



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**KLİNİĞİMİZDE DOĞUM YAPAN HASTALARA ANTENATAL
KORTİKOSTEROİD UYGULANMASININ VE ZAMANLAMASININ
İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. TÜLİN ÖNDER

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. MEHMET ZEKİ TANER

ANKARA
OCAK 2023



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**KLİNİĞİMİZDE DOĞUM YAPAN HASTALARA ANTENATAL
KORTİKOSTEROİD UYGULANMASININ VE ZAMANLAMASININ
İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. TÜLİN ÖNDER

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. MEHMET ZEKİ TANER

ANKARA
OCAK 2023

TEŞEKKÜRLER

Bu çalışmanın gerçekleşmesinde çok büyük desteği olan, asistanlık süreci boyunca varlığını ve desteğini hissettiren, sadece cerrahi olarak değil rol model olarak gördüğüm tez danışmanım sayın Prof. Dr. Mehmet Zeki Taner' e, iyi ki tanımışım dediğim benim için birer abla olan başta Doç. Dr. Esra İşçi Bostancı ve Dr. Öğr. Üyesi Münire Funda Cevher Akdulum, gerek teorik ve pratik bilgileriyle gerekse de tecrübeleriyle yol gösterici olup eğitimimde katkısı olan tüm değerli hocalarıma teşekkür ederim.

Dört senelik zaman zarfında ailemden çok vakit geçirdiğim, pozitifliğiyle ve yardımlarıyla bu süreyi kolaylaştıran destekleriyle her zaman yanımda hissettiğim başta Dr. Hanife Selvi, Dr. Gülşah Karakuyu ve Dr. Mert Polat olmak üzere tüm eş kıdemlerime, beraber çalıştığım birer abi, abla ve kardeş olarak gördüğüm tüm asistan arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Desteklerini hep hissettiğim, her zaman yanımda olan bugünlere gelmemi sağlayan, emeklerini asla ödeyemeyeceğim başta annem Fatma Önder ve babam İsmail Önder olmak üzere tüm aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iii
TABLolar DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER VE GRAFİKLER	v
1-GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Preterm Eylem	3
2.1.1.Tanım	3
2.1.2. Tarama ve Tanı Yöntemleri.....	5
2.1.3. Preterm Eylem Patofizyolojisi	6
2.1.3.1.Fetal Hipotalamo-Hipofizer Yolak Aktivasyonu.....	7
2.1.3.2.İnflamasyon	8
2.1.3.3.Desidual Kanama ve Uteroplasental İskemi.....	8
2.1.3.4.Artmış Uterin Gerilim	9
2.1.4.Etiyoloji.....	9
2.1.4.1.Demografik Nedenler	10
2.1.4.2.Obstetrik ve Jinekolojik Nedenler	13
2.1.4.3. Enfeksiyonlar	16
2.1.5. Preterm Eylemin Tedavisi.....	16
2.1.5.1.Yatak İstirahati	17
2.1.5.2.Sedasyon	17
2.1.5.3.Hidrasyon	17
2.1.5.4.Cinsel Aktivite Kısıtlaması	17
2.1.5.5.Servikal Serklaj	18
2.1.5.6.Tokoliz	18
2.1.5.7. Kortikosteroidler	19
2.2.Antenatal Kortikosteroid Uygulanması.....	19
2.2.1.Fetal Akciğer Maturasyonu	19
2.2.2. Tarihçe	21
2.2.3. Antenatal kortikosteroid farmakolojisi	22
2.2.4. Antenatal kortikosteroid Kullanımı	26
2.2.5.Kılavuz önerileri	30
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
4.BULGULAR.....	39
5.TARTIŞMA	64
6.SONUÇ.....	75
7.KAYNAKLAR	79
8.ÖZET.....	90
9.SUMMARY	92
10.ETİK KURUL ONAYI	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
11.ÖZGEÇMİŞ.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

KISALTMALAR

11 β -HSD2: 11 Beta-Hidroksisteroid Dehidrogenaz Tip 2

ACOG: Amerikan Jinekoloji Ve Obstetrik Derneği

ADH: Antidiüretik Hormon

AKS: Antenatal Kortikosteroid

APGAR: (Appearance - Pulse - Grimace - Activity - Respiration)

BMI: Vücut Kitle İndeksi-Body Mass İndeks

CRH: Kortikotropin Serbestleştirici Hormon

CRP: C-Reaktif Peptit

CX: Servikal Uzunluk

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü(World health organization)

HPA: Hipotalamo-Hipofizer-Adrenal Aks

IUGR: Fetal Büyüme Kısıtlılığı (Intrauterine Growth Restriction)

IVH: İntraventriküler Kanama

LEEP: Loop Elektrocerrahi Eksizyonu Prosedürü

NEC: Nekrotizan Enterokolit

NIH: Ulusal Sağlık Enstitü (The National Institutes Of Health)

PPROM: Preterm Erken Membran Rüptürü

PR: Progesteron Reseptör

PTD: Preterm Doğum

RDS: Respiratuar Distres Sendromu

SD: Stardart Sapma

VM: Vajinal Muayene

TABLÖLAR DİZİNİ

TABLO 1: KILAVUZ ÖNERİLERİ-1	30
TABLO 2: KILAVUZ ÖNERİLERİ-2	31
TABLO 3: GEBE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER VE HASTANE YATIŞ SÜRESİ.....	41
TABLO 4: GEBELERİN YATIŞ SERVİKAL MUAYENESİ	42
TABLO 5: MEVCUT GEBELİKTEKİ PRETERM EYLEM NEDENLİ MÜDAHALE.....	42
TABLO 6: ANTENATAL UYGULANAN TOPLAM BETAMETAZON MİKTARI(MG).....	44
TABLO 7: ANTENATAL İLK BETAMETAZON UYGULANDIĞINDAKİ GEBELİK HAFTASI	44
TABLO 8: ANTENATAL SON BETAMETAZON UYGULANDIĞINDAKİ GEBELİK HAFTASI	45
TABLO 9: BETAMETAZON YAPILMA ENDİKASYONLARI VE VAJİNAL MUAYENENİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	46
TABLO 10: BETAMETAZON ENDİKASYONLARININ BETAMETAZON YAPILMA MİKTARINA GÖRE KATEGORİZASYONUN KARŞILAŞTIRILMASI	47
TABLO 11: YATIŞ VAJİNAL MUAYENESİNE GÖRE TOPLAM BETAMETAZON DOZU MİKTARI	48
TABLO 12: BETAMETAZON ENDİKASYONLARI İLE İLK-SON DOZ DOĞUMA KADAR GEÇEN SÜRE, TOPLAM BETAMETAZON DOZU, GEBE HASTANEDE YATIŞ SÜRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	50
TABLO 13: PRETERM EYLEM TEHDİDİ, PPRÖM, PREEKLAMPSİ, İUGR NEDENLİ BETAMETAZON YAPILAN HASTALARIN İLK VE SON DOZDAN SONRA İLK 7 GÜN VE İLK 14 GÜN İÇİNDE DOĞUM ORANLARI	51
TABLO 14: PRETERM EYLEM TEHDİDİ, PPRÖM, PREEKLAMPSİ VE İUGR SERVİKAL MUAYENE KARŞILAŞTIRILMASI.....	53
TABLO 15: PRETERM EYLEM TEHDİDİ, PPRÖM, PREEKLAMPSİ, İUGR NEDENLİ BETAMETAZON YAPILAN VE İLK BETAMETAZON DOZ UYGULANDIĞI GEBELİK HAFTASI GÖRE DAĞILIMI	54
TABLO 16: PRETERM EYLEM TEHDİDİ, PPRÖM, PREEKLAMPSİ, İUGR VARLIĞININ VE SON BETAMETAZON DOZ UYGULANAN GEBELİK HAFTASI KARŞILAŞTIRILMASI.....	55

TABLO 17: İLK BETAMETAZON YAPILDIĞINDAKİ GEBELİK HAFTASI VE TOPLAM DOZ KARŞILAŞTIRILMASI	56
TABLO 18: DOĞUM GERÇEKLEŞTİĞİ GEBELİK HAFTASI.....	57
TABLO 19: BETAMETAZON DOZLARI, UYGULAMA HAFTASI, DOĞUM HAFTASI VE DOZLARDAN SONRA DOĞUMA KADAR GEÇEN SÜRE.....	58
TABLO 20: PRETERM EYLEM TEHDİDİ, PPRM, PREEKLAMPSİ, IUGR VARLIĞININ VE DOĞUMUN GERÇEKLEŞTİĞİ GEBELİK HAFTASI GÖRE KIYASLANMASI....	59
TABLO 21: DOĞUMUN GERÇEKLEŞTİĞİ GEBELİK HAFTALARINA GÖRE GELİŞ VAJİNAL MUAYENESİ.....	60
TABLO 22: İLK GELİŞ VAJİNAL MUAYENESİNİN PRETERM EYLEM TEHDİDİ OLAN HASTALARINI DOĞUM HAFTASI DAĞILIMI	61
TABLO 23: BEBEKLERİN APGAR, KİLO, BOY, BAŞ ÇEVRESİ ÖZELLİKLERİ	62
TABLO 24: KORELASYONLAR	63

ŞEKİLLER VE GRAFİKLER

ŞEKİL 1: GEBELİK HAFTALARI	4
ŞEKİL 2 : GEBELİK HAFTASI ÖNCESİ YAŞA BAĞLI DOĞUM RİSKLERİ [40].....	11
ŞEKİL 3: BETAMETAZONE,DEKSAMETAZON	24
ŞEKİL 4 : ANTENATAL BETAMETAZON YAPILMA ENDİKASYONLARI.....	43

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütüne (DSÖ) göre 37. gebelik haftası tamamlanmadan gerçekleşen doğumlar preterm doğum (PTD) olarak tanımlanır [1].

Dünyada preterm doğum insidansı yaklaşık yüzde 10'dur. PTD beraberinde ciddi prematürite sorunları getirmektedir [2] [3]. Günümüzde gelişen ve gelişmekte olan yenidoğan yoğun bakımı üniteleri çok küçük haftalarda doğan bebeklerin de yaşamalarını artırmıştır [4]. Bu preterm yenidoğanlar, önemli sosyal ve ekonomik maliyetle perinatal mortalitenin yaklaşık dörtte üçünden ve uzun vadeli neonatal morbiditenin yarısından fazlasından sorumludur [5]. Erken doğumda gebelik haftası ile mortalite ve morbiteler ters orantılıdır, hafta küçüldükçe mortalite ve morbidite oranları artmaktadır. Bu nedenle gebelik haftasının doğru belirlemek önemlidir. Yıllık ortalama 15 milyon bebek preterm doğuyor ve buna bağlı komplikasyonlar ile karşılaşılıyor. Her yıl bir milyon yenidoğanın başlıca ölüm nedeni preterm doğumdur [6]. Preterm doğan bebeklerde özellikle yaşamın ilk yıllarından çocukluk dönemi boyunca artan hastalık ve ölüm riskleri mevcuttur [7].

Preterm eylemin önemli bir kısmının nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Erken doğumların %30-35' i maternal ya da fetal endikasyonlu iken, %40-45' i spontan erken doğum, %30-35' i membran rüptürünün eşlik ettiği erken doğumlardır [8]. Preterm doğumun diğer nedenleri preeklampsi, fetal büyüme kısıtlılığı (IUGR), çoğul gebelikler, uterin malformasyonlar ,plasental akreata spektrum patolojileri gibi maternal, fetal ve plasental patolojiler kaynaklı endike preterm doğumlardır [9].

Yenidoğan sonuçlarının iyileştirilmesi için preterm doğum eyleminin zamanında teşhisi ve doğru yönetimi esastır. Preterm doğumlardaki başlıca problemlerden biri solunum sistemi problemleridir. Fetal akciğer olgunlaşmasını hızlandırmak ve preterm doğumun solunum komplikasyonlarını en aza indirmek için antenatal kortikosteroidlerin (AKS) uygulanması antenatal dönemde en uygun tedavi şeklidir [10]. 1972' de Liggins ve Howie' in antenatal kortikosteroidler ilgili yaptığı çalışmalar kortikosteroidlerin günümüzde fetal akciğer maturasyonunda kullanımına öncü olmuştur [11]. Antenatal kortikosteroid alan preterm yenidoğanlarda dolaşım durumunu iyileştirdiği ve tedavi almayanlara göre respiratuar distres sendromu (RDS) oranlarında azalma, düşük intraventriküler kanama (IVH) ve nekrotizan enterokolit (NEC) oranları gösterilmiştir. İdeal tedavi zamanlaması antenatal kortikosteroid doğumdan önce en yüksek etkinliğe ulaşılacak şekilde planlanır ve bu ilk dozdan itibaren 2-7 gündür. İlk dozdan sonra AKS plasental metabolizasyon sonrası ancak 2-3 saat sonra fetal üniteye etkin konsantrasyonlara ulaşır [12]. Beklenen erken doğumdan 24 saat ile yedi gün içinde yapılması en uygun zamanlamadır [13] [14]. Bu nedenle beklenen doğum tarihinden itibaren en erken 24 en geç 7 gün içinde uygulanmış olması gerekmektedir. Bir doz betametazon alıp ikinci doz yapılmadan doğumu gerçekleşen bebekler tedavi almayanlara göre daha iyi sonuçlara sahiptir [14].

İlk antenatal kortikosteroid küründen sonra 7 gün içinde doğum gerçekleşmemişse tekrarlayan kürler uygulanması uygulanmaktadır. Yapılan hayvan ve bazı insan çalışmalarına dayanarak, tekrarlanan doğum öncesi dozların doğum ağırlığında azalmaya, fetal beyin ve diğer organ boyutlarında azalmaya ve

anormal nöronal gelişime yol açabileceğine dair endişeler artmaktadır [15]. Bu nedenle 2001 Ulusal Sağlık Enstitü (NIH) tekrar kür alan yenidoğanlar için konsensüsünde yer alan “veriler olumlu bir fayda-risk oranı ortaya koyana kadar, kurtarma tedavisi de dahil olmak üzere antenatal kortikosteroidlerin tekrar kürleri klinik çalışmalara net sonuçlanana kadar mümkünse uygulanmamalıdır” şeklindeki yayınıyla tekrar dozlardan kaçınılması önerilmiştir [16]. Bu nedenle ilk doz antenatal kortikosteroid uygulanmasına ve zamanlamasına karar vermek kritik bir önem kazanmıştır. Kliniğimizde de preterm doğum eyleminde olan hastalarımızda doğum öncesi uygun kriterleri karşılaması durumunda antenatal kortikosteroid kullanılmaktadır. Bu çalışmamızda AKS uygulamalarımızın zamanlanması, doz tekrarı ve miktarının incelenmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Preterm Eylem

2.1.1.Tanım

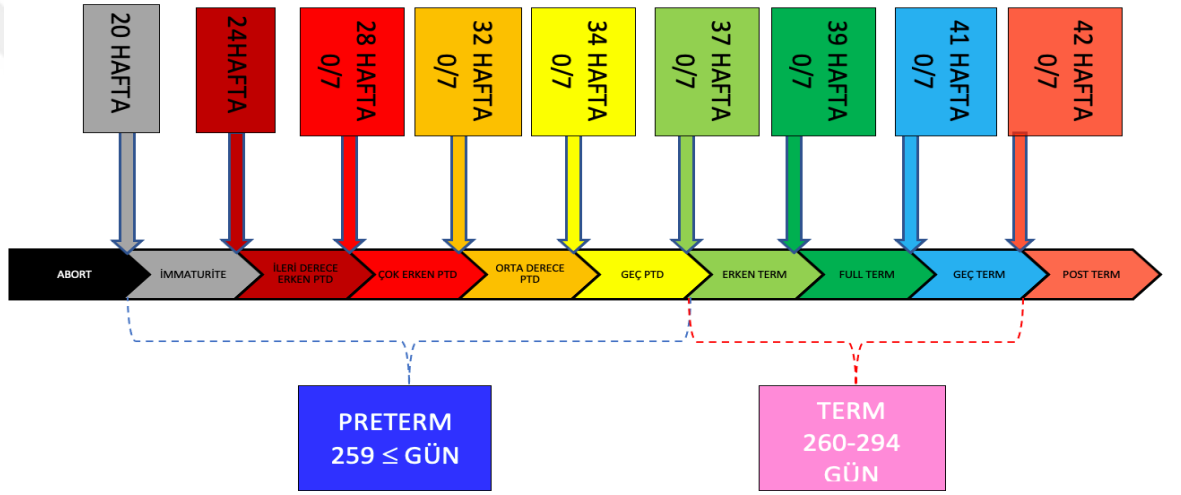
Dünya Sağlık örgütüne göre 37. gebelik haftasını tanımlamadan veya son adet tarihinden itibaren 259 günü tamamlamadan gerçekleşen doğumlar preterm doğum olarak kabul edilmektedir [1].

Preterm doğum tanımına bakıldığında ACOG’ göre, 34 ila 36 gebelik haftası arasında gerçekleşen doğumlar geç preterm olarak kabul edilir [17]. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri bu tanımın yanı sıra 34 gebelik haftasından önceki doğumları erken preterm olarak adlandırır [18].

Preterm doğum haftalarını DSÖ daha ayrıntılı olarak alt gruplara ayırmıştır;

- 28 hafta öncesi: ileri derecede erken PTD (preterm doğumların %5,3' ü)
- 28-31 hafta 6 gün arası: çok erken PTD (preterm doğumların %10,4' ü)
- 32 – 33 hafta 6 gün arası: orta derecede erken PTD
- 34 -36 hafta 6 gün arası : geç PTD olarak tanımlanır [1] (şekil-1).

Şekil 1: Gebelik Haftaları



Erken doğumların çoğu spontan geliştiği için riskli gebeleri belirlemek gerekmektedir. Preterm doğumlar, spontan (PPROM eşlik eden veya etmeyen) ve endike olarak gruplandırılır [19].

Spontan preterm eyleme neden olan mekanizmalar; vasküler bozukluklar, enfeksiyonlar, stress, uterin distansiyon, servikal hastalıklar, maternal-fetal tolerans bozuklukları, desidual yaşlanma, idiyopatik olabilir. Endike preterm doğumlar ise maternal veya fetal nedenler ile indüklenip erken doğumun gerektiği doğumlardır; preeklampsi, IUGR vb. nedenlerden kaynaklanabilir. Doğum zamanlaması hastaya, fetüse ve kliniğe göre planlanır.

2.1.2. Tarama ve Tanı Yöntemleri

Preterm eylem; düzenli miyometriyal kasılmaların etkisiyle gerçekleşen servikal silinmenin, servikal dilatasyonun veya her ikisinde eşlik ettiği klinik tabloyu kapsar. Bu duruma vajinal kanama ve membran rüptürünün de eşlik etmesi tanıyı güçlendirir. Preterm eylem tehdidi ise bu tanıma servikal değişikliklerin eşlik etmediği uterin kontraksiyonlar olarak adlandırılır [3].

Tokometre ile uterin kontraksiyon monitorizasyonu yapılır. Tokometrede;

- 20 dakikalık ölçümleri takiben düzenli 4 kontraksiyonun olması veya
- 60 dakikalık ölçümde 6 ve daha fazla düzenli kontraksiyonun olması
- Buna eşlik eden servikal açıklığın 2 cm ve servikal silinmenin %80 olması gerçek erken doğum eylemi olarak adlandırılır [20].

Eğer bu kriterler karşılanmıyorsa yalancı preterm eylem olarak adlandırılır.

Prospektif çalışmalarda erken doğum tehdidi şüphesiyle antenatal kortikosteroid alan hastaların sadece %10,7' si optimal terapötik ilk 7 gün pencere içinde doğum yaptığı gösterilmiştir [21]. Erken doğum risklerinin belirlenmesinde; hastanın demografik, obstetrik öyküleri dışında, ultrason ile servikal uzunluk ölçümleri ve açıklığının değerlendirilmesi, salınan biyokimyasal belirteçler yardımıyla da konulabilir. Bu ölçümler için dijital muayene, transvajinal ultrason ve servikovajinal sıvıdan desidual aktivite göstergesi olan fetal fibronekin testi yapılabilir. Servikal uzunluğun ölçümünde optimal koşullar yerine getirilerek yapılan transvajinal ultrason; 30 mm veya daha uzun bir servikal uzunluk semptomatik olmayan gebelerde düşük erken doğum riski taşıdığıının göstermektedir. Ölçümün 25 mm altında olması kısa serviks olarak adlandırılır.

2.1.3. Preterm Eylem Patofizyolojisi

Erken doğum eylemini önlemek için gebelerdeki doğum sürecini başlatan fizyolojinin anlaşılması önem arz etmektedir. Erken doğum mekanizmasının tetikleyen yollar, çeşitli uyaranlar ve bunların kendi içinde hormonal etkileşimleri ile aktive olmakta ve erken doğuma neden olmaktadır.

Uterin hücrelerde bulunan progesteron reseptör sinyal bozukluğu; fonksiyonel progesteron, progesteron çekilmesi gibi durumlar doğum için ana tetikleyicidir. Aynı zamanda uterin dokulardaki intrinsik veya ekstrinsik uyaranların yol açtığı inflamasyon, doğum için tetikleyici olduğu düşünülmektedir [22]. Progesteronun anti inflamatuvar etkisi serviks ve miyometriumda izlenir. Doğum da mekanizma progesteron geri çekilmesine dayanırken; bu reseptör düzeyinde gerçekleşir. Progesteron reseptörü (PR) miyometrial izoformu olan; PR-A/PR-B oranının 1 üzerine çıkması progesteronun baskılandığının göstergesidir [23]. Böylelikle progesteronun etki mekanizmaları aktifleşir. Erken doğum patofizyolojisinde term doğumdan farklı olarak dört ana patolojik süreç vardır;

- Maternal veya fetal strese bağlı kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH) aracılığıyla fetal hipotalamik-hipofiz-adrenal aks erken aktivasyonu
- Aşırı inflamatuvar cevaba yol açan amniyotik ve sistemik enfeksiyon, sistemik enflamasyona yol açan sistemik hastalıklar veya değişmiş genital mikrobiyom
- Desidual kanama; retkoryonik hematoma, ikinci trimester kanamaları

- Patolojik uterus distansiyonu; polihidraamniyoz, çoğul gebelik uterin anomali

Bu olaylar; servikal değişikliğe, membran/desidual aktivasyona ve artan uterin kontraktilitesine neden olur. Erken doğum veya erken membran rüptürü gerçekleşmeden önce bu yolaklar aktifleşebilir.

2.1.3.1.Fetal Hipotalamo-Hipofizer Yolak Aktivasyonu

Maternal veya fetal stresin fetal hipotalamo-hipofizer-adrenal aksı (HPA) aktive edip erken doğum etmenleri arasında olduğu düşünülmektedir. Kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH), kasılmaları başlatan lokal prostoglandin üretimine neden olabilir[24]. Uteroplasental iskemi de stres nedenleri arasında büyük bir önem arz etmektedir. Desidual alanda spiral arteriollerin yetersiz farklılaşması fizyolojik transformasyonun olmaması ve villüs yapılarının düzensiz maturasyonu plasental vasküler patolojilerine neden olur. Bundan kaynaklı plasental alanda enfarktler, kanamalar gelişmektedir [25].

Hipotezlerden biri de gebeliğin süresini belirleyen plasentanın biyolojik zamanlaması; CRH aktive edilmesine bağlıdır. Yapılan çalışmalarda ikinci trimester da ölçülen CRH değeri ; yüksekse erken doğum , düşükse postterm doğumla ilişkilendirilmiştir [26]. Term döneme yakın gebede CRH bağlayıcı globulindeki azalmayla serbestleşen CRH, uterin kontraktiliteyi direkt uyarak doğumu tetikler [27]. Ritmik miyometriyal kasılma tetiklenir.

2.1.3.2.İnflamasyon

Amniyotik veya sistematik enfeksiyonlar erken doğum etyolojinin önemli nedenlerindendir. İntraamniyotik enflemasyon olmasıyla, spontan erken doğum riski %30 iken, erken membran rüptünün olduğu erken doğumlarda ise %60 oranlarında risk artmıştır[28]. İnflamasyon kaynaklı sitokinler; prostoglandin miktarlarında artışa neden olarak erken doğumu tetikleyebilir. Servikovajinal artmış IL-6 (interlökin) seviyeleri ile amniyotik sıvıda olup plazmada olmayan CRP (c-reaktif peptit) ve IL-6 asemptomatik gebelerde erken doğum arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır [29].

