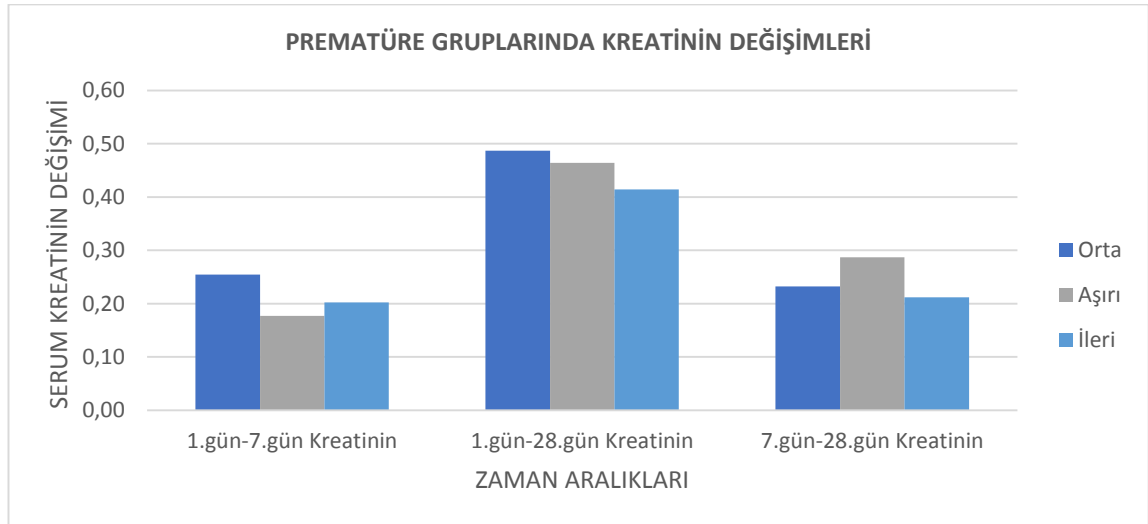
Aşırı ve ileri prematüre grupları karşılaştırıldığında, aşırı prematüre grupta 7. ve 28. Günlerde serum kreatinin değeri ileri prematüre gruba göre yüksektir ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır.

Tablo 22 : Prematüre alt gruplarında 1.,7. ve 28. Günlerdeki serum kreatinin düzeyleri

Derece	1.gün-7.gün Kreatinin	1.gün-28.gün Kreatinin	7.gün-28.gün Kreatinin
	Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS
	Med. (Min.-Maks.)	Med. (Min.-Maks.)	Med. (Min.-Maks.)
Geç	0,25±0,15 0,26- (-0,02-0,53)	0,49±0,17 0,49- (0,21-0,78)	0,23±0,15 0,27- (-0,04-0,55)
İleri	0,18±0,35 0,21- (-0,45-0,9)	0,46±0,2 0,46- (0,12-0,9)	0,29±0,26 0,3- (-0,35-0,84)
Orta	0,2±0,2 0,2- (-0,11-0,67)	0,41±0,2 0,46- (-0,02-0,85)	0,21±0,15 0,18- (-0,12-0,52)
P	0,426	0,329	0,264

Kruskal Wallis test p

Prematüre alt grupları 1.gün-7.gün, 1.gün-28.gün, 7.gün-28.gün kreatinin seviyelerindeki değişim miktarları açısından birbirleriyle karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (Kruskal Wallis $p > 0,05$).



Şekil 14: Premature alt gruplarında serum kreatinin düzeylerinin zamana göre değişimi

Tam kür ANS alan (grup3) olgularında 1.gün, 7.gün ve 28.gün kreatinin ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır. (Friedman $p<0,05$). Post-Hoc ikili karşılaştırma sonuçlarına göre; tüm ikili zamanlar arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardır ve düşüş yönündedir. (Wilcoxon $p<0,016$ Bonferroni düzeltmesi).

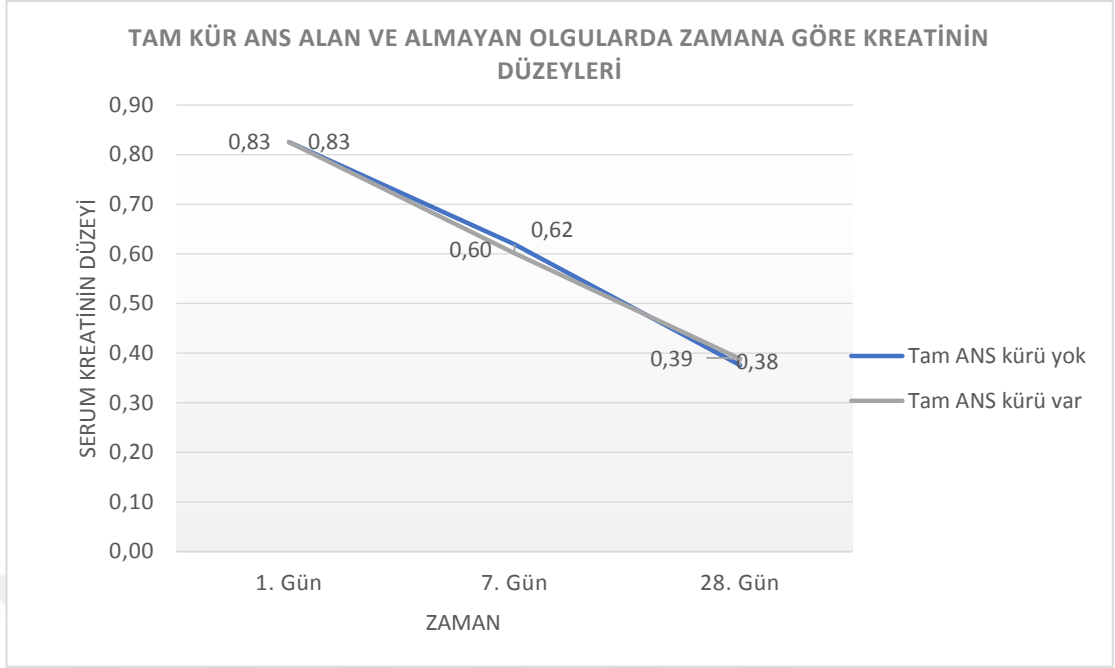
Tam kür ANS almayan (grup1 ve grup 2) olgularında 1.gün, 7.gün ve 28.gün kreatinin ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır. (Friedman $p<0,05$). Post-Hoc ikili karşılaştırma sonuçlarına göre; tüm ikili zamanlar arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardır ve düşüş yönündedir. (Wilcoxon $p<0,016$ Bonferroni düzeltmesi).

Tam kür ANS alan olgular tam kür ANS almayan olgularla karşılaştırıldığında 1. Gün, 7. Gün ve 28 gün kreatinin seviyeleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. (Mann-Whitney U $p>0,05$).

Tablo 23 : Tam kür ANS alan ve almayan olguların kreatinin düzeylerinin karşılaştırılması

Kür	1.gün Kreatinin	7.gün Kreatinin	28.gün Kreatinin	p^1
	Ort. $\pm$ SS	Ort. $\pm$ SS	Ort. $\pm$ SS	
	Med. (Min.-Maks.)	Med. (Min.-Maks.)	Med. (Min.-Maks.)	
Tam Kür yok	0,83 $\pm$ 0,17 0,83- (0,46-1,5)	0,62 $\pm$ 0,2 0,57- (0,27-1,23)	0,38 $\pm$ 0,12 0,38- (0,1-0,68)	<0,0001
Tam Kür var	0,83 $\pm$ 0,15 0,81- (0,46-1,19)	0,6 $\pm$ 0,22 0,6- (0,12-1,25)	0,39 $\pm$ 0,13 0,36- (0,19-0,68)	<0,0001
p^2	0,940	0,853	0,958	
Post-Hoc İkili Karşılaştırmalar (p)	1.gün vs. 7.gün	1.gün vs. 28. Gün	7.gün vs. 28.gün	
Tam Kür yok	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
Tam Kür var	0,001	<0,0001	0,001	

¹Friedman test p, ²Mann-Whitney U p, (Wilcoxon test p)

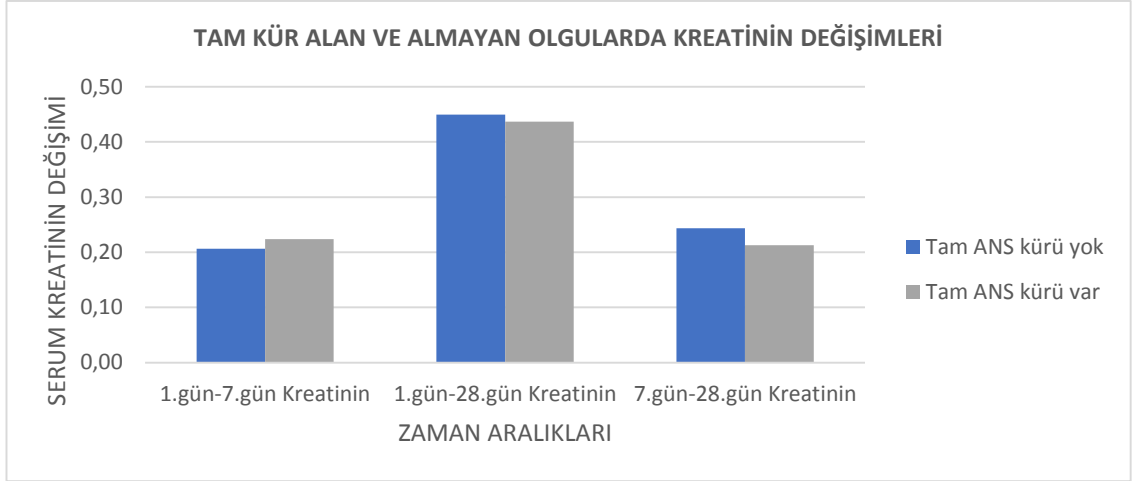


Şekil 15 : Tam kür ANS alan ve almayan olgularda serum kreatinin düzeylerinin zamana göre değişimi

Tam kür ANS alan ve almayan olgulara ait serum kreatinin seviyeleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (Mann-Whitney U $p > 0,05$).

Tablo 24 : Tam kür ANS alan ve almayan olguların serum kreatininin düzeyi değişimlerinin karşılaştırılması

Kür	1.gün-7.gün Kreatinin	1.gün-28.gün Kreatinin	7.gün-28.gün Kreatinin
	Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS
	Med. (Min.-Maks.)	Med. (Min.-Maks.)	Med. (Min.-Maks.)
Tam Kür Yok	0,21±0,23 0,21- (-0,43-0,7)	0,45±0,2 0,47- (-0,02-0,9)	0,24±0,18 0,22- (-0,12-0,84)
Tam Kür Var	0,22±0,24 0,24- (-0,45-0,9)	0,44±0,19 0,44- (0,06-0,78)	0,21±0,21 0,26- (-0,35-0,57)
P	0,699	0,833	0,778
Mann-Whitney U test p			



Şekil 16 : Tam kür ANS alan ve almayan olgularda serum kreatinin düzey değişimleri

Tablo 25 : Orta, ileri ve aşırı prematüre alt gruplarında tam ve eksik ANS kürü alan olgularının dağılımı

Kür	Orta n (%)	İleri n (%)	Aşırı n (%)	p
Tam Kür Yok	22 (84,62)	33 (73,33)	16 (69,57)	0,423
Tam kür Var	4 (15,38)	12 (26,67)	7 (30,43)	
Fisher's Exact				

Orta, ileri ve aşırı prematüre alt gruplarında tam ve eksik kür ANS alan olgularının dağılımlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Fisher's Exact $p > 0,05$).

Tablo 26 : Orta prematüre alt grubunda tam kür ANS alan ve almayan hastaların serum kreatinin düzeylerinin karşılaştırılması

	1.gün Kreatinin	7.gün Kreatinin	28.gün Kreatinin	p ¹
Derece: Orta	Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS	
	Med. (Min.-Maks.)	Med. (Min.-Maks.)	Med. (Min.-Maks.)	
Tam kür Yok	0,78±0,14 0,79- (0,46-0,96)	0,52±0,14 0,53- (0,27-0,81)	0,3±0,12 0,29- (0,1-0,5)	<0,0001
Tam kür Var	0,87±0,16 0,88- (0,67-1,06)	0,64±0,19 0,65- (0,43-0,83)	0,35±0,12 0,36- (0,22-0,45)	0,039
p	0,319	0,286	0,545	
Post-Hoc İkili Karşılaştırmalar (p)	1.gün vs. 7.gün	1.gün vs. 28. Gün	7.gün vs. 28.gün	
Tam kür Yok	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
Tam kür Var	0,068	0,068	0,144	

¹Friedman test p, U p, (Wilcoxon test p)

Tablo 27 : Orta prematüre alt grubunda tam kür ANS alan ve almayan hastaların serum kreatinin düzeylerindeki zamana bağlı değişimlerin karşılaştırılması

	1.gün-7.gün Kreatinin	1.gün-28.gün Kreatinin	7.gün-28.gün Kreatinin
Derece: Orta	Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS
	Med. (Min.-Maks.)	Med. (Min.-Maks.)	Med. (Min.-Maks.)
Tam Kür Yok	0,26±0,16 0,28- (-0,02-0,53)	0,48±0,16 0,49- (0,21-0,68)	0,22±0,13 0,26- (-0,04-0,49)
Tam Kür Var	0,23±0,13 0,24- (0,07-0,38)	0,52±0,26 0,54- (0,23-0,78)	0,29±0,23 0,32- (-0,01-0,55)
p	0,776	0,499	0,270

Mann-Whitney U test p

Orta Prematüre alt grubunda tam kür ANS alan olguların 1.,7. ve 28. Güne ait kreatinin seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (Freidman test p<0,039). Tam kür ANS almayan hastalarda 1., 7. ve 28. Güne ait kreatinin seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (Freidman test p<0,0001).