Prostoglandinler hormon benzeri etki gösteren lipidlerdir. Doğum eyleminde miyometriyal kontraksiyon, gevşeme ve inflamasyon gibi önemli fonksiyona sahiplerdir. Miyometrium ve serviksten eksprese edilen 8 farklı G-proteinini etkiler [30]. Prostoglandinler; fosfolipaz A₂ ve C aktivitesiyle araşidonik asitten sentezlenirler. Prostoglandin aktivitesi kontrolü için önemli bir kontrol noktası da 15-hidroksiprostoglandin dehidrogenaz aktivitesini düzenleyen prostoglandin mekanizmasıdır. Bu enzimin aktivasyonu ile uterus ve servikte prostoglandin aktivasyonu inhibe olur [31].

2.1.3.3.Desiudal Kanama ve Uteroplasental İskemi

İlk trimester kanamaları erken doğum etyolojide yer almaktadır. Bu kanamalar desiudal kaynaklı kanamalardır ve erken membran rüptürüne de yol açabilir [32].

Maternal kaynaklı lezyonlara bakıldığında spiral arteriyollerin transformasyonun yetersizliği, ateroskleroz ve tromboz olarak görülür. Fetal kaynaklı anormallikler, villöz arteriollerin sayısı azalmış ve fetal arteriyel trombozlar görülür [33, 34]. İskemide Anjiyotensin II direkt veya prostoglandin aracılığıyla miyometiryal kontraktileteye neden olabilir. Desidual nekroz ,kanama miyometriyal kasılmaya neden olan trombinler aracılığıyla seviyesi yükselerek doğum eylemini başlatabilir [35] .

2.1.3.4.Artmış Uterin Gerilim

Gebeliğin devamı için uyum mekanizmalarından biride uterusta bulunan miyositlerin fetuse, plasentaya ve amniyon mayisinin artışına uyum sağlamak için hipertrofi ve hiperplaziye uğramasıdır. Ancak uterustaki ve fetal kompartmanlardaki büyümenin birbirinden orantısız ve hızlı olduğu; çoğul gebelikler, polihidroamniyoz veya uterin anomalilerin de mevcut olduğu gebelerde erken doğum oranları artmıştır. Artan uterin gerilimin etkisiyle sitokinlerin salınması uterusun kasılmasına neden olarak erken doğum eylemini başlatabileceği düşünülmektedir [36].

2.1.4.Etiyoloji

Preterm doğumlar 4 kategoriye ayrılır;

- 1-Membranlar sağlamken, spontan başlayan açıklanamayan erken doğumlar
- 2-İdiopatik erken membran rüptürün
- 3-Maternal ve fetal nedenler kaynaklı endike endikasyonlu erken doğum
- 4.Çoğul gebelikler, polihidroamniyoz vb.

Erken doğumların %30-35' i maternal ya da fetal endikasyonlu iken, %40-45' i spontan erken doğum, %30-35' i membran rüptürünün eşlik ettiği erken doğumlardır [8]. Çoğul gebelikler fetus sayısının ile doğru orantılı olarak preterm veya düşük doğum ağırlığı ile sonuçlanır [37]. Etiyolojik nedenler multifaktöriyeldir. Tam olarak anlaşılamamıştır.

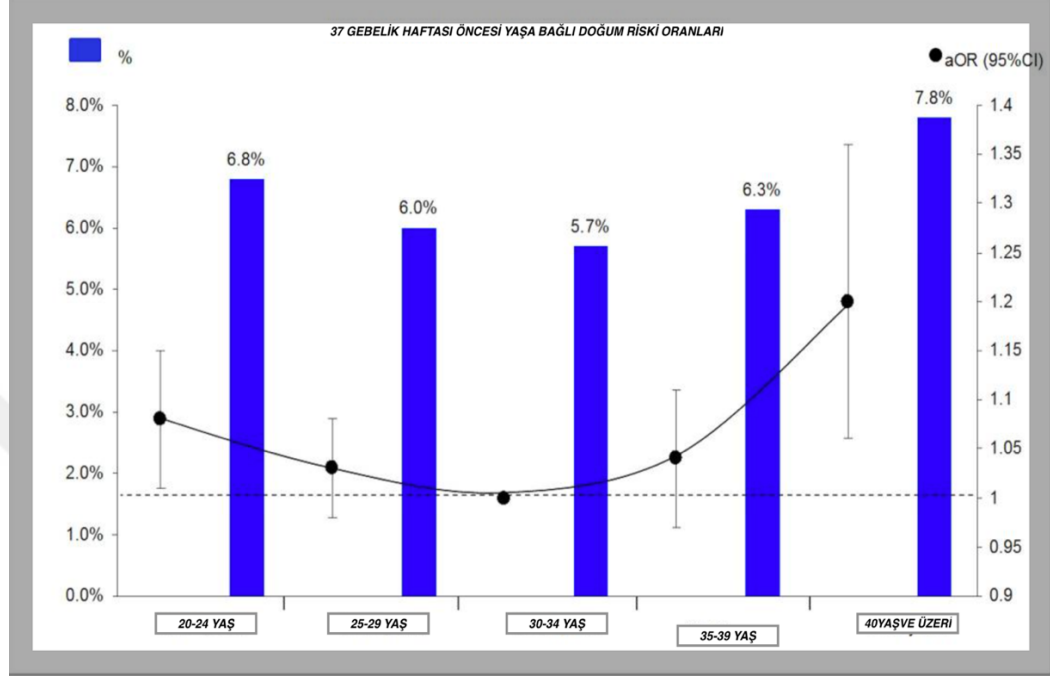
2.1.4.1.Demografik Nedenler

Birçok gebede sosyodemografik özellikler erken doğum riski ile ilişkilidir. Özellikle anne yaşı, medeni durumu, ırk etnik köken ve sosyoekonomik durum, erken doğum için risk faktörleri arasındadır. Bu faktörlerin birçoğu sigara ve fiziksel aktivite gibi davranışsal risk faktörlerini ve stres, ayrımcılık ve sosyal destek yoksunluğu gibi psikososyal durumlar ile birliktedir [38].

a) Maternal Yaş

Özellikle erken ve ileri maternal yaş erken doğum risk faktörleridir. Gelişmiş ülkelerde gittikçe artan maternal yaş erken doğum riski ilişkisi birçok çalışmada rapor edilmiştir. Otuz beş yaştan büyük gebelerde spontan erken doğum riski artmıştır [39]. Erken doğum riskini artıran yardımcı üreme teknikleri, sistemik hastalık öyküsü, geçirilmiş işlemler ileri yaş gebelerde artmış olduğu için bu durumlarda bu yaş grubunda riskleri artırabilir [40].

Şekil 2 : Gebelik Haftası Öncesi Yaşa Bağlı Doğum Riskleri [40]



b) Irk-Etnisite

Erken doğum riski farklı etnik kökenlere göre değiştiği gözlenmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde siyah ırkın gebelik süresinin beyaz ırka göre daha kısa olduğu görülmüştür [41]. Asyalı ve İspanyol kökenli gebelerde erken doğum oranlarının arttığı izlenmiştir [42].

c) Vücut Kitle İndeksi ve Nutrisyonel Nedenler

Vücut kitle indeksi (BMI) 18,5 altında olan gebeler hem spontan erken doğum hem endike erken doğumlar için risk taşır [43]. Obezite tek başına erken doğum riskini artırmamaktadır fakat, BMI yüksek ve beslenme bozukluğu olan gebelerde nöral tüp defekti gibi konjenital anomaliler artması, preeklampsi, diyabetes mellitus gibi gebelik komplikasyonlarının görülmesi nedeniyle endike erken doğum oranları artmaktadır [44].

d)Tütün ve Madde Kullanımı

Gebeler de sigara kullanımı miktar bağımsız olarak erken doğum riskini artıran nedenlerdir [45] [46]. Ayrıca sigara kullanımının neden olduğu plasental patolojiler, erken membran rüptürü ve fetal büyüme kısıtlılığı gibi komplikasyonlarda bu riskin artmasında rol oynamaktadır [47].

e) Maternal Stres

Maternal ve fetal stresin fetal membranlar, desüda ve plasentaki CRH aktivasyona neden olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. CRH , kasılmaları başlatan lokal prostoglandin üretimine neden olabilir [24].

f) Sosyoekonomik Durum ve Eğitim

Eğitim düzeyindeki azalma, sosyoekonomik durumunu kötü olması erken doğum riskini artırabilen faktörlerdendir. Bunlar gebelik süresince kaliteli bakıma ulaşamayacağı ulaşım problemlerine, maliyet problemlerine neden olmaktadır. Düşük eğitim düzeyleri düşük sosyoekonomik gelir ile ilişkilendirilmiş ve çalışmalarda erken doğum riskinin bu gruplarda artığı gözlenmiştir [38].

g) Genetik Faktörler

Maternal erken doğum geçmişi olan kadınların, kendi gebeliklerinde de erken doğum riskleri artmıştır. Bu genetik aktarım non-mendelian genetik polimorfizm kaynaklı olduğu düşünülmektedir [48].

2.1.4.2.Obstetrik ve Jinekolojik Nedenler

a) Gebelikler arası süre

Gebelikler arasındaki sürenin 18 aydan kısa olması, 59 aydan fazla olması erken doğum ile ilişkilidir [49]. Gebelikler arası kısa süreler hormonal dengesizlikler, nutrisyonel eksikliklerin katkısı olduğu düşünülür. Gebelikler arası uzun süreler ise gebelik adaptasyonları ile önceki doğum etkisinin azalttığı ileri sürülmektedir [50].

b) Geçmiş gebelik öyküsü

Erken doğum öyküsü en önemli ve en kabul gören risk faktörüdür. Bir önceki gebelikte erken doğum yapan bir gebenin sonraki doğumlarında 4 kat risk artışı gözlenir [43]. Term doğum sonrasında gelecek gebeliklerde erken doğum riski azalır [51]. Tekrarlayan preterm doğumlarda doğum haftası, erken doğum öyküsünün kaçınıcı gebeliğinde olduğu ,önceki gebelik sayısı, hastanın bireysel risk faktörleri ve term doğum öyküsü önemlidir [52].

c)Uterin ve Servikal Faktör ve Müdahaleler

Terminasyon veya düşük nedenli replüktif öyküde birden fazla dilatasyon küretajın olmasında riski artırdığı gözlemlenmiştir [53]. Müllerian kanal anomalilerine sahip kadınları erken doğum riski artmıştır [54]. Birleşme kusuru (bikornuat, unikornuat , uterin didelfis) ve kanalizasyon defektleri (septat ve subseptat uterus) olan gebelerde erken doğum riski artarken, arkuat uterusu olanlarda normal uterusu olanlara oranla erken doğum riskinin artmadığı gözlemlendi [54]. Bu anomalilere sahip olan hastaların erken doğum riski %40'dır [28].

Uterin serviks yapılan girişimler; loop elektrocerrahi eksizyonu prosedürü (LEEP), konizasyon ve trakelektomi gibi işlemler servikal kısalmaya neden olan girişim veya displazi ile giden enfeksiyonlar erken doğum riskini artırabilir [28].

Servikal uzunluk 16.gebelik haftasından itibaren ölçülebilir. Düşük risk grubundaki gebelerde 14-30.gebelik haftalarında serviks uzunluğu ortalama 35-40mm'dir. Klinik kullanım için 28.gebelik haftası ve öncesinde görülen 25mm den kısa servikal uzunluk her zaman anormal ve yüksek erken doğum ilişkilidir [55]. Kısa serviksi olan gebelerde progesteron desteğinin servikal kısalmayı yavaşlattığı, erken doğum riskini azalttığı çalışmalarda gösterilmiştir [56].

Tekrarlayan, ağrısız servikal dilatasyon ile giden ikinci trimester ve erken üçüncü trimester gebelik kayıpları servikal yetmezlik olarak adlandırılır. Servikal anormallikler, yapısal servikal zayıflıklar tekrarlayan servikal yetmezlikler için risk faktörüdür [57].

d)Yardımcı Üreme Teknikleri

Spontan gebeliklere oranla yardımcı üreme tekniği ile gebeliklerin hem daha kötü obstetrik sonuçlarının olduğu, hem de erken doğum riskinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir [58]. Nedenleri multifaktöriyeldir; nulliparite, ek komorbiteler, ileri anne yaşı ve çoğul gebelik oranlarının artması erken doğum için riskleri daha fazla artırmaktadır. Yine genital trak müdahalesi, geçirilmiş infertilite cerrahileri bu oranların artmasına sebep olabilmektedir [59].

e) Obstetrik kanamalar

İlk trimesterde olan desidual kanamalar; spontan erken doğumda, iyatrojenik erken doğum oranlarını artırır. Lokal trombin doku faktörü salınımına neden olurken; bunlar ekstravilloz trofoblast invazyonu bozarak ve bozulmuş spiral arter şekillenmesinden kaynaklı preeklampsi, fetal büyüme kısıtlılığı, ablasyo plasentaya neden olarak iyatrojenik erken doğum oranlarını ve salgılanan maddeler ile spontan erken doğum oranlarını artırabilir [32]. Persiste eden vajinal kanamalar ve ikinci trimester kanamaları erken doğum için birinci trimester kanamalarına oranla daha yüksek risk grubundadır [60].

f) Çoğul gebelik

Erken doğum riski tekil gebeliklere oranla ikiz gebeliklerde 12 kat daha fazla olduğu izlenmiştir. Gebeliğin 36.haftasından önce monokoryoniklerde %34 iken, dikoryoniklerde %29 oranlarla erken doğum riski görülmektedir [61].Çoğul gebelikte; koryosite, uterin gerilim, maternal ve fetal nedenler birçok faktör spontan veya iyatrojenik erken doğum için risk teşkil eder. Semptomatik ikiz gebeliklerde hiçbir test kesin olarak erken doğumu tespit edememektedir [62].Fetus sayısı artıkça uterusun aşırı distasyonu, doğum eylemini tetikleyen fetal sinyalizasyonlar erken doğum riskini artırır.

g) Fetal malformasyonlar

Fetal malformasyonlar, iyatrojenik ve spontan erken doğum riskleri mevcuttur. Malformasyonun çeşidine göre erken doğum riski değişmektedir. Anöploideler ve diğer kromozomal anomaliler, spontan erken doğum ve abortusların başlıca nedenlerindedir. Polihidramniyoza neden olan fetal

malformasyonlu gebelikler; amniyotik sıvı indeksinin gerilimi, erken doğum ve perinatal mortalite de olumsuz gebelik sonuçlarıyla ilişkilidir [63].

2.1.4.3. Enfeksiyonlar

Enfeksiyon sebebiyle erken doğumlar tüm erken doğumların %40'ını oluşturmaktadır. Enfeksiyon kaynaklarının belirlenmesi ve tedavinin oluşturulması erken doğumun önlemede önem arz etmektedir [64]. Enfeksiyon çeşitli proinflatuar sitokinlerin amniyon, desidua ve miyometrium salınımını tetikler erken membran rüptürü ve buna bağlı erken doğuma neden olur [65]. İntramniyotik enfeksiyona; vajinal, oral(periodontal), maternal sistematik enfeksiyonlar, iyatrojenik girişiler sonucu, idrar yolu enfeksiyonları, peritodan retrogrand enfeksiyonlar neden olabilir [66] [67]. Risk taşıyan gebeler belirlenip tedavi edilmesi tedavini yalnızca antibiyotik ile değil yanında anti inflamatuar ajanların eklenmesi mevcut tedavinin etkinliğini artırabilir [64].

2.1.5. Preterm Eylemin Tedavisi

Preterm eylem belirtileri olan hastalarda tedavi kararı vermek için ilk olarak gebelik yaşı belirlenmelidir. Preterm eylem tanının kesin olması gerekmektedir. Preterm doğum eylemi gözlenen hastalarda kardiyotokografi ile monitörizasyon yapılmalı, uterin kontraksiyonların frekans ve amplitüdü saptanmalıdır [68]. Preterm eylem belirtilerinde tedavi modaliteleri aşağıda açıklanmıştır.

2.1.5.1.Yatak İstirahati

Yatak istirahati ile uterusu giden kan akımının artırılması ve serviks binen yükün azaltılması hedeflenmektedir. Uterus kontraksiyonlarını azalttığı teorik olarak düşünülmekte fakat yapılan çalışmalarda kesin bir kanıt bulunmamaktadır. Ayrıca üç günden fazla yatak istirahatinin tromboembolik komplikasyon riskini artırdığı göz önünde bulundurulmalıdır [69].

2.1.5.2.Sedasyon

Gebelerde preterm eylem nedeni korku ve anksiyetenin giderilmesi için fenobarbital kullanılması düşünülebilir fakat yenidoğanda solunum depresyonu yapması nedeniyle doğum yapması muhtemel gebelerde kullanılmamalıdır [70].

2.1.5.3.Hidrasyon

Uterus kan akımını artırarak, hipofizden antidiüretik hormon (ADH) ve oksitosin salınımını azaltarak kontraksiyonları durdurabilir. Bu amaçla %5 dekstroz veya ringer laktat 500cc, ½ saatte verilmektedir. Bu uygulamalar sonrası 1 saat boyunca kontraksiyonlar devam etmesi halinde tokolize geçilmelidir [71].

2.1.5.4.Cinsel Aktivite Kısıtlaması

Orgazm ve semen içindeki prostaglandinler uterus kontraksiyonlarını tetikleyebilir. Bu nedenle preterm eylem tedavisi alan ve yüksek riskli gebelerde önerilebilir [68].

2.1.5.5.Servikal Serklaj

Servikal yetmezlik durumunda uygulanan serklaj gebeliği olumlu yönde etkilemektedir. Acil ve profilaktik olarak uygulanabilir. Profilaktik serklaj, 14-16. haftalarda uygulamalıdır. 20. haftadan sonra yapılan uygulamalar uterin aktiviteyi başlatabilir. Preterm eylem için riskli gebelerde kullanımı, perinatal sonuçlar açısından çelişkilidir [70].

2.1.5.6.Tokoliz

Tokolitik ajanlar kullanılarak uterin kontraksiyonların durdurulmasıdır. Preterm doğum ve neonatal mortaliteyi engellediği tam olarak gösterilememiş ise de gebelik süresini uzattığı ve neonatal morbiditeyi azalttığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Preterm eylemdeki gebelere tokoliz başlama kararı, gebelik haftası saptandıktan ve pelvik muayene yapıldıktan sonra verilir [69].

Tokolize başlama kriterleri;

- 20- 37 haftalar arası gebelik
- Servikal açıklık en fazla 4 cm
- Silinme en fazla %80
- Amniotik membranlar intakt olmalıdır

Tokoliz uygulamasına karar verdikten sonra uygun ilacı seçilmelidir. Tokolitik etkili ajanlardan bazıları şunlardır; Beta adrenerjik reseptör agonistleri, kalsiyum kanal blokörleri, magnezyum sülfat, prostaglandin sentez inhibitörleri, progesteron, nitrik oksid salgılatıcı ilaçlar, oksitosin reseptör antagonistleri [72].

2.1.5.7. Kortikosteroidler

Preterm eylemin tokolitikler ile kontrol edilmesinin ve doğumun geciktirilmeye çalışmasının amaçlarından biri de akciğer matürasyonunun sağlanması için zaman kazanmaktır.

2.2.Antenatal Kortikosteroid Uygulanması

Antenatal kortikosteroidler akciğer maturitesinin gelişimine katkı sağlar. Erken doğum öncesi uygulanan tek kür kullanılan kortikosteroidler; fetal akciğer gelişim maturasyonun yanı sıra preterm doğumun getirdiği solunum yolu komplikasyonlarını, oksijen ihtiyacını, nekrotizan enterokolit, intraventriküler kanama gibi prematuritenin yol açtığı komplikasyonları azaltır [73].

2.2.1.Fetal Akciğer Maturasyonu

Fetal akciğerin gelişimi gebeliğin 3.haftasından 8 yaşa kadar devam eden bir süreçtir [74]. Akciğer gelişim evreleri; embriyonik faz, pseudoglandüler faz, kanaliküler faz, sakküler faz ve alveoller fazdır. Akciğer gelişimi embriyonik faz olan ilk 6 haftayı kapsayan akciğerin tomurcuklanması, brokopulmoner segment ve diyaframının oluşmasını sağlar. Ardından pseudoglandüler faza, geçilir bu 7-16.gebelik haftalarını içerirken; bu dönemde iletili hava yolları gelişir, solunum epitelinin erken pnömosit ve silli epiteline farklılaştığı gözlemlenir. 16-26.gebelik haftalarında kanaliküler evre ile hava yollunun dallanması tamamlanır ve intertisyel dokuda azalmalar görülür; bu evrenin son döneminde alveollerde tip I ve tip II pnömositler izlenebilir. Sürfaktan depolayan lamelli cisimler 22-24. haftalarda

ortaya çıkar [75]. Sakküler faz ise 26.gebelik haftasından terme kadar devam eder intertisyel doku gittikçe azalırken gaz alışverişinin sağlandığı hava sahasının duvarları incelir; tip II pnömositler çoğalır ve bu dönemde yüzey aktif madde olan sürfaktan üretimini artırır. Alveoller faz ise gebeliğin sonundan doğum sonrası birkaç yıl daha devam eder. Akciğer alveollerinin çoğunluğu doğum sonrası gelişmekte olup akciğer parankimin gelişimi ve olgunlaşması yıllar alır [76] .

Tip I ve tip II pnömositleri 24.gebelik haftasından itibaren farklılaşmaya başlar ve tip II pnömositler sürfaktan üretmeye başladığı dönemde hava-sıvı yüzey gerilimi düşürülerek alveoller kollapsın önüne geçer. Pulmoner sürfaktan akciğer yüzey gerilimin sağlayarak hava yolunun açıklığından sorumludur. Bunun ölçümleri fetal akciğer maturasyonun belirteci olarak kullanılmaktadır bu test amniyotik sıvıda bulunan sürfaktan miktarının ölçümüne dayanır. Bu testlerde lesitin-sfingomyelin oranı ve fosfotidilgliserolün bakılır. Gebelik ilerledikçe lesitin-sfingomyelin oranı artış göstermektedir [74]. Bu testler rutin olarak önerilmez. Bu test respiratuar distres sendromu riski olan fetüslerin tanınmasını kolaylaştırır da immaturitenin getireceği olumsuz sonuçları öngöremez. Fetal akciğer maturasyonun gösterilmesi fetal sistemlerin maturasyonun tamamlandığı anlamına gelmez [74, 77].

Preterm eylem riski olan gebelikler de daha erken akciğer maturasyonunu sağlamak önem arz etmektedir. Böylelikle preterm doğumların neden olduğu artan morbitidite ve mortalite azaltılabilir. Bunun için en önemli ilaçlardan biri antenatal kortikosteroidlerdir.

2.2.2. Tarihçe

Antenatal kortikosteroidlerin kullanımı 1960' da Graham Liggins' in koyun modelleri üzerinde preterm eylem etyolojisini araştırırken, antenatal dönemde steroid uygulanan koyunun diğerlerine oranla akciğer gelişimin daha iyi olduğunun gözlenmesiyle başlamıştır [78]. Ardından 1972' de Liggins ve Howie randomize kontrollü çalışma yayınladı. Erken doğumlarda kullanılan 24 saat arayla verilen 2 adet 12 mg' lık betametazonun [11]; respiratuar distress sendromunu (RDS) ve mortaliteyi düşürdüğü izlenildi [79]. Preterm doğumlar (spontan, endike) üzerine ilk derleme 1990 yılında Crowley ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. AKS, respiratuar mortalite ve morbiditeleri azaltmanın yanında intraventriküler kanama, nekrotizan enterokolit ve neonatal ölümleri azalttığı gözlenmiştir [80] [81]. 1994 yılında Ulusal Sağlık Enstitülerin (NIH) yaptığı konsensus verilerinde antenatal steroid kullanımının 24. ve 34.gebelik haftaları arasında preterm doğum riski olan gebelerde güvenli ve fetal akciğer maturasyonunda ve perinatal sonuçların iyileşmesinde etkili olduğunu açıklaması üzerine antenatal kortikostroidler günümüzde kullanımı için yerini almaya başlamıştır [82].

1994 yılında Amerikan jinekoloji ve obstetrik derneği (ACOG)' da prematur preterm membran rüptürü (PPROM) hariç NIH önerilerine katıldığını açıklamış ,1998' de ise NIH'ın tüm önerilerine katıldığını belirtmiştir [83, 84]. 2001 NIH konsensusuna kadar betametazon uygulama dozları haftalık, tekrarlayan kürler ve kurtarma dozları şeklinde yapılmaktaydı. Konsensusta; kolektif uluslararası veriler, 1994 Uzlaşma Geliştirme Konferansı raporunda belirtilen dozaj ve uygulama aralığını kullanan tek kür antenatal kortikosteroidlerin kullanımını ve etkinliğini tartışmasız

bir şekilde desteklemeye devam etmektedir. NIH 2001’de veriler olumlu bir risk-fayda oranı oluşturunca kadar, kurtarma tedavisi de dahil olmak üzere antenatal kortikosteroidlerin tekrar kürleri, klinik deneylere kayıtlı hastalar ile sınırlı kalmasını önerdi [85] [86].

Epidemiyolojik kanıtlar ve hayvan çalışmaları, doğum öncesi kortikosteroidlere maruz kalmanın olumsuz uzun vadeli sonuçları olabileceğini düşündürmektedir [87]. Çok sayıda deneysel hayvan çalışması, yetişkin hayvanlarda antenatal kortikosteroidlere maruz kaldıktan sonra bozulmuş glukoz toleransını ve artmış kan basıncını belgelemiştir. Bu nedenle çalışmalarda çocukluk ve yetişkinlikte kan basıncı, glukoz intoleransı, dislipidemi ve hipotalamo-hipofiz-adrenal eksen işlevi de ele alınmıştır [88-90].

Steward ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptığı çalışmada tekrarlayan dozların vücut ağırlığını azalttığı, daha küçük fare fetuslarının olduğu izlenmiştir [91]. 2008’ de Murphy ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, erken doğum için çoklu doz antenatal kortikosteroid kürü verilenlerde daha düşük doğum ağırlıklı, daha kısa ve daha küçük baş çevresine sahip fetusların olduğu gösterilmiştir [92]. Günümüze kadar antenatal kortikosteroid ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Halen devam etmekte olan çalışmalar mevcuttur.

2.2.3. Antenatal kortikosteroid farmakolojisi

Kortikosteroidler, ağırlıklı olarak adrenal korteks tarafından sentezlenen, glukokortikoid (kortizol benzeri) ve/veya mineralokortikoid (aldosteron benzeri) aktiviteye sahip hormonlardır. Kortizol ve kortikosteroidler, reseptör-ligand kompleksinin DNA üzerindeki spesifik glukokortikoid-yanıt elemanlarına

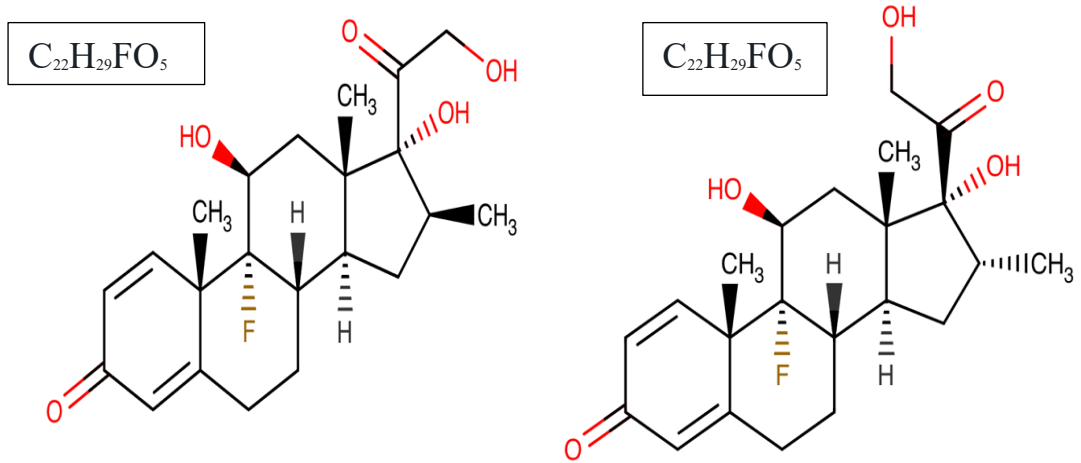
bağlandığı hücre çekirdeğine taşınan hücre içi glukokortikoid reseptörünün bağlanmasıyla etki gösterir, böylece glukokortikoid tepkilerine aracılık eden genleri aktive eder. Kortikosteroid tarafından modüle edilen birçok gen vardır. İnflamasyon ve bağışıklık sistemi üzerinde de etkileri olan kortikosteroidlerin diğer hücre içi yollarla da etkileşimleri olduğu için farklı genlerle birçok etki gösterebilir [93].

Antenatal dönemde kullanılan kortikosteroidlerin uygulanması, gebeliğin sonlarına doğru ortaya çıkan kortikosteroiddeki endojen fizyolojik artış seviyeleri ile doğum sonrası çeşitli fetal organların olgunlaşması ve fetüsün hayata hazırlanmasını öne çekmeyi amaçlar. Günümüzde hastaneler bunun için betametazon veya deksametazon kullanmaktadır. Betametazon ve deksametazon florlu sentetik kortikosteroidlerdir ve substrat olmadıkları için plasentayı kolayca geçerler [94]. Bunun dışında hidrometazon, prednizolon, prednizon gibi kortikosteroidler plasentada metabolize edildiği için çok tercih edilmez [95]. Prednizolon lipofiliktir, bu nedenle plasentayı geçebilir, ancak fetal alımı, P-glikoprotein tarafından aktif retrograd taşıma ve plasental 11 beta-hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2 (11 β -HSD2) tarafından inaktif metabolitlere dönüştürülmesi ile sınırlandırılır [96]. Prednizolon alan sağlıklı gebe kadınlarda, fetal prednizolon konsantrasyonları annede bulunandan 8-10 kat daha düşüktür [97].

Antenatal kortikosteroidlerden; deksametazon ve betametazon benzer etkilere sahip olup aktif formlarının plasental geçişi vardır. Betametazon ve deksametazon, 16. pozisyondaki metil gruplarının oryantasyonu (β' ya karşı α) bakımından farklılık gösteren epimerlerdir; bu fark, iki molekülün kütle

spektrometresi ile çözülmesine izin verir [98]. Bu steroidler, plasental enzim 11 β -HSD2 tarafından daha az kapsamlı bir şekilde metabolize edildikleri için diğer kortisteroidlere göre tercih edilirler, bu nedenle maksimum fetal etkiye sahiptirler. Minerakortikoid özellikleri yoktur, immünsüpresif etkileri azdır [99]. Betametazon, immünosupresif ve antiinflamatuvar özelliklere sahip uzun etkili bir kortikosteroiddir. Betametazon güçlü glukokortikoid aktiviteye ve önemsiz mineralokortikoid aktiviteye sahiptir. Deksametazon, glukokortikoid aktivitesinde kortizolden 25 kat daha güçlüdür, ancak minimum mineralokortikoid aktiviteye sahiptir [93] (şekil-3).

Şekil 3: Betametazone, Deksametazon



Betametazon ve deksametazon birbirinden metil grubuyla ayrılır. Deksametazon, betametazona oranla daha ucuz bir ilaçtır. Betametazon; 3mg betamethasone sodyum fosfat ve 3mg betamethasone asetat içerir. Fosfat bileşiğindeki betametazon daha hızlı salınır ve kanda miktarının hızlı artmasına katkıda bulunurken, asetat bileşiğindeki betametazon daha yavaş hidrolize olarak

uzamış etkiyi sağlar [11]. Dekسامetazon ve betametazon, kortikosteroid reseptörü için kortizole göre daha yüksek afiniteye (sırasıyla 7.1 ve 5.4 kat) sahiptir. Maternal serumda maksimum betametazon konsantrasyonu 1 saat sonra, pik fetal konsantrasyon ise 1-2 saat sonra ortaya çıkar. Betametazonun maternal dolaşımdaki yarı ömrü 6 saat ve fetal dolaşımda 12 saattir. Fetal/maternal konsantrasyon oranı 0,37' dir. İkinci enjeksiyondan 48 saat sonra ne maternal ne de fetal dolaşımda hiçbir betametazon izi saptanamaz [100].

Maternal enjeksiyon takiben kord kanında %20 sinin geçtiği gösterilmiştir [101]. Biyolojik yarılanma ömrü renal klirensi daha az ve büyük hacimsel dağılımı nedeniyle uzun; 35-54 saattir. Böylelikle maksimal reseptör doygunluğuna ulaşır; daha yüksek dozlar down regülasyon yapabilmektedir [101]. Dekسامetazon sodyum fosfat ile bağlı olup hızlı etki gösterir, yarı ömrü kısadır, sık doz tekrarı gerekir [100]. İntramüsküler uygulamayla maksimum konsantrasyon 1 saat sonra gerçekleşmektedir. Hızlı etkiden dolayı intravenöz uygulama anlamsızdır. Ayrıca yapılan çalışmalarda akciğer maturasyonu için fetal serum düzeylerinin 48 saat boyunca en az 1 ng/ml olması gerektiğini göstermiştir. İntramusküler uygulama en ideal olanıdır. Oral uygulamayla ilgili çok az veri mevcuttur. Kas içi deksametazon enjeksiyonunu oral uygulama ile karşılaştıran daha eski bir çalışma, kortikosteroid oral olarak uygulandığında neonatal sepsis insidansında anlamlı bir artış bulmuştur [102].

Çalışmalar göstermiştir ki; koryoamniyonit oranı deksametazon ile daha düşük olmasına rağmen, iki ilaç arasında bir fark olduğuna dair kesin kanıt

bulunamamıştır. Tedavinin maternal yan etkilerini yaşayan kadınların oranı deksametazon ile daha düşüktür, ancak müdahaleler arasında bir fark olduğuna dair kesin bir kanıt mevcut değildir. Fetal sonuçlarda belirgin fark görülmemekle birlikte; IVH riskinde çok az fark veya da hiç fark gösterilememiştir; bu gruplardaki heterojenlikten kaynaklı olabilmektedir. Literatürde çalışmalarda farklılıklar izlenmekle birlikte sonuçlar klinik olarak önemi yoktur. Uzun dönem yan etkilerine bakıldığında ise serebral palsi için müdahaleler arasında fark olmakla birlikte deksametazon ile riskte anlamlı bir artışla uyumlu bulunmuştur, ama bu düşük kesinlikle bir kanıt olarak raporlanmıştır [103].

2.2.4. Antenatal kortikosteroid Kullanımı

Amerikan jinekoloji ve obstetrik derneği, 7 gün içinde erken doğum riski taşıyan gebelerde 24 0/7 hafta ile 33 6/7 hafta arasındaki gebelere tek bir kortikosteroid kürü (24mg) önerilmektedir. 22 0/7 hafta öncesinde sürfaktan depolayan lameller yapı oluşmadığı için; 22 0/7 gebelik haftası altına antenatal kortikosteroid önerilmez. 22 0/7 ve 23 0/7 hafta arasına uygun yoğun bakım koşullarında, aile ile konuşularak kâr zarar oranları düşünülebilir [104]. Membran rüptürü durumu, fetal sayıdan bağımsız, ailenin onayıyla 7 gün içinde erken doğum riski olan 23 0/7 olan gebelik haftasından başlayan gebeler için de uygulanabilir. 34 0/7 ile 36 6/7 gebelik haftaları arasında bulunup daha önce antenatal kortikosteroid kürü almamış erken doğum riski olan gebelere tek doz antenatal kortikosteroid kür önerilir [105].

Kısa vadeli respiratuar yönünden yararları ile potansiyel olarak ciddi uzun vadeli olumsuz etkileri dengelemedeki zorluklar göz önüne alındığında, ACOG tavsiyelerine rağmen, 34 ila 36. gebelik haftalarında profilaktik antenatal kortikosteroid için uluslararası bir fikir birliği yoktur [106]. 34 0/7 ile 36 6/7 hafta gebeliklerde uygulanan antenatal kortikosteroid doğumdan sonraki 72 saat içinde ölü doğum veya yenidoğan ölümü, yenidoğanın geçici takipnesinde, şiddetli solunum komplikasyonları, sürfaktan uygulanması ve bronkopulmoner displazi önemli bir azalma bulunmuştur. Ancak antenatal kortikosteroid alan grupta neonatal hipoglisemi oranlarında artış izlendi [107]. Fayda ve olası yan etkilerindeki belirsizlikler nedeniyle bu haftalarda rutin olarak antenatal kortikosteroid kürü önerilmemektedir [104].

Başka bir derlemede antenatal kortikosteroide 34 0/7 ile 36 6/7 hafta gebeliklerde maruz kalmanın solunum desteği ihtiyacını azaltmada faydalı olduğunu, ancak geç preterm gebelikte doğan yenidoğanlarda hipoglisemi riskinin artmasıyla birlikte olduğunu göstermiştir. Bu uygulamada doğumda resüsitasyon ihtiyacını da azaltmıştır. RDS ve yenidoğanın geçici takipnesinde, yenidoğan yoğun bakıma kabul, mekanik ventilasyon ihtiyacı, sürfaktan tedavisi ve mortalite üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır. Dahil edilen çalışmaların hiçbiri uzun vadeli takip verileri bildirmedi [106].

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki; tekrarlayan antenatal dozları respiratuar sonuçlara daha iyi etkilese de düşük doğum ağırlıkları, doz ilişkili plasental boyutta azalma ve düşük doğum ağırlıklı bebekler ile ilişkili bulunmuştur [108-110].

İlk antenatal kortikosteroid kürü sonrası doz tekrarları önerilmemektedir. Antenatal kortikosteroidin uzun dönem etkileri net olmaması, olası yarar sağlamanın belirsizliği nedeniyle tekrarlayan AKS kürü önerilmemekte ancak en son doz 14 gün önce uygulanmış ve olası 7 gün içinde doğum ihtimali taşıyan 33 6/7 hafta gebelere riskli gebeliklere düşünülebilir; tekrarlayan dozlarda tek doz kurtarma da kür kadar etkilidir. AKS uygulamasından sonraki 24 saat ile 7 gün arasında gerçekleşirse faydalıdır [111]. Fayda-risk oranına ilişkin mevcut belirsizlik nedeniyle, sonraki yedi gün içinde PTD riski yüksek olan kadınlarda 34 0/7 ve 36 6/7 gebelik haftaları arasında tek bir AKS kürü rutin olarak önerilmemektedir [104].

Term dönemde rutin olarak AKS önerilmez. Steroid dozları çoğul gebelik, obezite den etkilenmez standart dozlar yapılması yeterlidir [104]. Maternal sistemik enfeksiyon ve maternal koryoamniyonitte kullanılmamalıdır. Tek bir antenatal kortikosteroid kürü için spesifik bir kontrendikasyon yoktur. Ancak immünosupresif etkinin sistemik enfeksiyonu şiddetlendirmesi veya latent hastalığı aktive etmesi endişesi vardır. Aktif tüberküloz, antenatal kortikosteroid tedavisi için potansiyel bir kontrendikasyon olarak öne sürülmüştür, ancak bunun dayandığı bir kanıt yoktur. Gelişmiş ülkelerde antenatal kortikosteroid uygulamasının hala nadir bir uygulama olduğundan gelişmekte olan ülkelere kadar yaygın bir sorun olmayacaktır. Gelişmekte olan ülkelere kullanım arttıkça kortikosteroid tedavisinin güvenliğinin yakından izlenmesi kritik önem taşımaktadır [112].

Antenatal kortikosteroidlerin kısa dönem ve uzun dönem yan etkileri vardır. Kısa dönem etkilerine bakıldığında fetal hareketlerde, fetal solunum, fetal

monitorizasyon reaktivitesi azalmalara sebep olurken fetal biyofizik skorlarının azalmaya neden olabilir. Fetüste hipoglisemi ve diyastol sonu akım değişiklikleri yapabilir. Gebe de ise geçici hiperglisemi, lökosit sayısında artış ile gidebilir. Özellikle koryoamniyonit, aşırı sıvı yüklenmesi veya çoğul gebelik durumlarında tokolitiklerle kombinasyon tedavisi ile ilişkili pulmoner ödem tanımlanmıştır [113].

Uzun dönem etkileri hala araştırmalar ile giderken Finlandiya da toplum temelli çalışmada AKS maruziyetin tekrarlayan dozların; çocuklarda zihinsel, davranışsal bozukluklara yol açabileceği, zayıf akademik performans ve fetal büyümeyi azalttığı öne sürülmüştür [114] [115]. Tekrarlayan dozların ve 37.gebelik haftası sonrası dozların serebral palsiyi artırabileceği, nöroduyusal yetersizliğe neden olabileceği öne sürülmüştür [116, 117].

Preterm eylemin önlenmesi için antibiyotiklerle yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, erken doğum 'teşhis edilen' kadınların yaklaşık %80' i 37.gebelik haftasından sonra doğum yaptı [67]. DSÖ 2022 de, risk ve fayda arasında bir denge olduğunu gösteren sağlam kanıtlar (özellikle düşük kaynaklı ülkelerden elde edilenler veriler) nedeniyle AKS kullanımının gebelik yaşı 34 haftadan küçük olan yenidoğanlarla sınırlandırılmasının, özellikle antenatal steroidlerin uygunsuz kullanımının önlenmesi için makul bir önlem olduğunu düşünmüştür [118].

Antenatal kortikosteroidlerin prematür fetüsler için sonuçları iyileştirdiği kanıtlanmış bir gerçektir ancak tekrarlayan dozlara karşı dikkatli olunması gerekmektedir.

2.2.5.Kılavuz önerileri

AKS uygulanması için bazı kılavuz önerileri Tablo-1 ve Tablo 2’ de verilmiştir.

Tablo 1: Kılavuz Önerileri-1

Guideline	Haftalara Göre AKS Uygulamaları	
ACOG [105]	<24 0/7 hafta	23 0/7-23 6/7 gebelik haftası bireysel yaklaşım
	24 0/7- 34 0/7 haftası	Tek kür
	>34 0/7 haftası	Daha önce kortikosteroid uygulanmamışsa 34 0/7-36 6/7 arasında tek kür
	Tekrar Dozu	PTD riskine bağlı olarak tekrar kür düşünülebilir. Toplamda maksimum 2 kür
NICE [119, 120]	<24 0/7 hafta	22 0/7-23 6/7 gebelik haftası bireysel yaklaşım
	24 0/7- 34 0/7 haftası	Tek kür
	>34 0/7 haftası	34 0/7-35 6/7 arasında tek kür uygulama düşünülebilir
	Tekrar Dozu	PTD riskine bağlı olarak en erken 7 gün sonra tekrar kür düşünülebilir. Toplamda maksimum 2 kür
JOGC [121]	<24 0/7 hafta	22 0/7-23 6/7 gebelik haftası bireysel yaklaşım
	24 0/7- 34 0/7 haftası	34 6/7’e kadar tek kür
	>34 0/7 haftası	Seçili vakalarda 35 0/7-36 6/7 arasında tek kür uygulama düşünülebilir
	Tekrar Dozu	PTD riskine bağlı olarak tekrar kür düşünülebilir. Son uygulama sonrası en erken 14 gün sonra
DGGG OEGGG SGGG [122]	<24 0/7 hafta	22 0/7-23 6/7 gebelik haftası bireysel
	24 0/7- 34 0/7 haftası	Tek kür (24mg)
	>34 0/7 haftası	34 0/7 gebelik haftasından sonra kortikosteroid yok
	Tekrar Dozu	Sadece 29 0/7 gebelik haftasından önce yüksek riskli PTD riski varsa tek kür uygulanabilir.
DSÖ [118]	<24 0/7 hafta	23 0/7 gebelik haftası bireysel yaklaşım
	24 0/7- 34 0/7 haftası	Tek kür
	>34 0/7 haftası	34 0/7 gebelik haftasından sonra kortikosteroid yok
	Tekrar Dozu	PTD riskine bağlı olarak tekrar kür düşünülebilir. Son uygulama sonrası en erken 7 gün sonra

Tablo 2: Kılavuz Önerileri-2

Guideline	Haftalara Göre AKS Uygulamaları	
FIGO [123] [124]	<24 0/7 hafta	22 0/7-23 6/7 gebelik haftası bireysel yaklaşım
	24 0/7- 34 0/7 haftası	Tek kür
	>34 0/7 haftası	Daha önce kortikosteroid uygulanmamışsa 34 0/7-36 6/7 arasında tek kür. Term planlı sezaryen doğum yapan kadınlara rutin verme
	Tekrar Dozu	AKS 7-14 günden daha uzun süre önce uygulanmış olan 34 haftadan küçük kadınlarda. antenatal kortikosteroid tek bir tekrar kürü
SMFM [125]	<24 0/7 hafta	22 0/7-23 6/7 gebelik haftası bireysel yaklaşım
	24 0/7- 34 0/7 haftası	Tek kür
	>34 0/7 haftası	Daha önce kortikosteroid uygulanmamışsa 34 0/7-36 6/7 arasında tek kür
	Tekrar Dozu	Erken doğum riskine bağlı olarak tekrar kür düşünülebilir
WAPM-PMF [104]	<24 0/7 hafta	22 0/7-23 6/7 gebelik haftası bireysel yaklaşım
	24 0/7- 34 0/7 haftası	Tek kür
	>34 0/7 haftası	34+0 ila 36+6 gebelik haftaları arasında, fayda/risk oranına ilişkin mevcut belirsizlik nedeniyle önümüzdeki yedi gün içinde tek bir kür AKS rutin olarak önerilmemektedir.
	Tekrar Dozu	PTD riski yüksek AKS uygulanmışsa, sonraki yedi gün içinde 33 6/7 gebelik haftasına kadar uygulanabilir. Son uygulama sonrası en erken 7 gün sonra

ACOG; 34 0/7 gebelik haftasından küçük, 7 gün içinde erken doğum riski taşıyan ve önceki antenatal kortikosteroid kürü 14 günden daha uzun süre önce uygulanmış olan kadınlarda tek bir tekrar kürü düşünülmelidir. Kurtarma kürü gerekli klinik tablo tarafından karşılandığı durumda önceki betametazon dozundan 7 gün sonra yapılabilir [105].

The *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, 22 0/7 ile 23 6/7 gebelik haftaları arasında, erken doğum şüphesi olan veya kesinleşmiş erken doğum yapacak olan veya planlı erken doğum yapan veya PPROM' u olan kadınlar için kadınla (ve uygun olduğu şekilde aile üyeleri vb.) ve multidisipliner ekip, annenin bireysel koşulları bağlamında kortikosteroid kullanımı verilebilir (2015, 2022' de değiştirilmiştir).

34+0 gebelik haftasından daha küçük olan kadınlar için tek bir tekrarlı maternal kortikosteroid kürü düşünün:

- 7 günden daha uzun bir süre önce zaten bir kortikosteroid kürü almış ve önümüzdeki 48 saat içinde doğum yapma riski çok yüksek olanlar
- Kadının 30+0 haftadan küçük gebe olduğu durumlarda veya büyüme kısıtlamasından şüpheleniliyorsa, tekrarlanan maternal kortikosteroid kürünün fetal büyüme üzerindeki olası etkisini hesaba katın. (2022)

Preterm doğum için 2 kürden fazla maternal kortikosteroid vermeyin (2022). Maternal kortikosteroid önerirken veya düşünürken, yararları ve riskleri kadınla (ve uygunsa aile üyeleri vb.) tartışın [119, 120].