Tam kür ANS alan ve almayan hastaların 1.7. ve 28. Günkü kreatinin değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (Kruskal Wallis test $p>0,05$)

Post-Hoc ikili karşılaştırma yapıldığında tam kür ANS almayan hastalarda 1.gün-7.gün, 7.gün-28.gün, 1.gün-28. gün kreatininin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (Wilcoxon test $p<0,0001$). Tam kür ANS alan hastalarda ise 1.gün-7.gün, 7.gün-28.gün, 1.gün-28. gün kreatininin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır (Wilcoxon test $p>0,05$)

Orta prematüre alt grubunda tam kür ANS alan ve almayan hastalar arasında 1. Gün 7.gün, 7.gün-28.gün ve 1.gün-28.gün serum kreatinin düzeylerindeki değişimler yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. (Mann-Whitney U $p>0,05$).

Tablo 28 : İleri prematüre alt grubunda tam kür ANS alan ve almayan hastaların serum kreatinin düzeylerinin karşılaştırılması

	1.gün Kreatinin	7.gün Kreatinin	28.gün Kreatinin	p^1
Derece: İleri	Ort.+SS	Ort.+SS	Ort.+SS	
	Med. (Min.-Maks.)	Med. (Min.-Maks.)	Med. (Min.-Maks.)	
Tam Kür Yok	0,81±0,17 0,82- (0,49-1,15)	0,62±0,15 0,58- (0,34-0,95)	0,4±0,1 0,39- (0,22-0,68)	<0,0001
Tam Kür Var	0,78±0,13 0,82- (0,46-0,98)	0,54±0,12 0,56- (0,33-0,69)	0,36±0,12 0,35- (0,19-0,58)	<0,0001
p	0,644	0,147	0,143	
Post-Hoc İkili Karşılaştırmalar (p)	1.gün vs. 7.gün	1.gün vs. 28. Gün	7.gün vs. 28.gün	
Tam Kür Yok	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
Tam Kür Var	0,003	0,002	0,005	

¹Friedman test p, ²Mann-Whitney U p, (Wilcoxon test p)

Tablo 29 : İleri prematüre alt grubunda tam kür ANS alan ve almayan hastaların serum kreatinin düzeylerindeki zamana bağlı değişimlerin karşılaştırılması

Derece: İleri	1.gün-7.gün Kreatinin	1.gün-28.gün Kreatinin	7.gün-28.gün Kreatinin
	Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS
	Med. (Min.-Maks.)	Med. (Min.-Maks.)	Med. (Min.-Maks.)
Tam Kür Yok	0,19±0,21 0,11- (-0,11-0,67)	0,41±0,21 0,47- (-0,02-0,85)	0,22±0,15 0,18- (-0,12-0,52)
Tam Kür Var	0,24±0,15 0,29- (-0,03-0,41)	0,42±0,18 0,43- (0,06-0,63)	0,19±0,14 0,18- (-0,03-0,42)
p	0,292	0,807	0,529
Mann-Whitney U test p			

İleri Prematüre alt grubunda tam kür ANS alan olguların 1.7 ve 28. Güne ait kreatinin seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (Freidman test $p<0,0$). Tam kür ANS almayan hastalarda 1.,7. ve 28. Güne ait kreatinin seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (Freidman test $p<0,005$).

Tam kür ANS alan ve almayan hastaların 1.7. ve 28. Günkü kreatinin değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (Kruskal Wallis test $p>0,05$)

Post-Hoc ikili karşılaştırma yapıldığında tam kür ANS almayan hastalarda 1.gün-7.gün, 7.gün-28.gün, 1.gün-28. gün kreatininin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (Wilcoxon test $p<0,016$) Tam kür ANS alan hastalarda ise 1.gün-7.gün ve 1.gün-28. gün kreatininin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (Wilcoxon test Bonferoni düzeltmesi $p<0,016$). Yedinci Gün-28.gün değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (Wilcoxon test, Bonferoni düzeltmesi $p>0,016$)

Aşırı prematüre alt grubunda tam kür ANS alan ve almayan hastalar arasında 1. Gün 7.gün, 7.gün-28.gün ve 1.gün-28.gün serum kreatinin düzeylerindeki değişimler yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. (Mann-Whitney U $p>0,05$).

Tablo 30 : Aşırı prematüre alt grubunda tam kür ANS alan ve almayan hastaların serum kreatinin düzeylerinin karşılaştırılması

	1.gün Kreatinin	7.gün Kreatinin	28.gün Kreatinin	p ¹
Derece: Aşırı	Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS	
	Med. (Min.-Maks.)	Med. (Min.-Maks.)	Med. (Min.-Maks.)	
Tam Kür Yok	0,92±0,19 0,91- (0,7-1,5)	0,75±0,28 0,76- (0,4-1,23)	0,44±0,11 0,44- (0,26-0,6)	<0,0001
Tam Kür Var	0,88±0,17 0,81- (0,73-1,19)	0,68±0,34 0,67- (0,12-1,25)	0,46±0,14 0,47- (0,27-0,68)	0,006
p	0,525	0,894	0,789	
Post-Hoc İkili Karşılaştırmalar (p)	1.gün vs. 7.gün	1.gün vs. 28. Gün	7.gün vs. 28.gün	
Tam Kür Yok	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
Tam Kür Var	0,176	0,018	0,128	

¹Friedman test p, ²Mann-Whitney U p, (Wilcoxon test p)

Tablo 31: Aşırı prematüre alt grubunda tam kür ANS alan ve almayan hastaların serum kreatinin düzeylerindeki zamana bağlı değişimlerin karşılaştırılması

	1.gün-7.gün Kreatinin	1.gün-28.gün Kreatinin	7.gün-28.gün Kreatinin
Derece: Aşırı	Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS
	Med. (Min.-Maks.)	Med. (Min.-Maks.)	Med. (Min.-Maks.)
Tam Kür Yok	0,17±0,33 0,21- (-0,43-0,7)	0,49±0,21 0,48- (0,13-0,9)	0,32±0,25 0,31- (-0,03-0,84)
Tam Kür Var	0,2±0,41 0,17- (-0,45-0,9)	0,41±0,2 0,44- (0,12-0,68)	0,22±0,3 0,27- (-0,35-0,57)
p	0,947	0,547	0,570
Mann-Whitney U test p			

Aşırı Prematüre alt grubunda tam kür ANS alan olguların 1.7 ve 28. Güne ait kreatinin seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (Freidman test $p<0,0$). Tam kür ANS almayan hastalarda 1.,7. ve 28. Güne ait kreatinin seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (Freidman test $p<0,005$).