Kanada Obstetrik ve Jinekoloji Derneği (JOGC); Kurtarma veya tekrarlayan AKS kürlerinin rutin kullanımı önerilmemektedir. Doğum öncesi sezaryen öncesinde AKS' nin rutin kullanımı önerilmemektedir. Önümüzdeki 7 gün içinde erken doğum riski yüksek olan 22+0 hafta ile 23+6 hafta arasındaki kadınlara, ciddi perinatal morbidite ve mortalite ile ilişkili maternal morbidite olasılığının yüksekliğine ilişkin multidisipliner bir konsültasyon sağlanmalıdır.

Yoğun bakım ayarlanabiliyorsa antenatal kortikosteroid tedavisi düşünülebilir (koşullu öneri, düşük kanıt kesinliği). Kar-zarar dikkate alındığında, 35+0 ila 35+6 haftalık gebeliklerde bir sonraki 7 gün içinde erken doğum için yüksek risk taşıyan kadınlara rutin olarak antenatal kortikosteroid tedavisi uygulanmasını desteklememektedir. Doğum öncesi kortikosteroid tedavisi, term gebelikte (37 ve 38. gebelik haftaları dahil) doğum öncesi sezaryen geçiren kadınlara rutin olarak uygulanmamalıdır. AKS tedavisi, tıbbi olarak endike doğum gerektiren kadınlara, yalnızca 7 gün içinde doğuma planı kesinleştiğinde ve AKS tedavisi için gebelik yaşı kriterleri karşılandığında uygulanmalıdır. Antenatal kortikosteroid tedavisi, servikal dilatasyon/değişimin olmadığı düzenli kasılmalar veya düzenli kasılmaların olmadığı kısa servikal uzunluk, antenatal kortikosteroid tedavisi için endikasyon değildir. Preterm doğum tanısının kesin olarak konulmadığı veya gebenin daha yüksek bakıma sevk edildiğinde AKS nakil öncesi uygulanmamalıdır.

Antenatal kortikosteroid tedavisinin ilk dozunun uygulanmasının ardından erken doğum riski önemli ölçüde azalırsa, ikinci kortikosteroid dozunun iptal edilmesi düşünülmelidir. İkinci doz iptal edilirse ve daha sonra 34 6/7 haftadan küçük gebeliklerde yüksek erken doğum riski ortaya çıkarsa, gebelik yaşına ve ilk dozdan bu yana geçen süreye bağlı olarak 1 doz veya 1 kür antenatal kortikosteroid tedavisi düşünülmelidir. Kadın ilk antenatal kortikosteroid küründen sonra 7 günden daha uzun süre doğum yapmamışsa, erken doğum riski kısa sürede artsa bile, risk ve fayda dengesi antenatal kortikosteroid tedavisinin rutin olarak uygulanmasını desteklememektedir. Riskler ve faydalar kadınla tartışıldıktan sonra antenatal kortikosteroid tedavisinin tek bir kurtarma kürü uygulanabilir [121].

Alman Jinekoloji ve Obstetrik Derneği (DGGG), Avusturya Jinekoloji ve Obstetrik Derneği (OEGGG) ve İsviçre Jinekoloji ve Obstetrik Derneği (SGGG); bir yenidoğan yoğun bakım ünitesinde maksimum tedavi planlanıyorsa, erken doğum riski taşıyan <24 0/7 gebelik haftası olan vakalarda AKS de uygulanmalıdır. Erken doğum riski nedeniyle 29 0/7 gebelik haftasından önce kadınlara steroid uygulanmışsa ve steroidler 7 günden daha önce uygulanmışsa, erken doğum riski varsa hasta yeniden değerlendirildikten sonra bir steroid dozu daha uygulanabilir. Prematüre kasılmaları 7 gün içinde doğum riski düşük olanlara AKS verilmemelidir. Nekrotizan enterokolit riskini önemli ölçüde artırdığından, ikinci bir betametazon dozunun 24 saat yerine sadece 12 saat sonra uygulanmasını içeren hızlı olgunlaşmadan kaçınılmalıdır. Gebelik haftası 34 0/7 ile 36 5/7 arasındaki erken doğum riski taşıyan hastalara AKS verilmesinden şu anda kaçınılmalıdır, çünkü bunun çocukların daha sonraki psikomotor gelişimi üzerindeki etkisine dair henüz bir çalışma yoktur [122].

DSÖ; Kılavuz paneline göre, antenatal kortikosteroidler erken doğum olasılığı yüksek olmayan bireylere uygulanmamalıdır. Ortalama doğum ağırlığında küçük bir azalma ve gebelik yaşına göre küçük olma riskinde artış olmasına rağmen, kılavuz paneli bu etkilerin klinik olarak faydalardan daha az önemli olduğunu düşünmüş ve bu nedenle uygun kadınlar için 2015'teki AKS bir kez tekrarlanması önerisini korumuştur. Doğum öncesi en az 7 gün önce tek kür AKS tedavisi almış olan kadınlara klinik değerlendirmeye göre yüksek olasılıkla önümüzdeki 7 gün içinde erken doğum yapma riski varsa tek bir tekrar kür kortikosteroid tedavisi önerilmektedir [118].

Uluslararası Kadın Hastalıkları ve Doğum Federasyonu (FIGO), gebelik haftası 24' ün altında olan ve 7 gün içinde erken doğum riski bulunan gebelere kortikosteroid verilmesi, ailenin resüsitasyona ilişkin kararına bağlıdır. Gebeliğin 34 ila 36 6/7 gebelik haftaları arasında olup 7 gün içinde erken doğum riski bulunan ve daha önce antenatal kortikosteroid kürü almamış olan gebelere tek bir betametazon kürü önerilmektedir. 37-38 6/7 gebelik haftasında planlı sezaryen doğum yapan kadınlar için tek bir kortikosteroid kürü düşünülebilir. Antenatal kortikosteroidlerin haftalık tekrar kürleri önerilmemektedir. Önümüzdeki 7 gün içinde yakın erken doğum riski olan ve önceki antenatal kortikosteroid kürü 7-14 günden daha uzun süre önce uygulanmış olan 34 haftadan küçük kadınlarda antenatal kortikosteroidlerin tek bir tekrar kürü düşünülmelidir [123]. Revizyon; geç preterm doğum beklenen kadınlara rutin olarak prenatal kortikosteroidler önerilmemelidir. Bunun yerine, doğum öncesi kortikosteroidlerin kullanımı, her bir kadın için risk ve yarar dengesi ışığında değerlendirilmelidir. Prenatal kortikosteroidler ideal olarak preterm doğum beklenmeden 18 – 72 saat ve kesinlikle en fazla 1 hafta önce verilmelidir. Ancak 2 saat içinde erken doğum beklenen ve bir haftadan daha uzun bir süre önce bir kür kortikosteroid almış olan kadınlarda, bebek için sonuçları iyileştirmek için bir kür ek prenatal kortikosteroid verilebilir. Prenatal kortikosteroidler miadda sezaryen öncesi rutin olarak verilmemelidir. Prenatal steroid uygulaması, kadının semptomlarına (kasılmalar veya preterm doğum öncesi membran rüptürü dahil) veya doğru bir prediktif teste dayalı olarak en fazla 7 gün içinde erken doğum beklenen kadınlara ayrılmalıdır [124].

Maternal-Fetal Tıp Derneği (SMFM); AKS uygulamasının 22 0/7 gebelik haftasından önce önerilmediği, ancak 22 0/7 ile 23 6/7 gebelik haftalarında düşünülebileceği sonucuna varmıştır. Maternal fetal tıp derneğini' nin Antenatal Geç Preterm Steroidler çalışmasının 34 0/7 ile 36 6/7. gebelik haftaları arasında tekil gebeliği olan ve sonraki 7 gün içinde ve 37. gebelik haftasından önce erken doğum riski yüksek olan hastalara tek bir kür antenatal kortikosteroid uygulanmasını öneriyoruz. Gebeliğin 37. haftasından önce doğum olasılığı düşük olan gebe hastalarda fetal akciğer olgunluğu için antenatal kortikosteroidlerin kullanılmamasını öneriyoruz. Pregestasyonel diyabeti olan gebe hastalarda, yenidoğan hipoglisemisinin kötüleşme riski göz önüne alındığında, geç preterm kortikosteroidlerin kullanılmamasını öneriyoruz [125].

Dünya Perinatal Tıp Derneği-Perinatal Tıp Vakfı (WAPM-PMF); Önümüzdeki yedi gün içinde PTD riski yüksek olan kadınlarda 22 0/7 ile 23 6/7 gebelik haftaları arasında bir AKS kürü düşünülmelidir. Karar, ebeveynlere uygun şekilde danışıldıktan sonra, periviable neonatal destek, neonatal tesislerin mevcudiyeti ile ilgili yerel standartlara dayanmalıdır. Yarar/risk oranına ilişkin mevcut belirsizlik nedeniyle, zamanında planlanmış sezaryen öncesinde AKS rutin olarak önerilmemektedir. Fayda-risk oranına ilişkin mevcut belirsizlik nedeniyle, sonraki yedi gün içinde PTD riski yüksek olan kadınlarda 34 0/7 ve 36 6/7 gebelik haftaları arasında tek bir AKS kürü rutin olarak önerilmemektedir. PTB riski yüksek olan kadınlarda, en az 14 gün önce bir kür AKS uygulanmışsa, sonraki yedi gün içinde 33 6/7 gebelik haftasına kadar uygulanabilir [104].

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız retrospektif ve tek merkezli olarak tasarlanmıştır. Çalışma için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan, 18/10/2022 tarih ve 721 karar numarasıyla onay alınmıştır. Etik kurul onay belgesi ekte sunulmuştur.

Yöntem

Bu retrospektif çalışmaya 01.01.2013 ve 31.12.2021 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde antenatal kortikostreoid uygulanan gebeler taranmıştır. Alternatif olarak betametazon dışında başka bir antenatal kortikosteroid uygulanmadığı için bundan sonra betametazon olarak adlandırılacaktır.

Çalışmaya dahil edilme kriterlerinde; 15-49 yaş gebe olan hastalarımıza herhangi bir neden dolayı antenatal kortikosteroid uygulanmış olması, doğumun hastanemizde gerçekleşmesi veya hasta verilerine ulaşılabilmesi, yenidoğan verilerine ulaşılabilmesi yer almaktadır. Dışlama kriterleri ise; hatalı arşiv kaydı, doğumun dış merkezde gerçekleşip anne ve bebek verilerine ulaşılabilmesi gebelik takiplerine ulaşılabilmeyen hastalar, akciğer maturasyonu amacı dışında nedenlerle kortikosteroid uygulanmasıdır.

Araştırmada 1672 gebe taranmıştır. Hastalar ile ilgili bilgilere Gazi Üniversitesi bilgisayar üzerinden hastane veri tabanı kaydından; hasta epikriz, klinik seyir ve order bilgileri taranarak ulaşılmıştır. Hastane veri tabanı kaydından; gebenin yaşı, obstetrik öyküsü (gravida, parite, abort), gebelik haftası(son adet tarihi veya 1.trimester ultrasonografine göre düzenlenmiş gebelik haftası), fetüs

sayısı (tekil veya çoğul), vücut kitle indeksi (BMI), sigara kullanımı, geçirilmiş cerrahi, ek hastalıklar, kullanılan ilaçlar, yatıştaki vajinal muayenesi, annenin aldığı tokolitik tedavi, antenatal kortikosteroid endikasyonları, antenatal kortikosteroid yapıldığı gebelerin gebelik haftaları, kaç mg antenatal kortikosteroid uygulandığı, antenatal kortikosteroid kürünün tamamlanıp tamamlanmadığı, uygulama zamanlaması, kurtarma dozu uygulanıp uygulanmadığı, ek antenatal kortikosteroid dozunun uygulanmasının gerçekleşip gerçekleştirilmediği, antenatal kortikosteroid kürünün (1. ve 2.doz) uygulanma süreleri arasındaki geçen süre, ilk dozdan sonra doğuma kadar geçen süre, son dozdan doğuma kadar geçen süre, doğumun gerçekleştiği gebelik haftası, uygulayan kişi özellikleri, doğumun gerçekleştiği tarih, doğum şekli (sezaryan, vajinal doğum) , annenin hastanede kalış süresi, yenidoğanın APGAR (görünüm-kalp tepe atımı-katatare refleks yanıt- aktivite-solunum) skoru, yenidoğan kilo, yenidoğanın baş çevresi, yenidoğan boyu, yenidoğan cinsiyeti, exitus, plasenta patolojisi ile ilgili bilgiler yer almaktadır.

Veriler kronolojik sıraya göre çıkarılmıştır. Hastalar; betametazon yapıma endikasyonlarına (preterm eylem tehdidi, PPRM, preeklampsi, IUGR), betametazon miktarına, göre gruplandırıldı. Gruplar arasında demografik özellikler, yatış vajinal muayene sonuçları, betametazon endikasyonları, betametazon yapıma gebelik haftaları, yapılan ilk ve son dozdan doğuma kadar geçen sürenin gün olarak farklılıkları, fetal sonuçlar değerlendirildi.

İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler SPSS (IBM SPSS Statistics 18) programı ve Microsoft® Excel (sürüm 16.67) kullanılarak yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov) incelendi. Sürekli değişkenlerin tamamı normal dağılıma uymayan değişkenlerden oluşmaktaydı. Tanımlayıcı analizler ortalama±standart sapma, ortanca ve çeyreklerarası aralık kullanılarak değerlendirildi. Ordinal ve kategorik değişkenler için frekans tabloları kullanıldı. Frekans tabloları pasta ve kutu grafikleri ile görsel olarak ifade edildi. İki grup karşılaştırmaları için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Çoklu grup karşılaştırmaları için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırması ise Ki-Kare Testi (Chi-Square) ile yapıldı. İki kategorik değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde beklenen değer düzeylerine göre “Fisher-Exact”, “süreklilik düzeltilmesi” veya “Pearson- χ^2 ” çapraz tabloları kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde 2013-2021 yıllarında başvuran herhangi bir endikasyonla betametazon uygulanan 1672 gebenin 334 tanesi; hatalı arşiv kaydı, başka bir merkezde gerçekleşen doğum nedeniyle anne ve bebek verilerine ulaşılamaması, gebelik antenatal verilerine erişilemeyen hastalar ve AKS’ in akciğer maturasyonu dışında uygulanması nedeniyle dışlanmıştır. Geriye taranan 1338 hastamızın kayıtları ve

doğumu gerçekleştiren 1508 bebeğin demografik özellikleri hastane veri tabanı kaydı üzerinden taranmıştır.

Bu hastalarımızın demografik verilerinden gravida, parite, abortus, yaşayan, BMI, yaş, gebe hastanede yatış süresi minimum, maksimum, ortalama değerleri ve standart sapma oranları (SD) değerlendirilmiştir. Hastaların %44,8' i gravidası 1, %32,2' i gravidası 2, %12,2' inin gravidası 3 olarak bulunmuştur. Gebelerimizin %54,9' unun paritesinin 0, %32,2' inin paritesinin 1, %9,6 paritesi 2, %1,9' unun paritesinin 3 olduğu gözlenmiştir. Hastaların abortusları değerlendirildiğinde %78' in daha önce düşüğü olmadığı, %12,8' inin 1 düşüğü olduğu, %2,8' inin 3 ve üzeri düşük gerçekleştirdi izlenmiştir (Tablo 3).

Hastaların yaşayan çocuk sayısına bakıldığında; hastalardan %57,7' sinin yaşayan çocuğu olmadığı, %32,9' unun yaşayan sayısının 1 olduğu, %9,4' ünün 2 ve üzeri yaşayan çocuğu olduğu izlenmiştir. Gebeliklerin 1169' u tekil gebelik (%87,36), 161' i ikiz gebelik (%12,03), 4' ü üçüz gebelik olduğu, 3 gebede gebelik başında ikizden teke redüksiyon, 1 gebemizde de üçüzden ikize redüksiyon olduğu izlendi. Gebelerin %94,2' si sigara kullanmadığı görülmüştür. 57 adet fetal anomalili fetüs olduğu tespit edilmiştir. Hastaların 353 tanesinin daha önce sezaryen ile doğum yaptığı gözlenmiştir. Gebelerin demografik özellikleri ve hastanede kalış süreleri Tablo-3 de verilmiştir.

Tablo 3: Gebe Demografik Özellikler ve Hastane Yatış Süresi

Parametre(Birim)	Ortalama ± Stardart Sapma (Sd)	Minimum- Maksimum
Gravida(n:Sayı)	1.982 ± 1,304	1-9
Parite(n:Sayı)	0.600 ± 0.804	0-8
Abortus(n:Sayı)	0.372 ± 0.875	0-6
Yaşayan Çocuk Sayısı(n:Sayı)	0.535 ± 0.737	0-7
Bmi(Kg/M2)	27.62 ± 3.453	20.00-52.07
Yaş(Yıl)	30.51 ± 5.276	17-46
Hastanede Kalış Süresi(Gün)	7.843 ± 8.888	2-87

Önceki gebelik öyküleri incelendiğinde; 72 hastamızda preterm doğum öyküsü olduğu, 22 hastamızın da maternal veya fetal endikasyonlar kaynaklı preterm doğum öyküsü olduğu gözlenmiş, 509 hastamızın geçmiş gebelikte preterm doğum öyküsü görülmemiştir. Hastalardan 664 gebenin herhangi bir hastalığının olmadığı, 284 gebenin de hipotiroidi olduğu, 155 hastada preeklampsi olduğu, 140 tanesinde gestasyonel diyabet olarak kaydedilmiştir. Hastaların geliş vajinal muayeneleri kendi içinde gruplandırılmış olup 3 gruba ayrılmıştır. Servikal uzunluğu (CX) 25 mm ve üzeri olan veya vajinal muayenede (VM) açıklığı olmayan veya 2cm e kadar olan hastalar 1.grup, servikal uzunluğu 15-25mm arasında veya vajinal muayenesi 2-4 cm arasında olan hastalar 2.grup, servikal uzunluğu 15mm altında olan ve vajinal muayenesi 4cm ve üzeri olan hastalar 3.grup olarak gruplandırılmıştır. Geliş muayenelerine göre hastaların %73,4' i grup 1 içinde yer almıştır (Tablo-4).

Tablo 4: Gebelerin Yatış Servikal Muayenesi

Yatış Vajinal Muayenesi Cx:Mm /Vm:Cm	Hasta sayısı (n:1338)	Yüzde (%)
Cx:Kapalı(≥ 25)Vm:Forme(0-2cm)	982	73,4
Cx:15-25mm Vm:2-4cm	300	22,4
Cx:<15mm Vm: ≥ 4 cm)	56	4,2

Mevcut gebeliklerde 453 hastaya preterm eylem tehdidini nedenli müdahale yapıldığı 46 gebeye serklaj, 62 gebeye pesser, 345 gebeye medikal tedavi (indometazin, nifedipin, magnezyum) uygulandığı gözlemlenmiştir (Tablo-5).

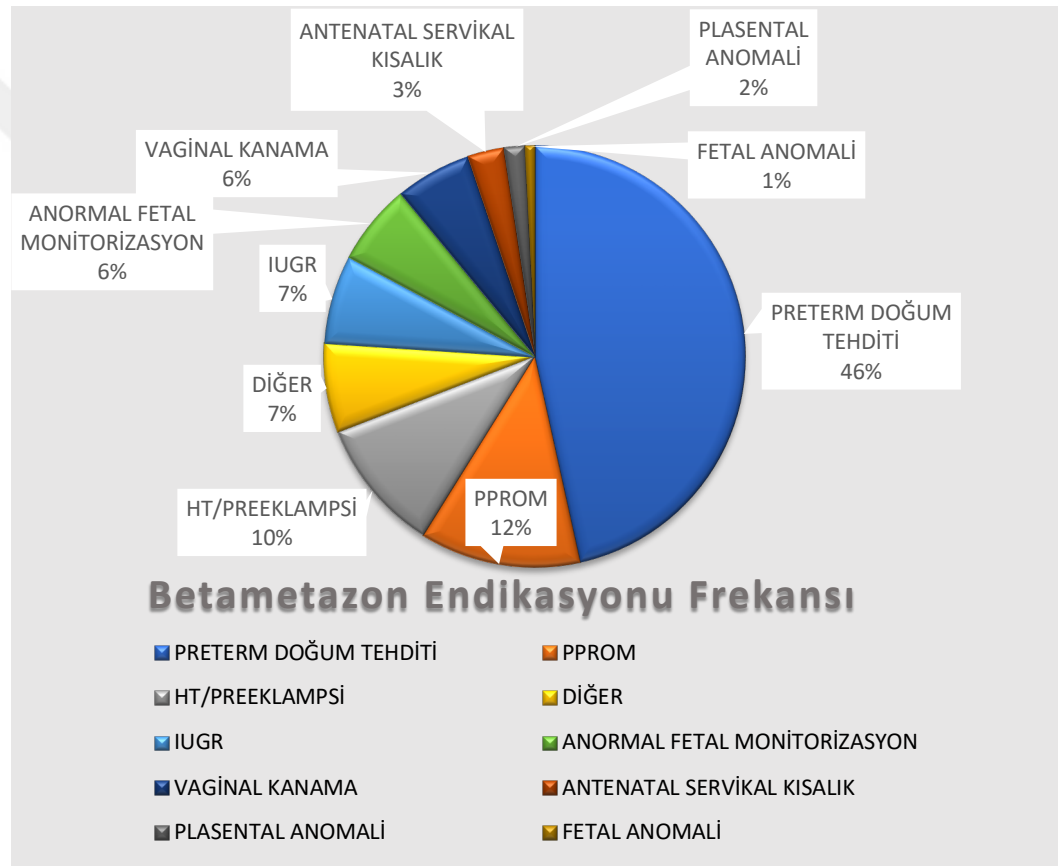
Tablo 5: Mevcut Gebelikteki Preterm Eylem Nedenli Müdahale

Preterm Eylem Nedenli Müdahale	n:Sayı	Yüzde (%)
Yok	885	66,1
Serklaj	46	3,4
Pesser	62	4,6
Medikal	345	25,8

Betametazon yapılma endikasyonları incelediğinde 887 gebede preterm doğum tehdidi, 236 gebede prematüre preterm membran rüptürü, 197 gebede hipertansiyon (HT) veya preeklampsi, 127 gebede IUGR nedenli uygulama yapılmıştır. Bazı gebelerde birden fazla betametazon yapılma endikasyonu mevcuttur. Preeklampsi ve IUGR nedeniyle 33 gebeye ile betametazon uygulanmıştır. Hastaların %19,2' i hem preterm eylem riski hem de PPRM tanısıyla betametazon uygulanmıştır. Hastaların betametazon dışı ilaç uygulanması incelendiğinde hastaların ek olarak; 180' i indometazin, 532' i nifedipin, 122' i magnezyum uygulaması yapılmıştır.

Preterm doğum tehdidi olan gebelerin %46' sına, PPRom nedenli %12' sine, HT/preeklamsi nedenli %10' una, plasental anomali/vajinal kanama nedenli %6/2' sine, IUGR nedenli %7' sine, anormal fetal monitorizasyon nedenli %6' sına ve antenatal servikal kısalık nedenli %3' üne AKS yapılmıştır (Şekil-4).

Şekil 4 : Antenatal Betametazon Yapılma Endikasyonları



Hastalara yapılan betametazon doz miktarlarını incelediğimizde 442 gebeye (%33) tek doz 12mg betametazon uygulanmıştır. Gebelerden 760' üne (%56,8) 24mg, 115' ine (%8,6) doz tamamlanması sonrasında kurtarma doz (toplam 36mg) uygulanmıştır. İkinci kez betamatazon dozları tamamlanmış 19 gebeye (%1,4) toplam 48 mg betametazon yapılmış olup 1 gebeye toplam 60 mg, 1 gebeye de toplam 72 mg betametazon uygulanmıştır (Tablo-6).