Aşırı prematüre alt grubunda tam kür ANS alan ve almayan hastalar arasında 1. Gün 7.gün, 7.gün-28.gün ve 1.gün-28.gün serum kreatinin düzeylerindeki değişimler yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. (Mann-Whitney U $p>0,05$).



TARTIŞMA

Antenatal steroid uygulamalarının serum kreatinin düzeyine etkilerini ortaya koyan az sayıda çalışma mevcuttur. Bunlardan Omar ve arkadaşlarının 1999 yılında yayınladığı, ANS alan 16 ve almayan 14 1000 gram altı pretermelerde yapılan prospektif bir çalışmada yaşamın ilk 7 gününde bakılan kreatinin seviyelerinde istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Aynı çalışmada azalmış hipernatremi insidansı ve erken diürez ve natriürez saptanmıştır. ANS alan hastalarda azalmış insensible su kaybı da saptanmış ve bu etkiler steroid etkisiyle artmış epitelyal matürasyon ve cilt bariyer fonksiyonundaki artışa bağlanmıştır (104). Yine Thayyil ve arkadaşları (11) 2009 senesinde yayınladıkları bir çalışmada aşırı prematüre bebek kohortunda kreatinin referans değerlerini ortaya koymayı hedeflemişler ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde 2001-2004 yılları arasında yatmış olan 28 GH'dan küçük 161 infantta yaşamın ilk 8 haftasında alınan kreatinin ölçümlerine retrospektif olarak ulaşmışlardır. Çalışmada antenatal steroid alan bebeklerde daha düşük kreatinin trendi gözlenmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptanmamıştır. Bateman ve arkadaşları da 2015 yılında yaptıkları bir çalışmada (12) ANS maruziyetinin prematüre gruplarında kreatinin düzeyleri üzerine anlamlı bir etki saptamamıştır.

Benzer şekilde bizim çalışmamızda da yarım kür, eksik kür ve tam kür alan bebeklerin 1.,7. ve 28. Güne ait ortalama serum kreatinin değerleri ve değişimleri birbiriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Yarım kür ANS alan grupta kreatinin düzeylerinin 1.günden 7. güne kadar istatistiksel olarak anlamlı bir düşme göstermediği bulunmuştur. Ayrıca tam kür ANS alan hastalar tam kür ANS almayan hastalarla 1.,7. ve 28. günlerde kreatinin düzey ve değişimleri yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

ANS uygulamasının farklı prematüre alt gruplarındaki etkilerini değerlendirmek için orta, ileri ve aşırı prematüre gruplarında tam kür ANS alan ve almayan hastaların kreatinin düzey ve değişimleri karşılaştırıldığında orta prematüre ve aşırı prematürelerde tam kür grubunda 1.gün-7.gün, 1.gün-28.gün ve 7.gün-28.gün kreatininin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamış, ancak bu steroid etkisinden çok grup

sayısının azlığına bağlı kümülatif etki olarak yorumlanmıştır. İleri prematürelerde tam kür grubunda 7. Gün-28.gün değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmamış, yine steroid etkisinden çok grup sayısının azlığına bağlı kümülatif etki olarak yorumlanmıştır.

Bateman ve arkadaşları (36) 218 preterm bebeğe ait yaşamın ilk 8 haftasındaki veriyi retrospektif olarak değerlendirmişler ve 25-27 GH, 28-29 GH, ve 30-33 GH olmak üzere 3 grupta yaşamın ilk 4-8 haftasına ait kreatinin düzeylerinin seyrini başlangıç, düşüş ve plato evreleriyle tanımlamışlardır. Bu çalışmaya göre başlangıç fazında kreatinin düzeyleri ilk 3-4 gün yükselmekte sonrasında ilk hafta boyunca yavaş bir düşüş göstermektedir. Bu ilk günlerdeki yükseklik gestasyon haftası küçüldükçe daha belirgin bulunmuştur. İkinci fazda ise 3-7 hafta süresince hızlı bir düşüş gözlenmekte yine 25-27 GH grubunda bu süreç 6-7 haftaya yayılmaktayken 30-33 GH grubunda 4-5 haftada tamamlanmaktadır. Özetle kreatinin düzeylerindeki düşüş GH arttıkça daha erken başlamakta ve daha yüksek bir hızda gerçekleşmektedir. Üçüncü aşama olan plato fazında ise infantta ortalama 34-36. haftalarda kreatinin üretimi ve ekskresyonunun yaklaşık 0,27-0,32 mg/dL değerlerinde dengeye geldiği bir platoya ulaşılır.

Bizim çalışmamızda hem kür grupları hem de prematüre gruplarında 1.,7. ve 28. gün serum kreatinin düzeyleri anlamlı farklılık göstermiş ve literatüre uygun şekilde düşmüştür. Yenidoğan Ünitimizde 3. ya da 4. günlerde rutin olarak kreatinin düzeyi bakılmadığından, bu günlerdeki kreatinin piki gösterilememiştir.

Aşırı prematüre grupta 7. Gün ve 28. Gün kreatinin değerleri orta prematüre gruba göre yüksektir. Bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıdır. Literatüre uygun olarak aşırı prematüre grubunda kreatinin düşüşleri daha geç ortaya çıkmıştır.

İleri prematüre grubunda ise 7. günde kreatinin düşüşü orta prematüre grubuyla aynı şekilde gerçekleşmiş ancak 28.gün kreatinin düzeyi orta prematüre gruba göre yüksek kalmıştır. Bu da literatüre uygundur.

Antenatal steroid uygulanma zamanı ile ilgili tam bir fikir birliği bulunmamakla birlikte acil doğum eyleminde doğuma 1-2 saat varsa bile ANS uygulanması önerilmektedir. Bu kısa süre öncesinde uygulanan steroidin fetüs üzerinde etkisi bilinmemekle birlikte, doğumun ne zaman gerçekleşeceği de bilinmediğinden, her

durumda AS yapılmalıdır (17). In-vitro çalışmalarda AS'in 6 saat içerisinde fosfolipid sentezini arttırdığı gösterilmiştir (18). Hastanemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinin rutin uygulaması da 23-34 GH arasında olup acil doğum eylemi nedeniyle doğumhanede kısa süre takip edilen olgular da dahil olmak üzere, kontraendikasyonu olmayan tüm gebelere ANS uygulaması yapmak şeklindedir. Servis yatışı olan hastalarda ise ACOG önerilerine uygun olarak 7 güne kadar doğum beklenmiyorsa ANS uygulaması ertelenebilmektedir. Bu sebepten hastalar tek doz ANS alanlar (grup 1,=yarım kür,), 2 doz ANS alıp etkinin ortaya çıkması için gerekli olan 24 saat geçmeden doğanlar (grup 2=eksik kür) ve 2 doz ANS alıp ilk doz sonrası 48 saat-7 gün zaman aralığına tekabül eden optimal pencere içerisinde doğanlar (grup 3=tam kür) olarak gruplandırılmış, hiç steroid almamış hasta grubu oluşturulmamıştır. Çalışma grubunda anne dosyaları ve steroid uygulanma saatleri tek tek incelenmiş ve antenatal steroid uygulanmayan bebeğe rastlanmamıştır. Bu çalışmamızın kısıtlılıklarından biridir.

ACOG 2016 raporunda preterm eylem riski olan kadınlarda zamanında kortikosteroid uygulaması ve düşük riskli gebeliklerde gereksiz kortikosteroid kullanımının önlenmesi adına yeni stratejiler geliştirmenin kritik önemi vurgulanmaktadır. Bu anlamda antenatal steroid uygulanması ve zamanlamasının takibi ile ilgili ölçümler, kayıtlar ve çalışmaların söz konusu optimizasyonun sağlanmasında kritik ve güncel bir katkı sağlayacağı açıktır (43). Yine 2016 senesinde yapılan Maternal-Fetal Tıp Cemiyeti toplantısında antenatal kortikosteroidlerin gereksiz kullanımında artış olduğuna vurgu yapmıştır. Öte yandan 2015 senesinde yapılan bir çalışmada, çalışmanın yapıldığı merkezde, antenatal kortikosteroid uygulanan kadınların ancak %20-40'ının optimal aralıkta doğum yaptığı saptanmıştır (63). Ohio Perinatal Kalite İşbirliği Raporunda ise antenatal kortikosteroid verilip 2-14 gün içerisinde doğum eylemi gerçekleştiren kadınlar için bu oran ancak %45'tir (64). Bizim çalışmamızda bu oran %24 olarak bulunmuştur.

Pretermelerde fetal akciğer maturasyonu için yaygın olarak kullanılan kortikosteroidlerin merkezi sinir sistemi, gastrointestinal sistem ve endokrinolojik sistem üzerine etkileri ile ilgili çok sayıda çalışma mevcut iken üriner sistem üzerinde ortaya çıkan sonuçları ortaya koyan çalışma sayısı halen oldukça kısıtlı olup ileriki hayatta rejenere olamayan böbrek dokusunun en hızlı gelişme aşamasında uygulanan bu kürün böbrek üzerine etkilerini ortaya koyacak çalışmalar kritik önem arz etmektedir (7).

Prenatal glukokortikoidlerin aynı zamanda renal maturasyonu da stimüle ettiğine dair çalışmalar mevcuttur. Glukokortikoidlerin renal fonksiyonlar üzerine etkileri ile ilgili bilgiler çoğunlukla kısa süreli etkiler üzerine yoğunlaşsa da bu tedavinin aynı zamanda böbrek morfolojisi ve fonksiyonları üzerinde kalıcı etkilere yol açabileceği öne sürülmüştür. Halen antenatal glukokortikoid tedavisinin uzun süreli etkileri ile ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.



SONUÇLAR

ACOG, 23 0/7 hafta ve 33 6/7 hafta arası gebeliklerde, eğer 7 gün içerisinde doğum riski mevcut ise 1 kür ANS (2 doz 12 mg betametazon) uygulaması önermektedir. Çalışmamızdaki kür grupları ACOG kriterlerine göre belirlenmiştir. Hastaların kreatinin seviyeleri 1-28 gün aralığında literatüre uygun şekilde düşmüştür. Aşırı prematüre grupta 7. Gün ve 28. Gün kreatinin değerleri orta prematüre gruba göre yüksek bulunmuş, kreatinin düşüşleri daha geç ortaya çıkmıştır. İleri prematüre grubunda 28.gün kreatinin düzeyi orta prematüre gruba göre yüksek kalmıştır. Kür gruplarından eksik doz yapılan grup 2 olgularında kreatinin düşüşleri 7. günden sonra ortaya çıkmıştır. En düşük tam kür ANS uygulanma yüzdesi orta prematüre grupta olmuştur. Çalışmamızda hiç ANS uygulanmayan hasta grubunun olmaması ANS'nin böbrek maturasyonu üzerine etkilerini yorumlama konusunda kısıtlılık yaratmaktadır

KAYNAKLAR

1. National Institutes of Health Development Consensus Conference. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. JAMA 1995; 273: 413-418.
2. Goldenberg RL. The management of preterm labour. Obstet Gynecol 2002; 100: 102037
3. Crowley P, Chalmers I, Keirse MJ. The effects of corticosteroid administration before preterm delivery: an overview of the evidence from controlled trials. BJOG 1990; 97: 11-25.
4. National Institutes of Health Development Consensus Conference. Antenatal corticosteroids revisited: repeated courses- National Institutes of Health Development Consensus Conference Statement, August 17-18, 2000. Obstet Gynecol 2001; 98: 144150.
5. Carlo WA, McDonald SA, Fanaroff AA, et al: Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks' gestation. JAMA 2011; 306: pp. 2348-2358
6. Asztalos EV, Murphy KE, Willan AR, et al: Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth study: outcomes in children at 5 years of age (MACS-5). JAMA Pediatr 2013; 167: pp. 1102-1110
7. S Iacobelli, F Bonsante, C Ferdinus, M Labenne and J-B Gouyon. Factors affecting postnatal changes in serum creatinine in preterm infants with gestational age <32 weeks. Journal of Perinatology (2009) 29, 232–236
8. White SL, Perkovic V, Cass A, et al: Is low birth weight an antecedent of CKD in later life? A systematic review of observational studies. Am J Kidney Dis 54:248–261, 2009
9. Sayers S, Singh G, Mott S, et al: Relationships between birthweight and biomarkers of chronic disease in childhood: Aboriginal Birth Cohort Study 19872001. Paediatr Perinat Epidemiol 23:548–556, 2009.
10. Bruel A, Rozé J-C, Flamant C, Simeoni U, Roussey-Kesler G, et al. (2013) Critical Serum Creatinine Values in Very Preterm Newborns. PLoS ONE 8(12): e84892. doi:10.1371/ journal. pone.008489
11. S Thayyil, S Sheik, ST Kempley and A Sinha. A gestation- and postnatal age-based reference chart for assessing renal function in extremely premature infants. Journal of Perinatology (2008) 28, 226–229
12. David A. Bateman, William Thomas, Elvira Parravicini, Elena Polesana, Chiara Locatelli and John M. Lorenz. Serum creatinine concentration in very-low-birth-weight infants from birth to 34–36 wk postmenstrual age. Pediatr Res. 2015 May;77(5):696-702. doi: 10.1038/pr.2015.25.
13. Laura Cuzzolin, Vassilios Fanos, Bernadette Pinna, Maria di Marzio, Monica Perin, Paola Tramontozzi .et al. Postnatal renal function in preterm newborns: a role of diseases, drugs and therapeutic interventions. Pediatr Nephrol (2006) 21: 931–938 DOI 10.1007/s00467-006-0118-2
14. Auron A, Mhanna MJ. Serum creatinine in very low birth weight infants during their first days of life. J Perinatol 2006;26:755–60.
15. Bueva A, Guignard JP. Renal function in preterm neonates. Pediatr Res 1994;36:572–7.