Tablo 6: Antenatal Uygulanan Toplam Betametazon Miktarı(mg)

Betametazon Miktarı(Mg)	n:Sayı	Yüzde(%)
12	442	33,0
24	760	56,8
36	115	8,6
48	19	1,4
60	1	0,1
72	1	0,1

Hastalara betametazonların yapılış haftalarına göre ilk betametazon uygulanan gebelik haftası en düşük 21 hafta 3 gün iken, en fazla 38 hafta 6 gündür. Ortalama olarak 32 hafta 3 gün iken betametazon ilk doz uygulaması yapılmıştır. Hastaların ilk doz uygulandığındaki gebelik haftalarına göre incelendiğinde 26 gebeye term dönemde ilk doz yapılmıştır. Geç preterm dönemde 467 gebeye (%34,9), orta derece preterm dönemde 365 gebeye (%27,3), çok erken preterm dönemde 341 gebeye (%25,5), ileri derece erken preterm dönemde ise 139 gebeye ilk betametazon dozu uygulandığı gözlemlenmiştir (Tablo-7).

Tablo 7: Antenatal İlk Betametazon Uygulandığındaki Gebelik Haftası

İlk Betametazon Uygulandığındaki Gebelik Haftası (Hafta X/7 Gün)	n:Sayı	Yüzde(%)
Term >37 0/7	26	1,9
Geç Preterm 34 0/7-36 6/7	467	34,9
Orta Derece Preterm 32 0/7-33 6/7	365	27,3
Çok Erken Preterm 28 0/7-31 6/7	341	25,5
İleri Derece Erken Preterm <28 0/7	139	10,4

Hastalara son doz betametazon uygulamasının çoğunlukla 332 hastayla orta preterm dönemde uygulanmıştır (Tablo-8). Term dönemde 6 hastaya, geç preterm dönemde 218 hastaya, 438 hastaya tek doz betametozon uygulanmıştır.

Tablo 8: Antenatal Son Betametazon Uygulandığındaki Gebelik Haftası

Son Betametazon Uygulandığındaki Gebelik Haftası (Hafta X/7 Gün)	n:Sayı	Yüzde (%)
Term >37 0/7	6	0,4
Geç Preterm 34 0/7-36 6/7	218	16,3
Orta Derece Preterm 32 0/7-33 6/7	332	24,8
Çok Erken Preterm 28 0/7-31 6/7	266	19,9
İleri Derece Erken Preterm <28 0/7	78	5,8
Sadece Bir Kez Betametazon Yapılmış Hasta Grubu (İlk Doz Grubuna Dahil Edilmiştir)	438	32,7

Hastalarımız vajinal muayeneleri ve betametazon yapılma endikasyonları ile karşılaştırıldığında preterm eylem tehdidi olan ve vajinal açıklığı bulunmayan 603 gebeye betametazon uygulandığı görülmüştür. Bu karşılaştırılmada betametazon endikasyonları ve vajinal muayeneler arasında anlamlı olarak fark bulunmuştur ($p<0,001$); preterm doğum tehdidi olan ve vajinal muayenesi kapalı olan hastalara betametazon uygulaması yapıldığı gözlenmiştir (Tablo-9). Preterm doğum tehdidi olanların vajinal muayene yüzdesi; kapalı %68, 2-4cm olan %26,6, 4cm ve üzeri %5,4' dir. PPRM olan hastaların vajinal muayenelerine göre yüzdesi; %43,22' i kapalı, %43,22' i 2-4cm açıklığı olan, %13,56' ı 4cm den fazla açıklığı olan gebelerdir.

Tablo 9: Betametazon Yapılma Endikasyonları ve Vajinal Muayenenin Karşılaştırılması

Betametazon Yapılma Endikasyonu		Vajinal Muayene			P
		Cx:Kapalı (>25mm)/ Vm Forme	Cx:15-25mm /Vm:2-4cm	Cx: <15mm/ Vm: >4cm	
Preterm Doğum Tehditi	n:887	603	236	48	p<0,001
	(%)	68,0	26,6	5,4	
Preterm Premature Membran Ruptürü	n:236	102	102	32	
	(%)	43,22	43,22	13,56	
Antenatal Servikal Kısıklık	n:15	10	2	3	
	(%)	66,7	13,3	20,0	
Vajinal Kanama	n:62	40	22	0	
	(%)	64,5	35,5	0,0	
Tansiyon Yüksekliği/Preeklampsi	n:197	187	9	1	
	(%)	94,9	4,6	0,5	
İntrauterin Gelişme Kısıtlılığı	n:127	102	24	1	
	(%)	80,3	18,9	0,8	
Fetal Anomali	n:5	4	1	0	
	(%)	80,0	20,0	0,0	
Anormal Fetal Monitorizasyon	n:65	62	3	0	
	(%)	95,4	4,6	0,0	
Plasental Anomali	n:4	4	0	0	
	(%)	100,0	0,0	0,0	
Diğer	n:73	67	4	2	
	(%)	91,8	5,5	2,7	

Betametazon yapılma endikasyonları ile betametazon yapılma miktarına göre kategorize edilen hastalar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p:0,660). Tüm gruplarda daha yüksek oranla dozların 24mg tamamlandığı bulunmuştur. Preterm tehdidinin %9,4' üne, PPRM' un %16,1' ine, antenatal servikal kısıklığın %6,7' sine, vajinal kanamaların %8,1' ine, preeklampsinin %4,6' sına, IUGR'ın %16,5' ine, anormal fetal monitorizasyonun %9,2' sine, diğer endikasyonların %12,3' üne 36mg betametazon uygulanmıştır (Tablo-10).

Tablo 10: Betametazon Endikasyonlarının Betametazon Yapılma Miktarına Göre Kategorizasyonun Karşılaştırılması

Betametazon Yapılma Endikasyonu			Betametazon Yapılma Miktarı				P
			Tek 12mg	Doz Tamamla nması 24 Mg	Doz Tamamlama (24mg) +Kurtarma Dozu 36mg	Diğer >36 Mg	
Preterm Doğum Tehdidi	n:887	278	508	83	18	p:0,66	
	(%)	31,3	57,3	9,4	2		
PPROM	n:236	84	105	38	9		
	(%)	35,6	44,5	16,1	3,8		
Antenatal Servikal Kısalık	n:15	7	7	1	0		
	(%)	46,7	46,7	6,7	0,0		
Vajinal Kanama	n:62	26	31	5	0		
	(%)	41,9	50,0	8,1	0,0		
HT/Preeklampsi	n:197	45	140	9	3		
	(%)	22,8	71,1	4,6	1,5		
IUGR	n:127	37	67	21	2		
	(%)	29,1	52,8	16,5	0,0		
Fetal Anomali	n:5	2	3	0	0		
	(%)	40,0	60,0	0,0	0,0		
Anormal Fetal Monitorizasyon	n:65	23	35	6	1		
	(%)	35,4	53,8	9,2	1,5		
Plasental Anomali	n:4	1	3	0	0		
	(%)	25,0	75,0	0,0	0,0		
Diğer	n:73	21	42	9	1		
	(%)	28,8	57,5	12,3	1,4		

Hastalarımızın yatış vajinal muayenelerine göre toplam betametazon doz miktarı karşılaştırıldığında hastalarımıza ortalama; vajinal açıklığı 4cm üzeri olanlarda 16mg, vajinal muayenesi kapalı olanlarda 21,5mg, vajinal muayenesi 2-4cm olanlara 22,2mg betametazon uygulanmıştır (Tablo-11).

Tablo 11: Yatış Vajinal Muayenesine Göre Toplam Betametazon Dozu Miktarı

Yatış Vajinal Muayenesi Cx:Mm /Vm:Cm	N	Toplam betametazon miktarı(mg)		
		Minumum	Maksimum	Mean ± SD
Cx:Kapalı(≥25) Vm:Forme(0-2cm)	982	12	48	21,5±7,45
Cx:15-25mm Vm:2-4cm	300	12	72	22,24±9,60
Cx:<15mm Vm: ≥4cm)	56	12	36	16,07±6,58

Hastalarımızı betametazon yapılış endikasyonuna göre ilk dozdan doğuma kadar geçen süre, son dozdan doğuma kadar geçen süre, toplam betametazon miktarı ve hastane yatış süresi olmak üzere değerlendirilmiş; ortalama, medyan değerlerine incelenmiştir (Tablo-12). Preterm eylem tehdidi olanlarda ilk doz sonrası doğum ortalama 24 günde, PPRM olanlarda ortalama 13 gün, antenatal servikal kısalık 53 gün, vajinal kanamalarda 28 gün, tansiyon yüksekliği veya preeklampside 16 gün, IUGR da 13 gün olarak hesaplanmıştır. Vajinal kanama ve antenatal servikal kısalıklara yapılan toplam betametazon ortalaması diğerlerine oranla daha yüksektir. Preterm doğum tehdidi olan hastalarda yapılan toplam betametazon miktarının diğerlerine göre anlamlı olarak daha fazla olduğu gözlemlenmiştir (p:0,017). Preterm tehdidi olan grup ve tüm hastalar kendi içinde karşılaştırıldığında preterm tehdidi olmayan gruba; maksimum 48mg yapılırken, preterm tehdidi olana maksimum 72 mg yapılmıştır. Preterm eylem tehdidinin varlığının ilk betametazon dozundan doğuma kadar geçen süresi ve son betametazon dozundan doğuma kadar geçen süreleri karşılaştırıldığında her iki grupta da preterm eylem varlığın bu sürenin daha fazla olduğu izlenmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı olup sırasıyla p:0,03 ve p<0,001 gözlenmiştir.

PPROM varlığının ilk betametazon dozundan doğuma kadar geçen süresi ve son betametazon dozundan doğuma kadar geçen süreleri karşılaştırıldığında her ikisi içinde PPROM varlığının istatistiksel anlamlı olarak süreyi etkilediğini PPROM varlığında bu sürenin anlamlı azaldığı izlenmiştir ($p<0,001$). PPROM olan hastalarda ortalama ilk betametazon dozu 32 hafta 6 gün iken yapılmaktadır. Toplam aldığı doz miktarı karşılaştırıldığında ise PPROM olup olmaması arasında anlamlı fark izlenmemiştir ($p:0,193$). Preeklampsi nedenli betametazon uygulanan hastaların ilk dozdan doğuma kadar geçen süreyi ve son betametazon dozundan sonraki süreyi ve toplam betametazon miktarlarını kıyasladığımızda; istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir. İlk doz betametazon yapılışından doğuma kadar geçen süre; preeklampsi tanısı alanların ortalama 16 günde doğumun gerçekleştiği gözlenirken, preeklampsi tanısı olmayanların 22 günde doğumunun gerçekleştiği gözlemlendi. IUGR nedenli betametazon alan hastalarla diğerleri kendi içinde kıyaslandığında; IUGR olan hastaların betametazon ilk ve son dozdan doğuma kadar geçen süre istatistiksel olarak anlamlı $p<0,001$ olup, olmayanlara göre daha çabuk doğum gerçekleşmiştir. İlk doz sonrası ortalama 13 gün sonra doğum gerçekleşirken, son dozdan sonra doğum ortalama 8 gün sonra gerçekleşmiştir. Hastaları hastane yatış sürelerine göre preterm eylem tehdidi, PPROM, preeklampsi, IUGR tanısı mevcut veya yok şeklinde kendi içinde gruplandırıldığında; karşılaştırdığımızda preterm eylem tehdidi olup olmaması arasında anlamlı fark bulunmamışken ($p:0,061$); PPROM ($p<0,001$), preeklampsi ($p:0,003$) ve IUGR ($p:0,001$) da anlamlı yatış süresi farkı izlenmiştir (Tablo 12).

Tablo 12: Betametazon Endikasyonları ile İlk-Son Doz Doğuma Kadar Geçen Süre, Toplam Betametazon Dozu, Gebe Hastanede Yatış Sürelerinin Karşılaştırılması

Betametazon Endikasyonu		İlk dozdan doğuma kadar geçen süre (Gün)	Son dozdan doğuma kadar geçen süre (Gün)	Toplam Aldığı Betametaz on Dozu (Mg)	Gebe Hastane Yatış Süresi (Gün)
PTD Tehdidi n:887	Ortalama± SD	24,05±21,8	19,99±20,6	21,89±8,29	8,19±9,60
	Minimum	0	0	12	1
	Maksimum	115	114	72	87
PPROM n:236	Ortalama± SD	13,89±20,4	7,72±16,41	22,58±9,92	9,20±9,85
	Minimum	0	0	12	1
	Maksimum	101	83	60	79
Antenatal Servikal Kısalık n:15	Ortalama± SD	53,47±40,6	52,47±40,6	24,00±0,00	4,47±5,14
	Minimum	4	3	24	2
	Maksimum	94	93	24	22
Vajinal Kanama n:62	Ortalama± SD	27,73±21,1	22,11±21,5	24,97±7,62	9,44±8,36
	Minimum	0	0	12	2
	Maksimum	88	87	36	41
Preeklampsi n:197	Ortalama± SD	16,81±18,4	14,41±14,4	22,05±6,79	9,55±8,85
	Minimum	1	1	12	1
	Maksimum	83	82	48	46
IUGR n:127	Ortalama± SD	13,39±14,1	8,54±11,85	22,87±8,61	10,08±9,3
	Minimum	1	1	12	1
	Maksimum	69	68	48	46
Anormal Fetal Monitorizasy on N:65	Ortalama± SD	7,08±12,69	5,71±11,43	18,09±7,39	4,71±3,89
	Minimum	0	0	12	1
	Maksimum	69	68	48	22
Diğer n:73	Ortalama± SD	16,26±20,6	12,73±17,9	18,25±8,27	8,21±8,57
	Minimum	0	0	12	2
	Maksimum	86	78	48	54

Preterm eylem tehdidi nedeni betametazon yapılan hastaların ilk dozdan ilk 7 gün içinde %31,3' i, ilk 14 gün içinde %41, son dozdan ilk 7 gün içinde %40,2, ilk 14 gün içinde %49,5' i doğum yapmıştır. PPRM olan hastaların ilk dozdan sonra ilk 7 gün içinde %59,1' inin ilk 14 gün içinde %66,8' i, son dozdan sonra ilk 7 gün içinde %80,1' i, ilk 14 gün içinde ise %85,2 si doğum yapmıştır. Preeklamps ve IUGR da ise ilk dozdan sonra ilk 7 gün içinde doğum sırasıyla %47,2, %49,6 olarak izlenmiş; son dozdan sonra ilk 7 gün içinde doğumu yarısından fazlasında gerçekleşmiştir (Tablo-13).

Tablo 13: Preterm Eylem Tehdidi, PPRM, Preeklamps, IUGR Nedenli Betametazon Yapılan Hastaların İlk ve Son Dozdan Sonra İlk 7 Gün ve İlk 14 Gün İçinde Doğum Oranları

			İlk Dozdan Doğuma Kadar Süre		Son Dozdan Doğuma Kadar Geçen Süre	
			≤7 Gün	≤14 Gün	≤7 Gün	≤14 Gün
Preterm Eylem tehdidi	Yok	n: 451	253	290	285	330
		(%)	56,2	64,4	63,2	73,2
	Var	n: 887	277	685	357	439
		(%)	31,3	41,1	40,2	49,5
PPROM	Yok	n: 1102	391	496	453	568
		(%)	35,6	45,1	41,1	51,5
	Var	n: 236	139	157	189	201
		(%)	59,1	66,8	80,1	85,2
Preeklamps	Yok	n: 1141	437	539	536	641
		(%)	38,4	47,4	47,0	56,2
	Var	n: 197	93	114	106	128
		(%)	47,2	57,9	53,8	65,0
IUGR	Yok	n: 1211	467	577	558	668
		(%)	38,7	47,8	46,1	55,2
	Var	n: 127	63	76	84	101
		(%)	49,6	59,8	66,1	79,5

Hasta gruplarımız preterm eylem tehdidinin olup olamaması ile geliş vajinal muayeneleri ile karşılaştırıldığında; preterm eylem tehdidi ile yatışı olan hastalarımızın %68' inin servikal muayenesinde serviksin kapalı olduğu görülmüştür. İstatistiksel olarak $p<0,001$ görülmüştür. Sayısal farklılıklar nedeniyle yapılan post hoc çalışmasında bu farkın grupların homojen dağılımı olmadığı için; servikal uzunluğu 15-25mm arasında olan veya servikal uzunluğu 15mmden kısa olanlar arasında pretem eylem tehdidinin olup olmaması açısından anlamlı fark gözlenmemiştir (Tablo-14).

Preterm prematüre membran rüptürü (PPROM) tanısıyla hastanemize toplamda 236 hasta yatmış olup bu toplam betametazon yapılan hastalarımızın %17,6' sını oluşturmaktadır. PPRM ile hastalarımızın vajinal muayenelerinin grup karşılaştırmasında vajinal muayenesine göre istatistiksel olarak $p<0,001$ anlamlı farklılıklar bulunmuştur. PPRM olanlarda vajinal muayeneler kıyaslandığında PPRM olan hastalarda servikal açıklık oranları artmaktadır.

Preeklampsi tanısıyla betametazon yapılan hastalarını %94,9' unun vajinal muayenesinin kapalı olduğu, sadece 1 hastanın 4 cm üzeri açıklık veya servikal uzunluğu $<15\text{mm}$ olduğu gözlenmiştir. Hastanın aynı zamanda preterm eylem tehdidi de mevcuttur.

IUGR endikasyonu ile vajinal muayeneleri kıyasladığımızda %80,3' ünün yatış muayenesinde vajinal açıklığın olmadığı izlenmiştir. IUGR olan hastalarımızın vajinal muayenelerinin karşılaştırmasında vajinal muayenelerin arasında istatistiksel anlamlı farklılıklar bulunmuştur ($p:0,045$).

Tablo 14: Preterm Eylem Tehdidi, PPRM, Preeklampsi ve IUGR Servikal Muayene Karşılaştırılması

			Vajinal Muayene			p
			Cx:Kapalı (>25mm)/Vm Forme	Cx:15-25mm /Vm:2-4cm	Cx: <15mm/V m>:4cm	
Preterm Eylem tehdidi	Yok	n:451	379	64	8	p<0,001
		(%)	84,0	14,2	1,8	
	Var	n: 887	603	236	48	
		(%)	68,0	26,6	5,4	
PPROM	Yok	n: 1102	880	198	24	p<0,001
		(%)	79,85	17,96	2,18	
	Var	n: 236	102	102	32	
		(%)	43,22	43,22	13,56	
Preeklampsi	Yok	n: 1141	795	291	55	p<0,001
		(%)	69,7	25,5	4,8	
	Var	n: 197	187	9	1	
		(%)	94,9	4,6	0,5	
IUGR	Yok	n: 1211	880	276	55	p<0,045
		(%)	72,7	22,8	4,5	
	Var	n: 127	102	24	1	
		(%)	80,3	18,9	0,8	

Preterm eylem tehdidi olmayanlara daha büyük haftalarda betametazon uygulaması yapılmış post hoc sonrası analizlerde bu farkın term ve çok erken preterm kaynaklı olduğu izlenmiştir. PPRM ile ilk betametazon uygulanması gebelik haftalarına göre incelendiğinde ileri derece erken preterm gebelik haftalarında betametazon ilk doz uygulanması istatistiksel olarak anlamlı derecede artmaktadır. Preeklampsi ve betametazon ilk doz uygulanması gebelik haftası kıyaslandığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar görülse de

gruplar eşit dağılmamıştır. Post hoc testi ile term dönemle geç preterm arasında anlamlı farklar izlenmiştir (Tablo-15).

Gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde; geç preterm dönemle orta derece preterm arasında, ileri derece preterm ile term arasında $p>0,05$ anlamlı fark yoktur. IUGR olanları ilk doz betametazon yapılma haftalarını kıyasladığımızda $p<0,001$ istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ancak gruplarımız homojen değildir

Tablo 15: Preterm Eylem Tehdidi, PPRM, Preeklampsi, IUGR Nedenli Betametazon Yapılan ve İlk Betametazon Doz Uygulandığı Gebelik Haftası Göre Dağılımı

			İlk Betametazon Uygulandığındaki Gebelik Haftası (Hafta X/7 Gün)					P
			Term >37 0/7	Geç Preterm 34 0/7- 36 6/7	Orta Derece Preterm 32 0/7-33 6/7	Çok Erken Preterm 28 0/7- 31 6/7	İleri Derece Erken Preterm <28 0/7	
Preterm Eylem tehdidi	Yok	n:451	26	146	100	136	43	$P<0,001$
		(%)	5,7	32,3	22,1	30,1	9,5	
	Var	n:887	0	321	265	205	96	
		(%)	0	36,1	29,9	23,1	10,8	
PPROM	Yok	n:1102	26	410	314	265	87	$P<0,001$
		(%)	2,36	37,2	28,49	24,04	7,9	
	Var	n:236	0	57	51	76	52	
		(%)	0	24,15	21,61	32,20	20,31	
Preeklampsi	Yok	n:1141	24	401	321	274	121	$P<0,038$
		(%)	2,1	35,1	28,1	24,0	10,6	
	Var	n:197	2	66	44	67	18	
		(%)	1,0	33,5	22,3	34,0	9,1	
IUGR	Yok	n:1211	23	438	342	288	120	$P<0,001$
		(%)	1,89	36,16	28,24	23,78	9,9	
	Var	n:127	3	29	23	53	19	
		(%)	2,36	22,8	18,11	41,73	14,96	

PPROM endikasyonu ile uygulanan son doz betametazonun %25' i çok erken preterm dönemde yapılmıştır. PPROM ile son betametazon dozunun yapıldığı gebelik haftalarını kıyaslandığında son derece erken preterm gebelik haftasında istatistiksel olarak $p < 0,05$ daha fazla olduğu görülmüştür. IUGR endikasyonu ile son doz betametazon yapılma haftalarını kıyasladığımızda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. IUGR olanlar son dozlarını çok erken preterm döneminde almışken term dönemde hiç almamıştır. Ancak gruplarımız homojen değildir. Preeklampsi ve son uygulanan betametazon dozları gebelik haftası karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı fark gözlemlense de post hoc analizinde grupları kendi içinde sınıflandırıldığında anlamlı fark görülmemiştir (Tablo-16).

Tablo 16: Preterm Eylem Tehdidi, PPROM, Preeklampsi, IUGR Varlığının ve Son Betametazon Doz Uygulanan Gebelik Haftası Karşılaştırılması

			Son Betametazon Uygulanan Gebelik Haftası (Hafta X/7 Gün)				
			>37 0/7	34 0/7- 36 6/7	32 0/7- 33 6/7	28 0/7- 31 6/7	<28 0/7
Preterm Eylem tehdidi	Yok	n: 451	3	67	83	109	26
		(%)	0,7	14,9	18,4	24,2	5,8
	Var	n: 887	3	151	249	157	52
		(%)	0,4	17,0	28,1	17,7	5,9
PPROM	Yok	n: 1102	6	185	291	207	59
		(%)	0,5	16,8	26,4	18,8	5,4
	Var	n: 236	0	33	41	59	19
		(%)	0	14	17,4	25	8,1
Preeklampsi	Yok	n: 1141	5	183	287	209	65
		(%)	0,4	16,0	25,2	18,3	5,7
	Var	n: 197	1	35	45	57	13
		(%)	0,5	17,8	22,8	28,9	6,6
IUGR	Yok	n: 1211	6	196	317	221	70
		(%)	0,5	16,2	26,2	18,2	5,8
	Var	n: 127	0	22	15	45	8
		(%)	0	17,3	11,8	35,4	6,3

Hastaların ilk betametazon yapılan gebelik haftası ve toplam betametazon toplam miktarı karşılaştırılmıştır. Karşılaştırıldığında ilk yapılan hafta ne kadar küçükse daha fazla doz uygulandığı gözlenmiştir (Tablo-17).

Tablo 17: İlk Betametazon Yapıldığındaki Gebelik Haftası ve Toplam Doz Karşılaştırılması

İlk Gebelik Haftası (Hafta X/7 Gün)	Betametazon Yapıldığındaki	Toplam Betametazon (Mg)	Yapılan Dozu	P
Term >37 0/7	n:Sayı	26		p<0,001
	Ortalama± SD	12,00±0,000		
	Median	12		
	Minimum	12		
	Maksimum	12		
Geç Preterm 34 0/7-36 6/7	n:Sayı	467		
	Ortalama± SD	16,14±6,08		
	Median	12		
	Minimum	12		
	Maksimum	36		
Orta Derece Preterm 32 0/7-33 6/7	n:Sayı	365		
	Ortalama±SD	23,67±5,10		
	Median	24		
	Minimum	12		
	Maksimum	36		
Çok Erken Preterm 28 0/7-31 6/7	n:Sayı	341		
	Ortalama± SD	24,70±7,27		
	Median	24		
	Minimum	12		
	Maksimum	48		
İleri Derece Erken Preterm <28 0/7	n:Sayı	139		
	Ortalama± SD	27,45±10,64		
	Median	24		
	Minimum	12		
	Maksimum	72		

Hastaların doğumun gerçekleştiği zamanki gebelik haftalarına göre en düşük 21 hafta 3 günken, en fazla 41 hafta iken doğum gerçekleştiği görülmüştür.