16. Gallini F, Maggio L, Romagnoli C, Marrocco G, Tortorolo G. Progression of renal function in preterm neonates with gestational age ≤ 32 weeks. *Pediatr Nephrol* 2000;15:119–24.
17. Rudd PT, Hughes EA, Placzek MM, Hodes DT. Reference ranges for plasma creatinine during the first month of life. *Arch Dis Child* 1983;58:212–5.
18. Stonestreet BS, Oh W. Plasma creatinine levels in low-birth-weight infants during the first three months of life. *Pediatrics* 1978;61:788–9.
19. Walker MW, Clark RH, Spitzer AR. Elevation in plasma creatinine and renal failure in premature neonates without major anomalies: terminology, occurrence and factors associated with increased risk. *J Perinatol* 2011;31:199–205.
20. Gordjani N, Burghard R, Leititis JU, Brandis M. Serum creatinine and creatinine clearance in healthy neonates and prematures during the first 10 days of life. *Eur J Pediatr* 1988;148:143–5.
21. Sonntag J, Prankel B, Waltz S. Serum creatinine concentration, urinary creatinine excretion and creatinine clearance during the first 9 weeks in preterm infants with a birth weight below 1500 g. *Eur J Pediatr* 1996;155:815–9.
22. Jahnukainen T, Chen M, Berg U, Celsi G. Antenatal glucocorticoids and renal function after birth. *Semin Neonatol* 2001;6:351–5.
23. Polin, R. A., Fox, W. W., & Abman, S. H. (2011). *Fetal and neonatal physiology: Volume 2*. In Ian Gross & Philip L. Ballard (Eds), *Antenatal Hormonal Therapy for Prevention of Respiratory Distress Syndrome* pp(825-830). Philadelphia: Elsevier Saunders.
24. Ballard PL: The glucocorticoid domain in the lung and mechanisms of action. In Mendelson CR, editor: *Endocrinology of the lung: development and surfactant synthesis*, Totowa NJ, 2000, Humana Press, p 1.
25. Muglia L, Jacobson L, Dickes P, et al: Corticotropin-releasing hormone deficiency reveals major fetal but not adult glucocorticoid need. *Nature* 373:427, 1995
26. Cole TJ, Myles K, Purton JF, et al: GRKO mice express an aberrant dexamethasone-binding glucocorticoid receptor, but are profoundly glucocorticoid resistant. *Mol Cell Endocrinol* 173:193, 2001.
27. Ballard PL, Ballard RA. Scientific basis and therapeutic regimes for use of antenatal glucocorticoids. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:254-262.
28. 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: 508-513
29. Venkatesh VC, and Ballard PL: Glucocorticoids and gene expression. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1991; 4: pp. 30
30. Adcock IM, and Caramori G: Cross-talk between pro-inflammatory transcription factors and glucocorticoids. *Immunol Cell Biol* 2001; 79: pp. 376
31. Ballard PL. Hormones and lung maturation. In: *Monographs on Endocrinology*, Vol 28. Berlin: Springer-Verlag, p1-345, 1986.

32. Ikegami M, Polk D, and Jobe A: Minimum interval from fetal betamethasone treatment to postnatal lung responses in preterm lambs. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: pp. 1408
33. Liley HG, White RT, Warr RG, et al: Regulation of messenger RNAs for the hydrophobic surfactant proteins in human lung. *J Clin Invest* 1989; 83: pp. 1191
34. Liggins GC: The prevention of RDS by maternal betamethasone administration. 70th Ross Conference report: lung maturation and the prevention of hyaline membrane disease, Columbus, Ohio, 1976, Ross Laboratories, p 189.
35. Gross I, Dynia DW, Wilson CW, et al: Glucocorticoid-thyroid hormone interactions in fetal rat lung. *Pediatr Res* 18:191, 1984.
36. Gonzales LK, Ballard PL: Identification and characterization of nuclear T3-binding sites in fetal human lung. *J Clin Endocrinol Metab* 53:21, 1981.
37. Romaguera J, Zorilla C, de la Vega A, et al: Responsiveness of L-S ratio of the amniotic fluid to intra-amniotic administration of thyroxine. *Acta Obstet Gynecol Scand* 69:119, 1990.
38. McDevitt TM, Gonzales LW, Savani RC, and Ballard PL: Role of endogenous TGF-beta in glucocorticoid-induced lung type II cell differentiation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007; 292: pp. L249
39. Merrill JD, Ballard RA, Cnaan A, et al: Dysfunction of pulmonary surfactant in chronically ventilated premature infants. *Pediatr Res* 56:918, 2004.
40. Liggins GC, Howie RN: A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 50:515, 1972.
41. Crowley P: Promoting pulmonary maturity. In Chalmers IM, Keirse MJNC, editors: *Effective care in pregnancy* (vol 1). Oxford, 1989, Oxford University Press, p 746.
23. Crowley P: Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol* 173:322, 1995.
42. Garite TJ, Rumney PJ, Briggs GG, et al: A randomized, placebo controlled trial of betamethasone for the prevention of respiratory distress syndrome at 24 to 28 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 166:646, 1992.
43. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. Committee opinion No. 713. American College of Obstetrician and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2017;130e 102-9
44. Brownfoot FC, Gagliardi DI, Bain E, et al: Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of premature birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; undefined:
45. Lee BH, Stoll BJ, McDonald SA, Higgins RD. Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants exposed prenatally to dexamethasone versus betamethasone. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2008;121:289–96
46. Jobe AH, Soll RF. Choice and dose of corticosteroid for antenatal treatments. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:878-881.
47. Management of preterm labor. Practice Bulletin No. 171. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2016;128:e155–64.
48. Roberts D, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD004454. DOI: 10.1002/14651858.CD004454

49. Carlo WA, McDonald SA, Fanaroff AA, et al: Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks' gestation. *JAMA* 2011; 306: pp. 2348-2358
50. Periviable birth. *Obstetric Care Consensus No. 4. American College of Obstetricians and Gynecologists.* *Obstet Gynecol* 2016;127:e157–69.
51. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, Tita AT, Reddy UM, Saade GR, et al. Antenatal betamethasone for women at risk for late preterm delivery. *NICHD Maternal-Fetal Medicine Units Network. N Engl J Med* 2016;374:1311–20.
52. Harris DL, Weston PJ, Harding JE. Incidence of neonatal hypoglycemia in babies identified as at risk. *J Pediatr* 2012;161:787–91.
53. Wapner RJ, Sorokin Y, Thom EA, et al: Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids: evaluation of safety and efficacy. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: pp. 633
54. Crowther CA, Haslam RR, Hiller JE, et al: Neonatal respiratory distress syndrome after repeat exposure to antenatal corticosteroids: a randomized controlled trial. *Lancet* 367:1913, 2006.
55. Asztalos EV, Murphy KE, Willan AR, et al: Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth study: outcomes in children at 5 years of age (MACS-5). *JAMA Pediatr* 2013; 167: pp. 1102-1110
56. Abbasi S, Hirsch D, Davis J, Tolosa J, Stouffer N, Debbs R, et al. Effect of single versus multiple courses of antenatal corticosteroids on maternal and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1243–9.
57. McKenna DS, Wittber GM, Nagaraja HN, Samuels P. The effects of repeat doses of antenatal corticosteroids on maternal adrenal function. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183: 669–73.
58. Garite TJ, Kurtzman J, Maurel K, Clark R. Impact of a 'rescue course' of antenatal corticosteroids: a multicenter randomized placebo-controlled trial. *Obstetrix Collaborative Research Network* [published erratum appears in *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:428]. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:248.e1–9.
59. Crowther CA, McKinlay CJ, Middleton P, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 7. Art. No.: CD003935. DOI: 10.1002/14651858.CD003935.
60. Adams TM, Kinzler WL, Chavez MR, Vintzileos AM. The timing of administration of antenatal corticosteroids in women with indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212: 645.e1–4.
61. A statewide project to promote optimal use of antenatal corticosteroids (ANCS). *Ohio Perinatal Quality Collaborative* [abstract]. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(suppl):S224
62. Phelps DG, Giannopoulos G. Effect of dexamethasone on the synthesis of specific proteins in fetal rabbit lung in vivo and in organ culture. *Exp Lung Res* 1984; 7: 195-210.
63. Sloboda DM, Newnham JP, Challis JR. Effects of repeated maternal betamethasone administration on growth and hypothalamic-pituitary-adrenal function of the ovine fetus at term. *J Endocrinol.* 2000; 165: 79-91.

64. Bolt RJ, Weissenbruch MM, Lafeber HN. Development of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the fetus and preterm infant. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002; 15:759-769.
65. Büyükkayhan D. Effect of Antenatal Betamethasone Use on Adrenal Gland Size and Endogenous Cortisol and 17-Hydroxyprogesterone in Preterm Neonates. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2009; 22(11), 1027-1031.
66. Moore KLP, T.V.N.; Torchia, M. G. *The Developing Human: Clinically oriented embryology.* 9th ed. Philadelphia: Saunders. 2011.
67. Scott F. Gilbert *Developmental Biology* (2006) Scott F. Gilbert *Developmental Biology.* Sinauer Associates Inc: Massachusetts. Part1 Figure 14.21
68. Kreidberg JA, Sariola H, Loring JM, et al: WT-1 is required for early kidney development. *Cell* 74:679–691, 1993.
69. Sadler, T W (Thomas W)(2012). Langman, Jan. *Medical embryology.* 13th ed. In *Urogenital System.* pp(250-277) Philadelphia : Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins
70. Kopan R, Cheng HT, Surendran K: Molecular insights into segmentation along the proximal-distal axis of the nephron. *J Am Soc Nephrol* 18:2014–2020, 2007.
71. al-Awqati Q, Goldberg MR: Architectural patterns in branching morphogenesis in the kidney. *Kidney Int* 54:1832–1842, 1998.
72. Shah MM, Sampogna RV, Sakurai H, et al: Branching morphogenesis and kidney disease. *Development* 131:1449–1462, 2004.
73. Polin, R. A., Fox, W. W., & Abman, S. H. (2011). Fetal and neonatal physiology. In Ian M. Smyth, Luise A. Cullen-McEwen, Georgina Caruana, M. Jane Black, John F. Bertram *Development of the Kidney: Morphology and Mechanisms* pp(953-964). Philadelphia: Elsevier Saunders.
74. Loughna S, Hardman P, Landels E, et al: A molecular and genetic analysis of renal glomerular capillary development. *Angiogenesis* 1:84–101, 1997.
75. Hatini V, Huh SO, Herzlinger D, et al: Essential role of stromal mesenchyme in kidney morphogenesis revealed by targeted disruption of Winged Helix transcription factor BF-2. *Genes Dev* 10:1467–1478, 1996.
76. Levinson RS, Batourina E, Choi C, et al: Foxd1-dependent signals control cellularity in the renal capsule, a structure required for normal renal development. *Development* 132:529–539, 2005.
77. Rosselot C, Spraggon L, Chia I, et al: Non-cell-autonomous retinoid signaling is crucial for renal development. *Development* 137:283–292, 2010.
78. Mendelsohn C, Batourina E, Fung S, et al: Stromal cells mediate retinoid-dependent functions essential for renal development. *Development* 126: 1139–1148, 1999.
79. Zohdi V, Sutherland MR, Lim K, et al: Low birth weight due to intrauterine growth restriction and/or preterm birth: effects on nephron number and long-term renal health. *Int J Nephrol* 2012:136942, 2012.
80. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, et al: Low birth weight increases risk for end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 19:151–157, 2008.
81. Cook NR, Cohen J, Hebert PR, et al: Implications of small reductions in diastolic blood pressure for primary prevention. *Arch Intern Med* 155:701–709, 1995.