Doğum gerçekleştiği gebelik haftalarının ortalaması 35 hafta 4 gündür. Doğumun gerçekleştiği gebelik haftalarına göre doğumların %41,3' ü term dönemde gerçekleşmişken, %35' i geç preterm dönemde gerçekleştiği gözlenmiştir. Diğer veriler tabloda verilmiştir. Doğum şekli kıyaslandığında ise hastaların %77,2' si (1033 hasta) sezaryen ile doğum yapmıştır (Tablo-18).

Tablo 18: Doğum Gerçekleştiği Gebelik Haftası

Doğumun Gerçekleştiği Gebelik Haftası (Hafta X/7 Gün)	n:Sayı	Yüzde (%)
Term >37 0/7	553	41,3
Geç Preterm 34 0/7-36 6/7	468	35,0
Orta Derece Preterm 32 0/7-33 6/7	110	8,2
Çok Erken Preterm 28 0/7-31 6/7	163	12,2
İleri Derece Erken Preterm <28 0/7	44	3,3

Hastalara yapılan betametazon dozları sonrası doğuma kadar geçen sürelerle gün olarak bakıldığında ilk dozdan doğuma kadar maksimum 115 gün geçerken ortalama 21 gün sonra doğumunun gerçekleştiği, son betametazon dozu sonrası maksimum 114 gün sonra doğumun olduğu ortalama 18 gün sonra doğumun gerçekleştiği gözlenmiştir. Hastalarımızın 442' ine 12mg betametazon yapılmış; 165' i (%37,3) term dönemde, 201' i (%45,5) geç preterm dönemde, 20' i (%4,5) orta pretermde, 37' i (%8,4) çok erken pretermde, 19' u (%4,3) ileri derece erken preterm dönemde doğum yapmıştır. Antenal kortikosteroid 12mg uygulanan hastaların %82,8' si term ve geç preterm yani 34.gebelik hafta sonrası gebelik haftaları, %17,2' i 34. gebelik haftası öncesi doğum yapan gebelerimizden oluşmuştur. Tüm hastalar içinden 76 (%5,7' i) hastaya da ideal zamanlamayı yakalayayıp erken doğumun gerçekleştiği verisi elde edilmiştir (Tablo-19).

Tablo 19: Betametazon Dozları, Uygulama Haftası, Doğum Haftası ve Dozlardan Sonra Doğuma Kadar Geçen Süre

Parametre (Birim)	Ortalama ± SD	Ortanca	Minimum- Maksimum
Toplam Uygulanan Betametazon Miktarı (Mg)	21.47±8.029	24	12-72
İlk Betametazon Uygulandığındaki Gebelik Haftası (Hafta.Gün)	32.32±3.247	33.1	21.3-38.6
Doğumun Gerçekleştiği Gebelik Haftası (Hafta.Gün)	35.35±3.275	36.2	21.3-41
İlk Doz Betametazon Uygulamasından Doğuma Kadar Geçen Süre (Gün)	21.21±21.795	15.0	0-115
Son Betametazon Dozunun Uygulamasından Doğuma Kadar Geçen Süre (Gün)	17.73±20.732	9.0	0-114

Preterm eylem tehdidinin varlığı doğumun gerçekleştiği gebelik haftasının karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı fark saptanmadı ($p>0,005$) (Tablo-20). PPRM olan hastalarla doğumun gerçekleştiği gebelik haftaları kıyaslandığında $P<0,001$ olarak bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlıdır. Preeklampsi endikasyonu ile betametazon yapılan hastalarımızın doğumu %64'ünün doğumu term ve geç preterm dönemde gerçekleşmiştir. Doğumun gerçekleştiği gebelik haftaları arasında anlamlı fark izlenmiştir $p<0,001$. IUGR nedeni ile betametazon uygulanan hastalarda ise çok erken preterm dönem ve geç preterm dönemde %69,3'ünün doğumları gerçekleşmiştir, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak izlenmiştir ($p<0,001$). Bu durumun çok erken preterm dönem doğumların, term doğumların kaynaklı olduğu düşünülmektedir.

Tablo 20: Preterm Eylem Tehdidi, PPRM, Preeklamps, IUGR Varlığının ve Doğumun Gerçekleştiği Gebelik Haftası Göre Kıyaslanması

			Doğumun Gerçekleştiği Gebelik Haftası Hafta X/7 Gün					P
			Term >37 0/7	Geç Preterm 34 0/7- 36 6/7	Orta Derece Preterm 32 0/7- 33 6/7	Çok Erken Preterm 28 0/7- 31 6/7	İleri Derece Erken Preterm <28 0/7	
Preterm Eylem tehdid	Yok	n:451	200	152	38	46	15	p>0,05
		(%)	44,3	33,7	8,4	10,2	3,3	
	Var	n: 887	353	316	72	117	29	
		(%)	39,8	35,6	8,1	13,2	3,3	
PPROM	Yok	n:1102	534	368	69	113	18	p<0,001
		(%)	48,5	33,4	6,3	10,3	1,6	
	Var	n: 236	19	100	41	50	26	
		(%)	8,1	42,4	17,4	21,2	11,0	
Preeklamps	Yok	n: 1141	505	390	81	123	42	p<0,001
		(%)	44,3	34,2	7,1	10,8	3,7	
	Var	n:197	48	78	29	40	2	
		(%)	24,4	39,6	14,7	20,3	1,0	
IUGR	Yok	n: 1211	531	427	96	116	41	p<0,001
		(%)	43,8	35,3	7,9	9,6	3,4	
	Var	n: 127	22	41	14	47	3	
		(%)	17,3	32,3	11,0	37,0	2,4	

Hastaların geliş vajinal muayeneleri ve doğumun gerçekleştiği zaman değerlendirildiğinde term hastaların %89,8' in vajinal açıklığının olmadığı izlenmiştir. 982 hastamızın vajinal muayenesi kapalı iken bunların %50,61' i term dönemde, %31,5' i geç preterm dönemde, %7,13' ü orta derece preterm dönemde, %9,9' u çok erken preterm dönemde, %0,9' u ileri derece preterm dönemde doğum yapmıştır. Vajinal muayenesi 4cm üzeri veya servikal ölçümü 15mm altında olan hastalardan; %1,7' i term, %44,6' ı geç preterm, %1,7' i orta derece preterm 23,2' i çok erken preterm, %28,6' ının ileri derece erken preterm dönemde doğumu gerçekleşmiştir (Tablo-21).

Tablo 21: Doğumun Gerçekleştiği Gebelik Haftalarına Göre Geliş Vajinal Muayenesi

Doğumun gerçekleştiği gebelik haftası		Vajinal Muayene			P
		Cx:Kapalı (>25mm)/ Vm Forme	Cx:15-25mm /Vm:2-4cm	Cx: <15mm/Vm:>4cm	
Term >37 0/7	n:553	497	55	1	<0,001
	(%)	89,8	9,95	0,18	
Geç Preterm 34 0/7-36 6/7	n:468	309	134	25	
	(%)	66,0	28,6	5,34	
Orta Derece Preterm 32 0/7-33 6/7	n:110	70	39	1	
	(%)	63,6	35,5	0,9	
Çok Erken Preterm 28 0/7-31 6/7	n:163	97	53	13	
	(%)	59,5	32,5	7,98	
İleri Derece Erken Preterm <28 0/7	n:44	9	19	16	
	(%)	20,5	43,2	36,4	

Preterm eylem tehdidi olan hastaların doğum haftalarının yatış vajinal muayenesine göre inceliğimizde, vajinal muayenesi kapalı olan hastalarımızın %61' i term, %27' i geç preterm, %5' i orta derece preterm ve çok erken preterm dönemde, %1' i ileri derece erken dönemde doğum yapmıştır (Tablo-22).

Tablo 22: İlk Geliş Vajinal Muayenesinin Preterm eylem Tehdidi Olan Hastalarını Doğum Haftası Dağılımı

Preterm eylem tehdidi olan hastaların doğum haftası (n: 887/%)	Yatış vajinal muayenesi Cx:mm / Vm:cm		
	Cx:Kapalı(≥ 25) /Vm:Forme(0-2cm) (n:603)/68	Cx:15-25mm /Vm:2-4cm (n:236)/27	Cx:<15mm /Vm: ≥ 4 cm (n:48)/5
Term > 37 hafta	370/61	50/21	1 / 2
Geç Preterm (34 -36 hafta 6/7 gün)	165/27	109/46	22/46
Orta Derece Preterm (32-33 hafta 6/7 gün)	32/5	37/16	1 / 2
Çok Erken Preterm 28-31 hafta 6/7 gün)	29/5	25/11	11/23
İleri Derece Erken Preterm <28 hafta	7/1	15/6	13/27

Bebekleri doğum bilgilerine göre toplamda 1508 bebek doğduğu; bunları %53,2’ ini erkek bebekler oluştururken, %46,8’ inide kız bebeklerin oluşturduğu gözlemlendi. Bebeklerin doğum kilosu, doğum baş çevresi, doğum boyları maksimum ve minimum değerleri Tablo-23’ te verilmiştir. Preterm eylem tehdidi ile betametazon yapılan hastalarda bebek verileri açısından anlamlı fark izlenmemiştir. PPRM olan hasta grubunda bebek verileri açısından anlamlı fark izlenmemiştir. Toplamda 55 bebeğin doğum sırası ve sonrasında fetal immaturite, anomali vb. nedenlerle öldüğü gözlenmiştir. Gebelerin gönderilen plasental patolojileri incelendiğinde 403 plasentanı patolojiye gönderildi bunların %58,1’ inde herhangi bir özellik olmadığı, %13,4’ ünde koryoamniyonit kliniği ile uyumlu değişikliklerin olduğu %28 de vasküler patolojiler değişiklikler ile birlikte diğer patolojik özellikler izlenmiştir.

Tablo 23: Bebeklerin APGAR, Kilo, Boy, Baş Çevresi Özellikleri

Bebek Özellikleri	Sayı(n)	Minimum- Maksimum	Ortalama ± SD
APGAR Skoru 1.Dk	1508	0-10	7,984±1.717
APGAR Skoru 5.Dk	1508	0-10	9,155±1.566
Doğum Kilosu (Gr)	1508	370 -4780	2499,95±799.77
Doğum Baş Çevresi (Cm)	1508	17-40	32,320±3.088
Doğum Boyu (Cm)	1508	23-55	44,855±4.999

Hasta grupları kendi içinde gruplanarak korelasyon tablosu oluşturulmuştur. Yatış süresi artıkça, toplam betametazon dozu artmaktadır; düşük veya önemsiz korelasyon izlenmiştir. Gebe yatış süresi artıkça ilk betametazon haftası düşmektedir; düşük veya önemsiz korelasyon izlenmiştir. İlk betametazon gebelik haftası küçüldükçe toplam betametazon dozu artmaktadır; orta derecede korelasyon gözlenmiştir.

Toplam yapılan betametazon dozu artıkça ilk dozdan doğuma kadar geçen süre artar; orta derece korelasyon vardır. İlk dozdan doğuma kadar geçen süre ile son dozdan doğuma kadar geçen süre arasında yüksek derecede pozitif korelasyon vardır (Tablo-24).

Tablo 24: Korelasyonlar

Korelasyon Katsayısı	Gebe hastane Yatış süresi	Toplam Betameta zon miktarı	İlk betameta zon Dozu Gebelik haftası	İlkdoz Doğuma Kadar Geçen süre	Sondoz Doğuma kadar Geçen süre	Doğumun Gerçekleştiği Zamanki Gebelik Haftası
Sig. (2-Tailed)(P)						
Gebe Hastane yatışsüresi	1	0,277	-0,227	0,137	0,016	-0,085
		0,000	0,0000	0,000	0,564	0,002
Toplam Betameta zon miktarı	0,277	1	-0,575	0,565	0,260	0,005
	0,0000		0,000	0,0000	0,000	0,844
İlk Betameta zon dozu Gebelik haftası	-0,227	-0,575	1	-0,443	-0,238	0,025
	0,0000	0,00		0,000	0,000	0,354
İlkdoz doğuma kadar geçensüre	0,137	0,565	-0,443	1	0,866	0,039
	0,000	0,00	0,00		0,000	0,158
Sondoz Doğuma Kadar geçensüre	0,016	0,260	-0,238	0,866	1	0,037
	0,564	0,000	0,000	0,000		0,175
Doğumun Gerçekleştiği zamanki gebelik haftası	-0,085	0,005	0,025	0,039	0,037	1
	0,002	0,844	0,354	0,158	0,175	
	0,969	0,596	0,811	0,000	0,0000	

(0.05-0.30 düşük-önemsiz/ 0.30-0.40düşük/ 0.40-0.60 orta derece/ 0.60-0.70 iyi derece/0.70-0.75 çok iyi derece/ 0.75-1.00 mükemmel korelasyon olarak değerlendirilir.

5.TARTIŞMA

Antenatal kortikosteroidlerinin kullanımıyla ilgili günümüze birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen standardize değildir. AKS kullanımı ilk doz zamanlaması klinisyenin öngörüsüne bırakılmıştır. Bu nedenlidir ki gerçek preterm eylemin tanısında kesin belirlenememesi gereksiz ve tekrarlayan fazla AKS uygulanması görülmesine neden olmaktadır [126]. Özellikle tedavi uygulanan term gebelerde gereksiz bir artış olduğu görülmektedir.

Antenatal kortikostreoid diğer major prediktif faktörlerden bağımsız olarak, doğum ağırlığı ve baş çevresinde azalma ile ilişkili olabilir. Baş çevresindeki azalma, doğum ağırlığındaki azalma kontrol edildikten sonra bile devam eder. Bu bulguların klinik önemi bilinmemektedir [127]. Antenatal kortikosteroid tedavisinin uzun vadeli sonuçlarının henüz aydınlatılamadığı göz önüne alındığında tekrar dozlarına gereksiz maruz kalan bebeklerin sayısını en aza indirmek için çaba gösterilmelidir [128].

Gereksiz antenatal uygulamaların zarar verme potansiyeli ve uzun vadeli yan etkilerin daha fazla fark edilmesi nedeniyle optimal profilaksinin yararları ile gereksiz uygulanmaya bağlı potansiyel zararları dengeleyen protokoller geliştirmek gereklidir [127]. 2001 NIH yayınladığı konsensüs da olumlu bir fayda-risk oranı ortaya koyana kadar, kurtarma tedavisi de dahil olmak üzere antenatal kortikosteroidlerin tekrar kürleri klinik çalışmalar net sonuçlanana kadar mümkünse uygulanmamalıdır şeklinde önerilmektedir [16].

Retrospektif olan bu çalışmamızda 10 yıllık veriler taranarak betametazon uygulanmalarının endikasyonları, uygulama şekilleri ve dozlarının karşılaştırılması yapıldı. Bu nedenle 1338 gebe hastamızın verilerini inceledik; demografik verileri, obstetrik öyküleri, hastane yatış süreleri, yatıştaki vajinal muayeneleri, betametazon endikasyonları, betametazon doz miktarı, doz uygulanan gebelik haftaları, doz uygulanması sonrası geçen süre, doğum zamanı, doğum şekli, 1508 bebek demografik özelliklerini gözlenmeyi amaçladık.

Çalışmamızda ilk dozun yapıldığı maksimum gebelik haftası 38 hafta 6 gündür. Ortalama olarak 32 hafta 3 gün iken betametazon ilk doz uygulaması yapılmıştır. Hastaların ilk doz uygulandığındaki gebelik haftalarına göre 26 gebeye term dönemde, 467 gebeye geç preterm dönemde betametazon uygulanmıştır. Gebelerimizin %36,8' ine 34.gebelik haftasından sonra ilk betametazon dozları uygulanmıştır. Preterm eylem tehdidinde %36,1' e geç preterm dönemde betametazon uygulanırken, %63,9' unun ilk dozu 34.gebelik haftası altındaki gebelere yapılmıştır. PPRM tanısı olan gebelerin ilk dozu için geç preterm dönemde %24,15' ine, 34.gebelik haftası altı %75,85' ine doz uygulanmıştır. Preeklampside geç preterm ve çok erken preterm dönemde uygulanırken; IUGR' da çok erken preterm dönemde uygulanmıştır. Son betametazon uygulanması incelendiğinde 6 hastaya term dönemde, 218 hastaya geç preterm dönemde betametazon yapılmıştır. %16,7 hastaya 34.gebelik haftası sonrası betametazon dozu uygulanmıştır.

Saccone ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı çalışmada sonucunda, ≥ 34 gebelik haftasında antenatal steroidler neonatal solunum morbiditesini azaltır. Gebeliğin 34 0/7-36 6/7 haftaları arasında yakın geç prematür doğum riski taşıyan kadınlar ve ayrıca ≥ 37 gebelik haftasında sezaryen ile doğum planlayan kadınlar için tek kür kortikosteroidler düşünülebilir olarak yorumlanmış sonrasında 39. gebelik haftası öncesi elektif sezaryen planlanmamalıdır önerisi de eklenmiştir [129]. Stutchfield ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu konudaki en son Cochrane incelemesine göre, AKS' nin termde elektif sezaryenden hemen önce verilen betametazon, solunum sıkıntısını ve özel bakım bebek ünitesine yatışı azalttığı gösterilmiştir [130]. Ancak 2021 de Sotiriadis ve arkadaşlarının çalışmasında; termde elektif sezaryen öncesi profilaktik kortikosteroidlerin solunum morbiditesi nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatışı muhtemelen azalttığını göstermektedir; ancak solunum sıkıntısı sendromu (RDS) veya yenidoğanın geçici takipnesi oranlarını azaltıp azaltmadığı belirsizdir [131]. Rutinde 34-36.gebelik haftası arasında tek bir kortikosteroid kürü önerilmemektedir.

AKS akciğer maturasyonu ve fetusun respiratuar sonuçlarının iyileştirilmesi için 34.gebelik haftası altına rutin önerilmektedir [104]. Değişen modeliteler 34.gebelik haftasından sonrada doz yapılmasına neden olmuştur ancak fayda-risk oranına ilişkin mevcut belirsizlik nedeniyle termde planlanmış sezaryen öncesi rutin olarak önerilmemektedir. AKS' in term ve geç preterm dönem içinde oluşturabileceği fayda ve riskler netleşmeden rutin olarak yapılmamalıdır.

Çalışmamızdaki analizlerde de ilk betametazon dozu uygulanma haftası ne kadar küçükse doz miktarı daha fazla olduğu görülmüştür. Erken uygulanan

betametazon dozları doz artışına neden olmuştur. Gebelerimizin %33' üne tek doz betametazon, %56,8' ine 24 mg, %8,6' ına 36 mg, %1,4' üne 48mg, %0,1'ine 60mg, %0,1' ine 72mg betametazon doz uygulaması yapılmıştır. %10,2' i 24 mg üzerinde doz uygulanmasına maruz kalmıştır. Preterm tehdidinin %9,4' ü, PPROM'un %16,1' si, antenatal servikal kısalığın %6,7' i, vajinal kanamaların %8,1' i, preeklampsinin %4,6' ı, IUGR' ın %16,5' i, anormal fetal monitörizasyonun %9,2' i, diğer endikasyonların %12,3' üne 36mg betametazon uygulanmıştır.

Crowther ve arkadaşlarının 2019 Nisan' da yapılan bir çalışmada preterm doğum riski taşıyan kadınlara verilen tekrarlanan prenatal kortikosteroidlerin etkileri incelendiğinde; tekrarlanan antenatal kortikosteroide maruz kalanlarda maruz kalmayan bebeklere kıyasla önemli ölçüde daha düşük doğum ağırlığı z-skoru mevcut ve gruplar heterojen olmadığı gösterilmiştir. Tedaviye daha erken gebelik haftalarında başlayan kadınlarda genel olarak daha fazla doz maruziyeti gösterilmiş, daha fazla antenatal steroid almak için daha fazla zamanı olduğu için maruziyetin arttığı düşünülüyordu. Yine çalışmada çocukların yarısı tek bir tedavi kürü uygulanması gösterilmiştir [108].

Walters ve arkadaşlarının 2015' te yaptığı bir Cochrane derlemesinde; neonatal sonuçların iyileştirilmesi için preterm riski olan gebelerde doğumdan yedi gün veya daha uzun süre sonra hala erken doğum riski taşıyan kadınlar için tekrarlanan prenatal kortikosteroid doz(lar)ı ile bebekler için kısa vadeli faydalar arasında doğumdan sonraki ilk birkaç haftada daha az solunum sıkıntısı ve daha az ciddi sağlık sorununa yol açtığı gösterilmekle birlikte 2022' de ki tekrarlanan

revizyonda; mevcut kanıtlar erken ve orta çocukluk döneminde kadın veya çocuk için güven verici bir şekilde önemli bir zarar göstermemekle birlikte uzun dönem etkileri için daha fazla araştırma gerektiği söylenmiştir [132].

Preterm kliniğinin tam netleşmediği veya 7.gün içinde doğurması planlanmayan, beklenmeyen hastalara önlem amaçlı erkenden betametazon uygulanması olumsuz kısa ve uzun dönem sonuçlara yol açabilir. Yapılan doz optimal etkinliğini kaybettiği için tekrar doz, tekrar maruziyet ve artan maliyetlere neden olabilmektedir. Doz maruziyetinin özellikle uzun dönem etkileri net değilken tekrar dozlardan kaçınmak için kullanım kararının kriterleri netleştirilmelidir.

Preterm eylem tehdidi taşıyan ve taşımayan hastalar kendi içinde ayrıca değerlendirildiğinde; preterm doğum tehdidi olan hastalarda yapılan toplam betametazon miktarının anlamlı olarak daha fazla olduğu gözlemlenmiştir (p:0,017). Toplam aldığı doz miktarı karşılaştırıldığında ise PPRM olup olmaması arasında anlamlı fark izlenmemiştir (p:0,193). Karşılaştırıldığında ilk yapılan hafta ne kadar küçükse daha fazla doz uygulandığı gözlenmiştir. Hastalara toplam yapılan betametazon doz ortalamasına göre; termde 12mg, geç pretermde 16,14mg, orta derece pretermde 23,67mg, çok erken pretermde 24,70mg, ileri derece erken pretermde 27,45mg yapılmıştır. Vajinal açıklığı 4cm üzeri olanlarda 16mg, vajinal muayenesi kapalı olanlarda 21,5mg, vajinal muayenesi 2-4cm olanlara 22,2mg betametazon uygulanmıştır.

Finlandiya da toplum temelli çalışmada AKS maruziyetin tekrarlayan dozların; çocuklarda zihinsel, davranışsal bozukluklara yol açabileceği, zayıf akademik performans ve fetal büyümeyi azalttığı öne sürülmüşken [114],

34.gebelik haftası öncesi doğan fetuslarda yapılan tek dozun ileride gelişmiş nörogelişimsel ilerleme ile ilişkilendirilmiştir [115]. Tekrarlayan dozların ve 37.gebelik haftası sonrası dozların serebral palsiyi artırabileceği, nöroduyusal yetersizliğe neden olabileceği öne sürülmüştür [116, 117]. Murphy ve arkadaşlarının 2008 de yapılan bir çalışmada erken doğum için çok sayıda antenatal kortikosteroid kürü verilenlerde çoklu doz alanların daha düşük doğum ağırlıklı (2216 gr karşı 2330 gr, $p:0,0026$), daha kısa (44.5cm' ye karşı 45,4 cm, $p<0,001$), daha küçük baş çevresine sahip olduğu gösterilmiştir (31.1cm karşı 31.7cm, $p<0,001$) [92]. Betametazon kullanımının (çoklu, tekrarlayan doz) çocukluk dönemi etkileri hala araştırılan bir konudur. Bizim çalışmamızın retrospektif çalışma olması ve betametazon yapılmayan kontrol grubunun olmaması nedeniyle böyle bir kıyaslama yapılamamıştır. Ayrıca uzun dönem fetal etkilerin ve fetal etkinin daha iyi anlaşılması için doğum sonrası takip gerekmedir. Ayrıca çoklu doz etkisini azaltmak için preterm eylem tehdidi ve preterm eylemi daha iyi belirlemek önem arz etmektedir. İdeal antenatal kortikosteroid zamanlanmasının optimize edilmesi önemlidir. Bu multidisipliner çalışmanın gerektiğinin göstergesidir.

Çalışmamızda gebe geliş vajinal ve servikal değişikliklerini değerlendirdiğimizde %73,4' ü servikal muayenesi kapalı olan hastalardan oluşmaktadır. Hasta gruplarımız preterm eylem tehdidi olup olamaması ile geliş vajinal muayeneleri %68' inin servikal muayenesinde serviksin kapalı olduğu görülmüştür. İstatistiksel olarak $p<0,001$ bulunmuştur PPRM olanlarda vajinal muayeneler kıyaslandığında PPRM olan hastalarda servikal açıklık oranları

artmaktadır. PPRROM olan gebelerde servikal muayenesinde %43' ünün, preeklampsi %94,9' un, IUGR olan hastalarının %80,3' un servikal açıklığı yoktur.

Wood ve arkadaşlarının incelemesine göre 34. haftadan önce servikal değişiklik olan 29 hastanın 8' inde (yüzde 28) ve erken servikal değişiklik olmayan 240 hastanın sadece 1'inde spontan erken doğum meydana geldiğini bulunmuştur [133]. Preterm eylem tehdidinin bir komponenti olan servikal değişiklik bulgusudur. Ancak bizim çalışmamızda vajinal değişikliği olmayan hastalarada betametazon uygulandığı izlenmiştir. Bu veriler doğrultusundan daha fazla doz yapılabileceği, termde dönemde doğumu gerçekleştiren hastalar için gereksiz uygulama yapıldığını, preterm doğum riski ve kaçınılmaz spontan preterm doğum ayrımının net olması gerektiğidir. Fazla ve gereksiz maliyetlerin azaltılması, betametazon uygulamanın ileriki dönem fetal sonuçları bilinmediğinden preterm doğum öngörüsünde kullanılan servikal değişikliklerinin eşlik ettiği hasta grubuna betametazon uygulanmalıdır .

Bizim çalışmamızda ilk dozdan sonra ilk 7 günde hastalarımızın %39,7, ilk 14 gün %49' u doğum yapmıştır. Preterm eylem tehdidi olanlar ise %31,3' ü ilk 7 gün, %41,3' ü ilk 14 günde doğum yapmıştır. Son dozdan sonra ilk 7 gün ve ilk 14 gün doğum oranlarına bakıldığında; tüm hastalar içinde sırasıyla %48 ve %57 olarak bulunmuştur. Preterm eylem tehdidi olanlarda ise bu oranlar sırasıyla %40,2 ve %49,5 olarak bulunmuştur. Preeklampsi nedeniyle antenatal kortikosteroid verilen hastalarımızdan ilk dozdan doğuma kadar geçen süreye bakıldığında ilk 7 gün içinde %47,2' si, ilk 14 gün içinde %57,9' u doğum yapmıştır. Preeklampsi

için son dozdan doğuma kadar geçen süreye bakıldığında %53,8' i ilk 7günde, %65' i ilk 14 gün içinde doğum yapmıştır.

Humbeck ve arkadaşlarının 2022 de yaptığı 120 gebeyi içeren prospektif bir çalışmada gösterilmiştir ki; erken doğum tehdidi şüphesiyle antenatal kortikosteroid alan hastaların sadece %10,7' sinin optimal terapötik pencere içinde doğum yaptığı gösterilmiştir. Gruplarından sadece %20,8' i 7 gün içinde doğum yaparken, 5 gebe antenatal steroid kürü tamamlanmadan doğum yapmıştır (%4,2), 8 gebe ise 14 gün içinde doğum yapmıştır (%15,4) ,%35,8 inde ise preterm doğum gözlenmemiştir [21]. Levin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise %40' ı optimal zamanlamada antenatal kortikosteroid uygulanmıştır. Hipertansiyon nedeniyle yapıldığında bu oran %62 olarak tespit edilmiş [134]. Boesveld ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif taramada ise bu oranı %45,4 olarak ilk 7 gün içinde doğumun gerçekleştiğini bulmuştur [135]. Preterm eylem kriterlerimiz net olmadığı için doğuma kadar geçen süreler uzamış endike pretermelerde bile optimal zamanlama sağlanamamıştır. Bu nedenle doğum zamanlamasına karar vermek, gerçek kaçınılmaz preterm eylemi belirlemek gerekmektedir. Optimal süre yakalanmadığı için bebek için AKS' ın göstereceği maksimum etkinlikten de yararlanılamıştır. Bundan dolayı erken dönemde betametazon uygulamalarından kaçınılmalı tanımız netleşince ilk 7 gün içinde doğum bekleniyorsa betametazon uygulanmalıdır

Hastalara yapılan betametazon dozları sonrası doğuma kadar geçen sürelerle gün olarak bakıldığında ilk dozdan doğuma kadar maksimum 115 gün geçerken ortalama 21 gün sonra doğumunun gerçekleştiği, son betametazon dozu sonrası maksimum 114 gün sonra doğumun olduğu ortalama 18 gün sonra doğumun

gerçekleşmiştir. İlk doz uygulandıktan ortalama 21 gün (median:15 gün) sonra, son doz uygulandıktan ortalama 17 gün (median :9 gün) sonra doğumu gerçekleştirmiş. Ortalama ilk doz sonrası doğum süreleri preterm eylem tehdidi olanlarda ortalama 24 günde, PPRM olanlarda ortalama 13 gün, antenatal servikal kısalık 53 gün, vajinal kanamalarda 28 gün, tansiyon yüksekliği veya preeklampside 16 gün, IUGR da 11 gün olarak hesaplanmıştır. Vajinal kanama ve antenatal servikal kısalıklara yapılan toplam betametazon ortalaması diğerlerine oranla daha yüksektir. Bu verilerde betametazon yapılma endikasyonlarının doğuma kadar geçen süreleri etkilediği ve erken betametazon dozu yapıldığı gözlemlenmiştir. Antenatal kortikosteroid 12mg uygulanan hastaların %82,8' i term ve geç preterm yani 34.gebelik hafta sonrası gebelik haftalarıyken, %17,2' i 34. gebelik haftası öncesi doğum yapan gebelerimizden oluşmuştur.

Battarbee ve arkadaşlarının Şubat 2020 de yaptığı çalışmada 2259 gebenin dahil edildiği çalışmada %27,5' i (622 gebe) 2 günden kısa bir sürede, %36,3 (821 gebe) 2-7 gün arasında, %17,8' i (401 gebe) 7-14 gün arasında, %18,4' i (415 gebe) 14 günden sonra doğumu gerçekleştirmiştir [136]. Tracy ve arkadaşlarının endike pretermde baktıkları retrospektif çalışmada 193 gebe çalışmaya dahil edilmiş ve bu hastaların median bakıldığında 9 günde, %48 hastanın 7 gün içinde antenatal steroid uygulandığı; optimal zamanlamanın daha çok maternal endikasyonlarla antenatal kortikosteroid alan hastalarda sağlanabildiği gözlenmiştir [126].

Çalışmamızda doğum gerçekleştiği gebelik haftalarının ortalaması 35 hafta 4 gün iken median değer 36 hafta 2 gün olarak hesaplanmıştır. Doğumun gerçekleştiği gebelik haftalarına göre doğumların %41,3'ü term dönemde

gerçekleşmişken, %35' i geç preterm dönemde gerçekleştiği gözlenmiştir; 887 gebemizde preterm eylem tehdidi mevcut olup 353 gebemiz %39,8' i term dönemde doğumunun gerçekleştiği, %35,6'sı da geç preterm dönemde doğum yapmıştır. Preterm eylem tehdidi olan hastaların %75,4'ü 34.gebelik haftasının üstünde doğum yapmışlardır. Preterm eylem tehdidi olması ve olmaması arasında anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0,05$). PPRM tanısı olan gebelerin %42,4'ü geç preterm dönemde doğum yaparken %50,5'i 34.gebelik haftası sonrası doğum yapmıştır.

Hastalarının doğum gerçekleşme zamanı incelendiğinde termde gerçekleşen hastaların %89,8' in vajinal açıklığının olmadığı, ileri derece erken doğuran hastaların %20,5' inin vajinal muayenelerinin kapalı olduğu izlenmiştir. İlk geliş vajinal muayenesi kapalı olan 982 hastamızın; %50,61' i term dönemde, %31,5' i geç preterm dönemde doğumu gerçekleştirmiştir. Vajinal muayenesi 4cm üzeri veya servikal ölçümü 15mm altında olan hastalardan; %1,7' i term, %44,6' ı geç preterm, %1,7' i orta derece preterm, %23,2' si çok erken preterm, %28,6' sının ileri derece erken preterm dönemde doğumu gerçekleştirmiştir. Preterm eylem tehdidi olan vajinal muayenesi kapalı olan hastalarımızın %61' i term, %27' si geç preterm, %5' i orta derece preterm ve çok erken preterm dönemde, %1' i ileri derece erken dönemde doğum yapmıştır. Bu hastalarda doz tamamlamaya gidilmemiştir. Tüm hastalar içinden 76 (%5,7' i) hastaya da ideal zamanlamayı yakalamayıp erken doğumun gerçekleştiği verisi elde edilmiştir. Bu hastalar 34.gebelik haftasından küçükte olsa sadece 12mg doz yapılmıştır.

Murphy ve arkadaşlarının 2008 yılında; erken doğum riski için çok sayıda antenatal kortikosteroid kürü verilen çalışmaya bakıldığında preterm doğum tehdidi

olan hastaların %32 sinin zamanında doğum yaptığı gösterilmiştir [92]. Neeta ve arkadaşlarının 2015 yaptıkları retrospektif çalışmasında kurtarma dozu yapılanlar ve yapılmayanlar arasında doğuma kadar geçen süre karşılaştırılma yapılmış anlamlı fark bulunamamıştır. İncelendiğinde preterm eylem tehdidi ile betametazon yapılan hastaların doğuma kadar geçen süre median 9 gün olarak bulunmuştur.

Preterm eylem tehdidi ve preterm eylem arasındaki ayrımın zor olduğunu sonuçların literatürdekine benzer olduğu görülmüştür. Çalışmamız göstermiştir ki; %76,3 oranında yapılan betametazon için erken davranıldığı rutin öneriler doğrultusunda bu hastaların AKS ihtiyacı olmadığını göstermektedir. Bu nedenle preterm eylem tehdidi ve preterm eylem birbirinden net ayrılmalıdır. Preterm eylemi ve tehdidini ayırmak için ek çalışmalar yapılmalıdır. Mümkünse AKS 7 gün içinde doğumun gerçekleşebileceği veya doğumu planlanan hasta grubunda yapılmalıdır. Doğum öncesi kortikosteroidler “her ihtimale karşı” verilmemelidir. Prenatal steroid uygulaması, kadının semptomlarına (kasılmalar veya preterm doğum öncesi membran rüptürü dahil) veya doğru bir prediktif teste dayalı olarak en fazla 7 gün içinde erken doğum beklenen kadınlara ayrılmalıdır [124]. Böylece gereksiz doz fazla doz uygulamasından kaçınılabilir. İdeal zamanlama hem önlemez preterm doğumların betametazon tedavisini optimal zamanda alıp eksik doz miktarının kalmaması hem de fazla doz maruziyetinin önüne geçilmesi için önemlidir.

6.SONUÇ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine 2013-2021 yıllarında başvuran, herhangi bir endikasyonla antenatal kortikosteroid uygulanan ve kliniğimizde doğum yapan 1338 hastamızın kayıtları ve doğumu gerçekleşen 1508 bebeğin demografik özellikleri hastane veri tabanı kaydı üzerinden taranmıştır;

- Hastaların ilk doz uygulandığındaki gebelik haftalarına bakıldığında; 26 gebeye term dönemde ilk doz yapılmıştır, 467 gebeye (%34,9) geç preterm dönemde uygulanmıştır. Son doz betametazon %16,7' sine 34.gebelik haftası sonrası uygulanmıştır. Preterm eylem tehdidinde %36,1' ine geç preterm dönemde ilk doz betametazon uygulanırken, %63,9' una 34.gebelik haftası altındaki gebelere yapılmıştır. Karşılaştırıldığında ilk doz yapılan gebelik hafta ne kadar küçükse daha fazla doz uygulandığı gözlenmiştir.
- Hastalara yapılan betametazon doz miktarlarına bakıldığında; %33' üne tek doz 12mg betametazon, %56,8' ına 24mg betametazon, %8,6' ına ise doz tamamlanmış sonrasında kurtarma doz (toplam 36mg), % 1,4' üne ikinci kez betametazon dozları tamamlanmış (48mg), 1 gebeye toplam 60 mg, 1 gebeye de toplam 72 mg betametazon uygulanmıştır. Preterm tehdidi olmayanlarda maksimum 48mg yapılırken, tehdid mevcut olduğunda maksimum 72 mg yapılmıştır. Preterm doğum tehdidi olan hastalarda betametazon miktarının anlamlı olarak daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. Vajinal kanama ve antenatal servikal kısalıklara yapılan toplam

betametazon ortalaması diğerlerine oranla daha yüksek olarak bulunmuştur. Vajinal açıklığı 4cm üzeri olanlarda 16mg, vajinal muayenesi kapalı olanlarda 21,5mg, vajinal muayenesi 2-4cm olanlara 22,2mg betametazon uygulanmıştır. Antenel kortikosteroid 12mg uygulanan hastaların %82,8' i term ve geç preterm yani 34.gebelik hafta sonrası gebelik haftaları sonrası uygulanan hastalarımızdır.

- Gebenin geliş vajinal ve servikal değişikliklerini değerlendirdiğimizde %73,4' ü servikal muayenesi kapalı olan hastalardan oluşmaktadır. Geliş vajinal muayeneleri; Preterm eylem tehditini %68' inin servikal muayenesinde serviksin kapalı olduğu görülmüştür. Preeklampsili olan gebelerin %94,9' unun vajinal muayenesinin kapalı olduğu, IUGR olanların %80,3' ünün yatış muayenesinde vajinal açıklığın olmadığı izlenmiştir. PPRROM olan gebelerin ise geliş vajinal muayenelerinde servikal açıklık oranları artmaktadır.
- İlk betametazon dozundan doğuma kadar geçen süre ve son betametazon dozundan doğuma kadar geçen süreleri karşılaştırıldığında, her ikisi içinde preterm eylem tehdidinin varlığı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde sürenin arttığı izlenmiştir. PPRROM varlığında ise bu sürenin anlamlı olarak azaldığı izlenmiştir ($p<0,001$). PPRROM ile son betametazon dozunun yapıldığı gebelik haftalarını kıyaslandığında, son derece erken preterm eylem tehdidi PPRROM oranlarının artmakta olduğu görülmüştür. IUGR olanlar ilk dozlarını ileri derece preterm ve çok erken preterm döneminde daha çok almıştır. Ayrıca yapılan doz miktarı artıkça sürenin arttığı bulunmuştur.

- İlk dozdan sonra sırasıyla ilk 7 gün içinde ve ilk 14 gün içinde doğum oranları; tüm hastalarda %39,7 ve %49; preterm eylem tehdidi olanlarda %31,3 ve %41,1; PPRM olanlarda %59,1 ve %66,8 olarak bulunmuştur. Son dozdan sonra sırasıyla ilk 7 gün içinde ve ilk 14 gün içinde doğum oranları; preterm eylem tehdidi olanlarda %40,2 ve %49,5 ; PPRM olanlarda %80,1 ve %85,2 olarak bulunmuştur. İlk dozdan sonra ilk 7 gün içinde doğum preeklampsi için %47,2 ve IUGR da için %49,6 olarak izlenmiş; son dozdan sonra ilk 7 gün içinde doğumu yarısından fazlasında gerçekleşmiştir.
- İlk doz sonrası ortalama doğum sürelerine bakıldığında; Preterm eylem tehdidi olanlarda 24 gün, PPRM olanlarda 13 gün, antenatal servikal kısalığı olanlarda 53 gün, vajinal kanaması olanlarda 28 gün, tansiyon yüksekliği veya preeklampsi olanlarda 16 gün, IUGR olanlarda 13 gün olarak hesaplanmıştır. Tüm gruplarda ilk doz sonrası ortalama 21 gün, son betametazon dozundan 18 gün sonra doğum gerçekleşmiştir.
- Doğumun gerçekleştiği gebelik haftalarına bakıldığında; doğumların %41,3' ü term dönemde gerçekleşmişken, %35' i geç preterm dönemde gerçekleştiği gözlenmiştir. Preterm eylem tehdidi olan hastaların %75,4' ü 34.gebelik haftasının üstünde doğum yapmışlardır. Preterm eylem tehdidi olması ve olmaması arasında anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0,05$). PPRM tanısı olan gebelerin %42,4' ü geç preterm dönemde doğum yaparken %50,5' i 34.gebelik haftası sonrası doğum yapmıştır.

- İlk geliş vajinal muayenesi kapalı olan 982 hastamızın; %50,61' i term dönemde, %31,5' i geç preterm dönemde doğumu gerçekleştirmiştir. Vajinal muayenesi 4cm üzeri veya servikal ölçümü 15mm altında olan hastalardan; %1,7' i term, %44,6' ı geç preterm, %1,7' i orta derece preterm, %23,2' si çok erken preterm, %28,6'sının ise ileri derece erken preterm dönemde doğumu gerçekleştirmiştir. Preterm eylem tehdidi olan vajinal muayenesi kapalı olan hastalarımızın %61' i term, %27'si geç preterm, %5' i orta derece preterm ve çok erken preterm dönemde, %1' i ise ileri derece erken dönemde doğum yapmıştır. Bu hastalarda doz tamamlamaya gidilememiştir.

Sonuç olarak kliniğimizde ideal sürede betametazon yapılma endikasyonlarının tüm gruplarda yakalanamadığı, erken betametazon uygulanmasının, erken müdahalenin olduğu, bazı gebelerin term dönemde ilk dozunun uygulanması veya doğum yaptığı gözlemlenmiştir. Bu durumun gereksiz betametazon uygulamasına yol açtığı düşünülmüştür. Mevcut kar-zarar durumları bilinmediğinden gereksiz fazla betametazon uygulamasından kaçınılmalıdır. Betametazon dozunu maksimum fetal etkiyi gösterdiği ideal doz penceresini yakalamak önemlidir. Preterm doğumun tanımlanması ve antenatal steroid kullanımının optimize edilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Multidisipliner yaklaşımli maternal ve neonatal sonuçları iyileştirmek adına ortak çalışmalar yapılmalıdır.

7.KAYNAKLAR

1. Organization, W.H., ICD-10. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems: Tenth Revision 1992, Volume 1= CIM-10. Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes: Dixième Révision 1992, Volume 1. 1992.
2. Blencowe, H., et al., National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*, 2012. 379(9832): p. 2162-72.
3. American College of, O. and B.-O. Gynecologists' Committee on Practice, Practice Bulletin No. 171: Management of Preterm Labor. *Obstet Gynecol*, 2016. 128(4): p. e155-64.
4. Suff, N., L. Story, and A. Shennan, The prediction of preterm delivery: What is new? *Semin Fetal Neonatal Med*, 2019. 24(1): p. 27-32.
5. McCormick, M.C., The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *N Engl J Med*, 1985. 312(2): p. 82-90.
6. Quinn, J.A., et al., Preterm birth: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunisation safety data. *Vaccine*, 2016. 34(49): p. 6047-6056.
7. Coathup, V., et al., Gestational age and hospital admissions during childhood: population based, record linkage study in England (TIGAR study). *BMJ*, 2020. 371: p. m4075.
8. Goldenberg, R.L., et al., Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*, 2008. 371(9606): p. 75-84.
9. Romero, R., S.K. Dey, and S.J. Fisher, Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science*, 2014. 345(6198): p. 760-765.
10. Dagklis, T., et al., Efficacy and safety of corticosteroids' administration for pulmonary immaturity in anticipated preterm delivery. *Current Pharmaceutical Design*, 2021. 27(36): p. 3754-3761.
11. Liggins, G.C. and R.N. Howie, A CONTROLLED TRIAL OF ANTEPARTUM GLUCOCORTICOID TREATMENT FOR PREVENTION OF THE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME IN PREMATURE INFANTS. *Pediatrics*, 1972. 50(4): p. 515-525.

12. Mulder, E.J., R. de Heus, and G.H. Visser, Antenatal corticosteroid therapy: short-term effects on fetal behaviour and haemodynamics. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2009. 14(3): p. 151-6.
13. in WHO Recommendations on Interventions to Improve Preterm Birth Outcomes. 2015: Geneva.
14. Elimian, A., et al., Antenatal corticosteroids: are incomplete courses beneficial? *Obstet Gynecol*, 2003. 102(2): p. 352-5.
15. Kay, H.H., et al., Antenatal steroid treatment and adverse fetal effects: what is the evidence? *J Soc Gynecol Investig*, 2000. 7(5): p. 269-78.
16. Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses. NIH Consens Statement, 2000. 17(2): p. 1-18.
17. Medically Indicated Late-Preterm and Early-Term Deliveries: ACOG Committee Opinion, Number 818. *Obstet Gynecol*, 2021. 137(2): p. e29-e33.
18. Martin, J.A., et al., Births: Final Data for 2019. *Natl Vital Stat Rep*, 2021. 70(2): p. 1-51.
19. Society for Maternal-Fetal Medicine . Electronic address, p.s.o., et al., The role of routine cervical length screening in selected high- and low-risk women for preterm birth prevention. *Am J Obstet Gynecol*, 2016. 215(3): p. B2-7.
20. Sotiriadis, A., et al., Transvaginal cervical length measurement for prediction of preterm birth in women with threatened preterm labor: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2010. 35(1): p. 54-64.
21. Humbeck, C., et al., Timing of antenatal steroid administration for imminent preterm birth: results of a prospective observational study in Germany. *Arch Gynecol Obstet*, 2022.
22. Talati, A.N., D.N. Hackney, and S. Mesiano, Pathophysiology of preterm labor with intact membranes. *Semin Perinatol*, 2017. 41(7): p. 420-426.
23. Tan, H., et al., Progesterone receptor-A and -B have opposite effects on proinflammatory gene expression in human myometrial cells: implications for progesterone actions in human pregnancy and parturition. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012. 97(5): p. E719-30.
24. Lockwood, C.J., Stress-associated preterm delivery: the role of corticotropin-releasing hormone. *Am J Obstet Gynecol*, 1999. 180(1 Pt 3): p. S264-6.