82. Moritz KM, Mazzuca MQ, Siebel AL, et al: Uteroplacental insufficiency causes a nephron deficit, modest renal insufficiency but no hypertension with ageing in female rats. *J Physiol* 587:2635–2646, 2009.
83. Bertram JF, Douglas-Denton RN, Diouf B, et al: Human nephron number: implications for health and disease. *Pediatr Nephrol* 26:1529–1533, 2011.
84. Zhang Z, Quinlan J, Hoy W, et al: A common RET variant is associated with reduced newborn kidney size and function. *J Am Soc Nephrol* 19:2027–2034, 2008.
85. Hughson M, Farris AB, 3rd, Douglas-Denton R, et al: Glomerular number and size in autopsy kidneys: the relationship to birth weight. *Kidney Int* 63:2113–2122, 2003.
86. Sutherland MR, Gubhaju L, Moore L, et al: Accelerated maturation and abnormal morphology in the preterm neonatal kidney. *J Am Soc Nephrol* 22:1365–1374, 2011.
87. Gubhaju L, Sutherland MR, Yoder BA, et al: Is nephrogenesis affected by preterm birth? Studies in a non-human primate model. *Am J Physiol Renal Physiol* 297:F1668–F1677, 2009.
88. Rodriguez MM, Gomez AH, Abitbol CL, Chandar JJ, Duara S, Zilleruelo GE: Histomorphometric analysis of postnatal glomerulogenesis in extremely preterm infants. *Pediatr Dev Pathol* 7: 17–25, 2004
89. Cullen L, Young R, Bertram J: Studies on the effects of gentamicin on rat metanephric development in vitro. *Nephrology* 5: 115–123, 2000
90. Nathanson S, Moreau E, Merlet-Benichou C, Gilbert T: In utero and in vitro exposure to beta-lactams impair kidney development in the rat. *J Am Soc Nephrol* 11: 874–884, 2000
91. Kent AL, Maxwell LE, Koina ME, Falk MC, Willenborg D, Dahlstrom JE: Renal glomeruli and tubular injury following indomethacin, ibuprofen, and gentamicin exposure in a neonatal rat model. *Pediatr Res* 62: 307–312, 2007
92. Gilbert T, Lelievre-Pegorier M, Merlet-Benichou C: Immediate and long-term renal effects of fetal exposure to gentamicin. *Pediatr Nephrol* 4:445–450, 1990.
93. Fowden A, Szemere J, Hughes P, Gilmour R, Forheard A. The effects of cortisol on the growth rate of the sheep fetus during late gestation. *J Endocrinol* 151: 97–105, 1996.
94. al-Dahan J, Stimmler L, Chantler C, Haycock GB. The effect of antenatal dexamethasone administration on glomerular filtration rate and renal sodium excretion in premature infants. *Pediatr Nephrol* 1: 131–135, 1987.
95. Ervin MG, Seidner SR, Leland MM, Ikegami M, Jobe AH. Direct fetal glucocorticoid treatment alters postnatal adaptation in premature newborn baboons. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 274: R1169–R1176, 1998
96. Stonestreet BS, Hansen NB, Laptook AR, Oh W. Glucocorticoid accelerates renal functional maturation in fetal lambs. *Early Hum Dev* 8: 331–341, 1983
97. van den Anker J, Hop W, de Groot R, van der Heijden B, Broerse H, Lindemans JS, Sauer PJ. Effects of prenatal exposure to betamethasone and indomethacin

- on the glomerular filtration rate in the preterm infant. *Pediatr Res* 36: 578–581, 1994.
98. Robillard JE SF. Developmental aspects of renal function during fetal life. In *Pediatric Kidney Disease* 1992; 3-18.
99. Blackburn ST LD. The renal system and fluid and electrolyte homeostasis. In Blackburn ST LD (ed) *Maternal, Fetal and Neonatal Physiology*. Mexico: WB.Saunders Company 1992; 336-78.
100. Rosenblum S, Pal A, Reidy K. Renal development in the fetus and premature infant. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017 Apr;22(2):58-66. doi: 10.1016/j.siny.2017.01.001.
101. Gordjani N, Burghard R, Leititis JU, Brandis M: Serum creatinine and creatinine clearance in healthy neonates and prematures during the first 10 days of life. *Eur J Pediatr* 148:143–145, 1988.
102. Awad H, el-Safty I, el-Barbary M, Imam S: Evaluation of renal glomerular and tubular functional and structural integrity in neonates. *Am J Med Sci* 324:261–266, 2002.
103. Gubhaju L, Sutherland MR, Horne RS, et al: Assessment of renal functional maturation and injury in preterm neonates during the first month of life. *Am J Physiol Renal Physiol* 307:F149–F158, 2014.
104. Omar SA, DeCristofaro JD, Agarwal BI, La Gamma EF. Effects of prenatal steroids on water and sodium homeostasis in extremely low birth weight neonates. *Pediatrics*. 1999 104:482-488

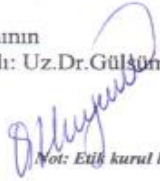
BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Antenatal Steroid Uygulamasının Preterm Yenidoğanlarda Serum Kreatinin Düzeyine Etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2017/192

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	Zuhuratbaba Mh. Tevfik Sağlam Cd. No:11 Bakırköy İstanbul
	TELEFON	(0212) 414 74 04
	FAKS	(0212) 414 74 04
	E-POSTA	nurten.aydemir@saglik.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Özgül Salihoğlu, Doç.Dr.Sebahat Tülpar,Doç.Dr.Asuman Gedikbaşı,Ast.Dr.Elif Bato		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Hastalıkları		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ		
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ	Yok		
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
		FAZ 3	☐	
		FAZ 4	☐	
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐	
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐	
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐	
		İlaç dışı klinik araştırma	☐	
	Diğer ise belirtiniz Retrospektif			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐
				ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Uz.Dr.Gülşüm Oya Hergünel
İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Antenatal Steroid Uygulamasının Preterm Yenidoğanlarda Serum Kreatinin Düzeyine Etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2017/192

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	13.07.2017	1	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	13.07.2017	1	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama		
	SİGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	YOK			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐				
	İLAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
	DİĞER:	☐				
	KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2017-07-19		Tarih: 17.07.2017		
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.						

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Uz.Dr.Gülsüm Oya Hergünel

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Uz.Dr.Gülsüm Oya HERGÜNEL	Anestezi ve Reanimasyon	BEAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç.Dr.Sadık Sami HATİPOĞLU	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	BEAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Meltem Vural	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	BEAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç.Dr.Asuman GEDİKBAŞI	Biyokimya	BEAH	E ☐	K ☒	E ☒	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof.Dr.Ufuk EMEKLİ	Plastik, Rek. Ve Estetik Cerrahi	İ.Ü.İst. Tıp Fak.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Uz.Dr.Gülşay ÖZGÖN	Farmakolog	Nesiller Genetik	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Uz.Dr.Kaya Sami NİZAMOĞLU	Halk Sağlığı	İst. Sağ. Müd.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Emre Şahin	Biyomedikal Mühendisliği	İst. Sağ. Müd.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Özkan TÜM	Hukuk	İst. Sağ. Müd.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Selim Özdemir	Öğretim Görevlisi	Şükrü Balcı MYO	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Uz.Dr.Gülsüm Oya Hergünel
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