25. Arias, F., et al., Maternal placental vasculopathy and infection: two distinct subgroups among patients with preterm labor and preterm ruptured membranes. *Am J Obstet Gynecol*, 1993. 168(2): p. 585-91.
26. Smith, R., Alterations in the hypothalamic pituitary adrenal axis during pregnancy and the placental clock that determines the length of parturition. *J Reprod Immunol*, 1998. 39(1-2): p. 215-20.
27. Perkins, A.V., et al., Plasma measurements of corticotrophin-releasing hormone-binding protein in normal and abnormal human pregnancy. *J Endocrinol*, 1993. 138(1): p. 149-57.
28. Cobo, T., M. Kacerovsky, and B. Jacobsson, Risk factors for spontaneous preterm delivery. *Int J Gynaecol Obstet*, 2020. 150(1): p. 17-23.
29. Wei, S.Q., W. Fraser, and Z.C. Luo, Inflammatory cytokines and spontaneous preterm birth in asymptomatic women: a systematic review. *Obstet Gynecol*, 2010. 116(2 Pt 1): p. 393-401.
30. Konopka, C.K., et al., Responsivity to PGE₂ labor induction involves concomitant differential prostaglandin E receptor gene expression in cervix and myometrium. *Genet Mol Res*, 2015. 14(3): p. 10877-87.
31. Kishore, A.H., D. Owens, and R.A. Word, Prostaglandin E₂ regulates its own inactivating enzyme, 15-PGDH, by EP₂ receptor-mediated cervical cell-specific mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014. 99(3): p. 1006-18.
32. Lockwood, C.J., Risk factors for preterm birth and new approaches to its early diagnosis. *J Perinat Med*, 2015. 43(5): p. 499-501.
33. Kim, Y.M., et al., Failure of physiologic transformation of the spiral arteries in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol*, 2003. 189(4): p. 1063-9.
34. Kim, Y.M., et al., Failure of physiologic transformation of the spiral arteries in the placental bed in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol*, 2002. 187(5): p. 1137-42.
35. Vidaeff, A.C., et al., Is thrombin activation predictive of subsequent preterm delivery? *Am J Obstet Gynecol*, 2013. 208(4): p. 306 e1-7.
36. Adams Waldorf, K.M., et al., Uterine overdistention induces preterm labor mediated by inflammation: observations in pregnant women and nonhuman primates. *Am J Obstet Gynecol*, 2015. 213(6): p. 830 e1-830 e19.
37. Martin, J.A., et al., Births: Final Data for 2015. *Natl Vital Stat Rep*, 2017. 66(1): p. 1.

38. in *Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention*, R.E. Behrman and A.S. Butler, Editors. 2007: Washington (DC).
39. Jacobsson, B., L. Ladfors, and I. Milsom, Advanced maternal age and adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol*, 2004. 104(4): p. 727-33.
40. Fuchs, F., et al., Effect of maternal age on the risk of preterm birth: A large cohort study. *PLoS One*, 2018. 13(1): p. e0191002.
41. Rubens, C.E., et al., Prevention of preterm birth: harnessing science to address the global epidemic. *Sci Transl Med*, 2014. 6(262): p. 262sr5.
42. Bronstein, J.M., M.S. Wingate, and A.E. Brisendine, Why Is the U.S. Preterm Birth Rate So Much Higher Than the Rates in Canada, Great Britain, and Western Europe? *Int J Health Serv*, 2018. 48(4): p. 622-640.
43. Ferrero, D.M., et al., Cross-Country Individual Participant Analysis of 4.1 Million Singleton Births in 5 Countries with Very High Human Development Index Confirms Known Associations but Provides No Biologic Explanation for 2/3 of All Preterm Births. *PLoS One*, 2016. 11(9): p. e0162506.
44. Johansson, S., et al., Maternal overweight and obesity in early pregnancy and risk of infant mortality: a population based cohort study in Sweden. *BMJ*, 2014. 349: p. g6572.
45. Underner, M., et al., [Smoking cessation in pregnancy]. *Rev Med Interne*, 2017. 38(12): p. 791-793.
46. Moore, E., et al., Relationship of trimester-specific smoking patterns and risk of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*, 2016. 215(1): p. 109 e1-6.
47. Shiono, P.H., M.A. Klebanoff, and G.G. Rhoads, Smoking and drinking during pregnancy. Their effects on preterm birth. *JAMA*, 1986. 255(1): p. 82-4.
48. Porter, T.F., et al., The risk of preterm birth across generations. *Obstet Gynecol*, 1997. 90(1): p. 63-7.
49. Conde-Agudelo, A., A. Rosas-Bermudez, and A.C. Kafury-Goeta, Birth spacing and risk of adverse perinatal outcomes: a meta-analysis. *JAMA*, 2006. 295(15): p. 1809-23.
50. Zhu, B.P., et al., Effect of the interval between pregnancies on perinatal outcomes. *N Engl J Med*, 1999. 340(8): p. 589-94.

51. Kazemier, B.M., et al., Impact of obstetric history on the risk of spontaneous preterm birth in singleton and multiple pregnancies: a systematic review. *BJOG*, 2014. 121(10): p. 1197-208; discussion 1209.
52. McManemy, J., et al., Recurrence risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*, 2007. 196(6): p. 576 e1-6; discussion 576 e6-7.
53. Lemmers, M., et al., Dilatation and curettage increases the risk of subsequent preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*, 2016. 31(1): p. 34-45.
54. Chan, Y.Y., et al., Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2011. 38(4): p. 371-82.
55. Mella, M.T. and V. Berghella, Prediction of preterm birth: cervical sonography. *Semin Perinatol*, 2009. 33(5): p. 317-24.
56. Hassan, S.S., et al., Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2011. 38(1): p. 18-31.
57. Figarella, A., et al., The introduction of a universal transvaginal cervical length screening program is associated with a reduced preterm birth rate. *Am J Obstet Gynecol*, 2022.
58. Pandey, S., et al., Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 2012. 18(5): p. 485-503.
59. Premru-Srsen, T., et al., Preterm delivery risk in infertile women who conceived after reproductive surgery: natural conception versus IVF/ICSI. *Hum Reprod*, 2021. 36(6): p. 1630-1639.
60. Lykke, J.A., et al., First-trimester vaginal bleeding and complications later in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 2010. 115(5): p. 935-944.
61. Breathnach, F.M., et al., Optimum timing for planned delivery of uncomplicated monochorionic and dichorionic twin pregnancies. *Obstet Gynecol*, 2012. 119(1): p. 50-9.
62. Fuchs, F. and M.V. Senat, Multiple gestations and preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2016. 21(2): p. 113-20.
63. Pri-Paz, S., et al., Maximal amniotic fluid index as a prognostic factor in pregnancies complicated by polyhydramnios. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2012. 39(6): p. 648-53.

64. Stinson, L.F. and M.S. Payne, Infection-mediated preterm birth: Bacterial origins and avenues for intervention. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2019. 59(6): p. 781-790.
65. Holst, D. and Y. Garnier, Preterm birth and inflammation-The role of genetic polymorphisms. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2008. 141(1): p. 3-9.
66. Jacobsson, B., et al., Bacterial vaginosis in early pregnancy may predispose for preterm birth and postpartum endometritis. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2002. 81(11): p. 1006-10.
67. Kenyon, S.L., et al., Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomised trial. ORACLE Collaborative Group. *Lancet*, 2001. 357(9261): p. 989-94.
68. Zlatnik, F.J., et al., Vajinal ultrasound as an adjunct to cervical digital examination in women at risk of early delivery. *Gynecologic and obstetric investigation*, 2001. 51(1): p. 12-16.
69. Carbonne, B., Is it possible to improve diagnostic and prognostic criteria of preterm labour? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2004. 117: p. S6-S9.
70. Dayan, J., et al., Role of anxiety and depression in the onset of spontaneous preterm labor. *American journal of epidemiology*, 2002. 155(4): p. 293-301.
71. Brar, H.S., et al., Maternal and fetal blood flow velocity waveforms in patients with preterm labor: Prediction of successful tocolysis. *American journal of obstetrics and gynecology*, 1988. 159(4): p. 947-950.
72. Svigos, J., J. Robinson, and R. Vigneswaran, Threatened and actual preterm labor including mode of delivery. 2006, Elsevier.
73. Roberts, D. and S. Dalziel, Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006(3): p. CD004454.
74. Yarbrough, M.L., D.G. Grenache, and A.M. Gronowski, Fetal lung maturity testing: the end of an era. *Biomark Med*, 2014. 8(4): p. 509-15.
75. Rubarth, L.B. and J. Quinn, Respiratory Development and Respiratory Distress Syndrome. *Neonatal Netw*, 2015. 34(4): p. 231-8.
76. Schittny, J.C., Development of the lung. *Cell Tissue Res*, 2017. 367(3): p. 427-444.

77. ACOG committee opinion no. 561: Nonmedically indicated early-term deliveries. *Obstet Gynecol*, 2013. 121(4): p. 911-915.
78. Liggins, G.C., Premature delivery of foetal lambs infused with glucocorticoids. *J Endocrinol*, 1969. 45(4): p. 515-23.
79. Villego, C.A., D.B. Villego, and J. Zuckerman, Respiratory distress syndrome. 1973: Academic Press.
80. Crowley, P., I. Chalmers, and M.J. Keirse, The effects of corticosteroid administration before preterm delivery: an overview of the evidence from controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol*, 1990. 97(1): p. 11-25.
81. Schwab, M., et al., Effects of betamethasone administration to the fetal sheep in late gestation on fetal cerebral blood flow. *J Physiol*, 2000. 528(Pt 3): p. 619-32.
82. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. NIH Consensus Development Panel on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. *JAMA*, 1995. 273(5): p. 413-8.
83. ACOG committee opinion. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. Number 147--December 1994. Committee on Obstetric Practice. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet*, 1995. 48(3): p. 340-2.
84. ACOG committee opinion. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. Number 210, October 1998 (Replaces Number 147, December 1994). Committee on Obstetric Practice. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet*, 1999. 64(3): p. 334-5.
85. National Institutes of Health Consensus Development, P., Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses - National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement, August 17-18, 2000. *Obstet Gynecol*, 2001. 98(1): p. 144-50.
86. Crowther, C.A., et al., Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015. 2015(7): p. CD003935.
87. Seckl, J.R., M. Cleasby, and M.J. Nyirenda, Glucocorticoids, 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase, and fetal programming. *Kidney Int*, 2000. 57(4): p. 1412-7.
88. Clark, P.M., Programming of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and the fetal origins of adult disease hypothesis. *Eur J Pediatr*, 1998. 157 Suppl 1: p. S7-10.

89. Dodic, M., et al., Effect of steroid hormones on blood pressure. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 1999. 26(7): p. 550-2.
90. Edwards, L.J., et al., Prenatal undernutrition, glucocorticoids and the programming of adult hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2001. 28(11): p. 938-41.
91. Sienko, A.E., et al., Placebo-controlled, blinded comparison of antenatal betamethasone on mouse liver development. *Drug Chem Toxicol*, 2001. 24(1): p. 49-61.
92. Murphy, K.E., et al., Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth (MACS): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2008. 372(9656): p. 2143-51.
93. Corticosteroids, in *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. 2012: Bethesda (MD).
94. Kemp, M.W., et al., The clinical use of corticosteroids in pregnancy. *Hum Reprod Update*, 2016. 22(2): p. 240-59.
95. Bergmann, T.K., et al., Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of prednisolone and prednisone in solid organ transplantation. *Clin Pharmacokinet*, 2012. 51(11): p. 711-41.
96. Addison, R.S., et al., Pathway and kinetics of prednisolone metabolism in the human placenta. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1993. 44(3): p. 315-20.
97. Murphy, V.E., et al., Metabolism of synthetic steroids by the human placenta. *Placenta*, 2007. 28(1): p. 39-46.
98. De Wasch, K., et al., Differentiation between dexamethasone and betamethasone in a mixture using multiple mass spectrometry. *J Chromatogr A*, 2001. 926(1): p. 79-86.
99. Briceno-Perez, C., E. Reyna-Villasmil, and P. Vigil-De-Gracia, Antenatal corticosteroid therapy: Historical and scientific basis to improve preterm birth management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2019. 234: p. 32-37.
100. Ballard, P.L. and R.A. Ballard, Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. *Am J Obstet Gynecol*, 1995. 173(1): p. 254-62.
101. Ballard, P.L., P. Granberg, and R.A. Ballard, Glucocorticoid levels in maternal and cord serum after prenatal betamethasone therapy to prevent respiratory distress syndrome. *J Clin Invest*, 1975. 56(6): p. 1548-54.

102. Eggerman, R.S., et al., A randomized, controlled trial of oral and intramuscular dexamethasone in the prevention of neonatal respiratory distress syndrome. *Am J Obstet Gynecol*, 1998. 179(5): p. 1120-3.
103. Williams, M.J., J.A. Ramson, and F.C. Brownfoot, Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for babies at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022. 8(8): p. CD006764.
104. Dagklis, T., et al., The use of antenatal corticosteroids for fetal maturation: clinical practice guideline by the WAPM-World Association of Perinatal Medicine and the PMF-Perinatal Medicine foundation. *J Perinat Med*, 2022. 50(4): p. 375-385.
105. Committee on Obstetric, P., Committee Opinion No. 713: Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. *Obstet Gynecol*, 2017. 130(2): p. e102-e109.
106. Deshmukh, M. and S. Patole, Antenatal corticosteroids for impending late preterm (34-36+6 weeks) deliveries-A systematic review and meta-analysis of RCTs. *PLoS One*, 2021. 16(3): p. e0248774.
107. Gyamfi-Bannerman, C., et al., Antenatal Betamethasone for Women at Risk for Late Preterm Delivery. *N Engl J Med*, 2016. 374(14): p. 1311-20.
108. Crowther, C.A., et al., Effects of repeat prenatal corticosteroids given to women at risk of preterm birth: An individual participant data meta-analysis. *PLoS Med*, 2019. 16(4): p. e1002771.
109. Sawady, J., et al., The National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network Beneficial Effects of Antenatal Repeated Steroids study: impact of repeated doses of antenatal corticosteroids on placental growth and histologic findings. *Am J Obstet Gynecol*, 2007. 197(3): p. 281 e1-8.
110. Wapner, R.J., et al., Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids: evaluation of safety and efficacy. *Am J Obstet Gynecol*, 2006. 195(3): p. 633-42.
111. Roberts, D., et al., Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane database of systematic reviews*, 2017(3).
112. Bonanno, C. and R.J. Wapner, Antenatal corticosteroids in the management of preterm birth: are we back where we started? *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2012. 39(1): p. 47-63.
113. Ogunyemi, D., Risk factors for acute pulmonary edema in preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2007. 133(2): p. 143-7.

114. Räikkönen, K., M. Gissler, and E. Kajantie, Associations Between Maternal Antenatal Corticosteroid Treatment and Mental and Behavioral Disorders in Children. *JAMA*, 2020. 323(19): p. 1924-1933.
115. Sotiriadis, A., et al., Neurodevelopmental Outcome After a Single Course of Antenatal Steroids in Children Born Preterm: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 2015. 125(6): p. 1385-1396.
116. Wapner, R.J., et al., Long-Term Outcomes after Repeat Doses of Antenatal Corticosteroids. *New England Journal of Medicine*, 2007. 357(12): p. 1190-1198.
117. Asztalos, E.V., et al., Multiple Courses of Antenatal Corticosteroids for Preterm Birth Study: Outcomes in Children at 5 Years of Age (MACS-5). *JAMA Pediatrics*, 2013. 167(12): p. 1102-1110.
118. Vogel, J.P., et al., Updated WHO recommendations on antenatal corticosteroids and tocolytic therapy for improving preterm birth outcomes. *Lancet Glob Health*, 2022. 10(12): p. e1707-e1708.
119. in Surveillance report (exceptional review) 2017 - Preterm labour and birth (2015) NICE guideline NG25. 2017: London.
120. Giouleka, S., et al., Preterm Labor: A Comprehensive Review of Guidelines on Diagnosis, Management, Prediction and Prevention. *Obstet Gynecol Surv*, 2022. 77(5): p. 302-317.
121. Skoll, A., et al., No. 364-Antenatal Corticosteroid Therapy for Improving Neonatal Outcomes. *J Obstet Gynaecol Can*, 2018. 40(9): p. 1219-1239.
122. Berger, R., et al., Prevention and Therapy of Preterm Birth. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Registry Number 015/025, February 2019) - Part 2 with Recommendations on the Tertiary Prevention of Preterm Birth and the Management of Preterm Premature Rupture of Membranes. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2019. 79(8): p. 813-833.
123. Medicine, F.W.G.o.G.C.P.i.M.-F., Good clinical practice advice: Antenatal corticosteroids for fetal lung maturation. *Int J Gynaecol Obstet*, 2019. 144(3): p. 352-355.
124. Norman, J., et al., FIGO good practice recommendations on the use of prenatal corticosteroids to improve outcomes and minimize harm in babies born preterm. *Int J Gynaecol Obstet*, 2021. 155(1): p. 26-30.
125. Society for Maternal-Fetal Medicine . Electronic address, p.s.o., et al., Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #58: Use of antenatal corticosteroids for individuals at risk for late preterm delivery: Replaces

SMFM Statement #4, Implementation of the use of antenatal corticosteroids in the late preterm birth period in women at risk for preterm delivery, August 2016. *Am J Obstet Gynecol*, 2021. 225(5): p. B36-B42.

126. Adams, T.M., et al., The timing of administration of antenatal corticosteroids in women with indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*, 2015. 212(5): p. 645 e1-4.
127. Thorp, J.A., et al., Effect of antenatal and postnatal corticosteroid therapy on weight gain and head circumference growth in the nursery. *Obstet Gynecol*, 2002. 99(1): p. 109-15.
128. Kearsey, E.O.R., et al., The impact of the Antenatal Late Preterm Steroids trial on the administration of antenatal corticosteroids. *Am J Obstet Gynecol*, 2022. 227(2): p. 280 e1-280 e15.
129. Saccone, G. and V. Berghella, Antenatal corticosteroids for maturity of term or near term fetuses: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ*, 2016. 355: p. i5044.
130. Stutchfield, P., et al., Antenatal betamethasone and incidence of neonatal respiratory distress after elective caesarean section: pragmatic randomised trial. *BMJ*, 2005. 331(7518): p. 662.
131. Sotiriadis, A., et al., Antenatal corticosteroids prior to planned caesarean at term for improving neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021. 12(12): p. CD006614.
132. Walters, A., et al., Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022. 4(4): p. CD003935.
133. Wood, C., et al., The Prediction of Premature Labor by Observation of the Cervix and External Tocography. *Am J Obstet Gynecol*, 1965. 91: p. 396-402.
134. Levin, H.I., et al., Clinical indication and timing of antenatal corticosteroid administration at a single centre. *BJOG*, 2016. 123(3): p. 409-14.
135. Boesveld, M., et al., Evaluation of antenatal corticosteroid prescribing patterns among 984 women at risk for preterm delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2014. 27(5): p. 516-9.
136. Battarbee, A.N., et al., Optimal timing of antenatal corticosteroid administration and preterm neonatal and early childhood outcomes. *Am J Obstet Gynecol MFM*, 2020. 2(1): p. 100077.

8.ÖZET

Preterm doğan bebeklerde özellikle yaşamın ilk yıllarından çocukluk dönemi boyunca artan hastalık ve ölüm riskleri mevcuttur. Fetal akciğer olgunlaşmasını hızlandırmak ve preterm komplikasyonu en aza indirmek için antenatal kortikosteroidlerin (AKS) uygulanması antenatal dönemde en uygun tedavi şeklidir. Bu nedenlidir ki gerçek preterm eylemin tanısında kesin kriterlerinin olmaması gereksiz ve tekrarlayan fazla AKS uygulanması görülmesine neden olmaktadır. AKS tedavisinin uzun vadeli sonuçlarının henüz aydınlatılamadığı göz önüne alındığında tekrar dozlarına gereksiz maruz kalan bebeklerin sayısını en aza indirmek için çaba gösterilmelidir.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın hastalıkları ve Doğum kliniğinde 01.01.2013 ve 31.12.2021 tarihleri arasında AKS uygulanan arası gebeler taranmıştır. Araştırmada 1672 hasta taranmış çalışmaya 1338 hasta dahil edilmiştir. Hastalar betametazon yapılma endikasyonlarına, vajinal muayenelerine, dozlarına, gebelik haftalarına, doğuma kadar geçen süreye göre değerlendirilmiştir. Gebe geliş servikal değişikliklerini değerlendirdiğimizde %73,4' ü servikal muayenesi kapalı olan hastalardan oluşmaktadır. Hastalara yapılan betametazon doz miktarlarını karşılaştırdığımızda 442 gebeye (%33) tek doz 12mg betametazon uygulanmıştır. 760 gebeye (%56,8) 24mg betametazon uygulanmıştır. Hastaların ilk doz uygulandığındaki gebelik haftalarına göre bakıldığında 26 gebeye term dönemde ilk doz yapılmıştır. İlk doz sonrası doğum ortalama PTD tehdidi 24 günde, PPRM ortalama 13 gün, antenatal servikal kısalık 53 gün, vajinal kanamalarda 28 gün, preeklampside 16 gün, IUGR' da 13 gün olarak hesaplanmıştır. İlk dozdan sonra

ilk 7 gün içinde doğum oranları; preterm eylem tehdidi olanlarda %31,3; PPRM içinde %59,1 olarak bulunmuştur. Son dozdan sonra ilk 7 gün içinde doğum oranları; preterm eylem tehdidi olanlarda %40,2, PPRM olanlarda %80,1 olarak bulunmuştur. Betametazon dozlarına doğumun gerçekleştiği zamanı karşılaştırıldığımızda %41,3 hastamız term dönemde doğumu gerçekleştirmiş olup tüm gruplarda doz tamamlanmasına gidilmiştir. Kliniğimizde farklı fazla doz uygulamaları görülmüştür. Preterm eylem tanısının daha doğru konulabilmesi için AKS uygulamasında standardizasyon önemlidir.

Sonuç olarak kliniğimizde ideal betametazon zamanlaması betametazon yapılma endikasyonlarının tümünde yakalanamadığı, erken betametazon uygulanmasının, erken müdahalenin olduğu, bazı gebelere term dönemde yapıldığı gözlemlenmiştir. Bu durumun gereksiz ve fazla betametazon uygulamasına yol açtığı düşünülmüştür. Mevcut kar-zarar durumlarını bilinmediğinden gereksiz fazla betametazon uygulamasından kaçınılmalıdır. Preterm doğumun tanımlanması ve antenatal steroid kullanımının optimize edilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. AKS uygulama standardizasyonu gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Antenatal Kortikosteroid, Betametazon, Preterm Doğum, Doğum Zamanlaması, Fetal Akciğer Gelişimi, Antenatal Kortikosteroid Zamanlaması

9.SUMMARY

Preterm infants are at increased risk of morbidity and mortality, especially from the first years of life through childhood. The administration of antenatal corticosteroids (ACS) is the most appropriate treatment during the antenatal period to accelerate fetal lung maturation and minimize preterm complications, which is why the lack of definitive criteria for the diagnosis of true preterm labor leads to unnecessary and repeated excessive ACS administration. Considering that the long-term results of ACS treatment have not yet been elucidated, efforts should be made to minimize the number of infants unnecessarily exposed to repeat doses. Pregnant women between 01.01.2013 and 31.12.2021 who were administered ACS in the Gynecology and Obstetrics clinic of Gazi University Faculty of Medicine were screened. A total of 1672 patients were screened and 1338 patients were included in the study. Patients were evaluated according to the indications for betamethasone, vaginal examinations, doses, gestational weeks, and time until delivery. When we evaluated the cervical changes in pregnant women, 73.4% of the patients had a closed cervical examination. When we compared the dose amounts of betamethasone administered to the patients, 442 pregnant women (33%) received a single dose of 12mg betamethasone and 760 pregnant women (56.8%) received 24mg betamethasone. According to the gestational weeks of the patients when the first dose was administered, 26 pregnant women received the first dose at term. After the first dose, the mean PTDtehdidi was 24 days, PPRM was 13 days, antenatal cervical shortness was 53 days, vaginal bleeding was 28 days, preeclampsia was 16 days, and IUGR was 13 days. The rates in the first 7 days

after the first dose were 31.3% for threatened preterm labor and 59.1% for PPROM. The rates of delivery within the first 7 days after the last dose were as follows: threatened preterm labor 40.2%, PPROM 80.1%. When we compared the time of delivery to betamethasone doses, 41.3% of our patients delivered at term and dose completion was performed in all groups. Different overdose applications were observed in our clinic. Standardization in the application of ACS is important for a more accurate diagnosis of preterm labor.

In conclusion, in our clinic, ideal betamethasone timing was not achieved in all indications for betamethasone administration, early betamethasone administration, early intervention, and some pregnant women were observed at term. This was thought to lead to unnecessary and excessive betamethasone administration. Unnecessary excessive betamethasone administration should be avoided since the current harm-benefit situations are not known. More studies are needed to define preterm delivery and to optimize antenatal steroid use. Standardization of ACS administration is needed.

Keywords: Antenatal Corticosteroids, Betamethasone, Preterm Labor, Timing of Delivery, Fetal Lung Development, Antenatal Corticosteroid Timing