

Respiratuvar Distres Sendromlu Bebeklerin Endojen Kortizol Yanıtları

Endogenous Cortisol Response in Infants with Respiratory Distress Syndrome

Ömer Çeşli¹, Bahri Elmas², Neşide Çetin³

¹ Sağlık Bakanlığı Sandıklı Devlet Hastanesi, Afyon

² Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı, Sakarya

³ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, (Emekli) Kayseri

Öz

Amaç Respiratuvar distres sendromu (RDS), prematüre bebeklerde morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. RDS 'nin gelişmesinde en önemli faktör gestasyonel yaş olmakla birlikte bazı maternal ve fetal faktörler de hastalığın gelişmesinde etkilidir. Steroidlerin c-AMP (siklik adenosin monofosfat) yolu ile sürfaktan yapımını ve doğum eylemi sırasında sürfaktan sekresyonunu stimüle ettiği bilinmektedir. Bazı prematüre bebeklerde RDS gelişmemektedir. Bu hastalığın postnatal seyirinin bebeğin strese endojen cevabı ile ilişkili olma ihtimalini düşündürmektedir. Bu çalışmada, RDS gelişen bebeklerin stres karşısında endojen kortizol yanıtları araştırıldı.

Gereç ve Yöntemler Gestasyonel yaşları 28-35 hafta arasında değişen respiratuvar distres sendromlu 20 bebek, hafif solunum distresi 19 bebek ve sağlıklı 25 bebekte postnatal 2-8. saatte ve 2.gün kortizol düzeyleri çalışıldı.

Bulgular RDS grubunda ortalama 1.kortizol düzeyi ($52.90 \pm 57.47 \mu\text{g/dl}$), kontrol grubuna ($29.51 \pm 13.52 \mu\text{g/dl}$) göre daha yüksekti ve bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı idi ($P < 0.05$). Benzer şekilde, hafif RDS grubunda da ortalama 1.kortizol düzeyleri ($71.61 \pm 81.97 \mu\text{g/dl}$) kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ($P < 0.05$). Postnatal 2.günde kortizol düzeylerinin RDS'li bebeklerde stresin artmasına bağlı yükselirken ($71.14 \pm 79.04 \mu\text{g/dl}$) kontrol grup ve hafif solunum distresi olan bebeklerde (sırasıyla, 22.09 ± 11.29 ve $45.12 \pm 41.11 \mu\text{g/dl}$) stresin azalmasıyla düştüğü gözlemlendi.

Sonuç Bu bulgular prematüre bebeklerde strese endojen kortizol yanıtının oldukça iyi olduğunu, RDS'nin kortizol yanıtı ile doğrudan ilişkili olmadığını göstermektedir. (**Sakarya Tıp Dergisi 2016, 6(3):124-130**)

Anahtar Kelimeler: Endojen yanıt, kortizol, respiratuvar distress sendromu

Abstract

Objective Respiratory distress syndrome (RDS) is the most important cause of morbidity and mortality in premature infants. Although gestational age is the most important factor for development of RDS, some maternal and fetal factors are also effective in the development. Steroids are known to stimulate the production and secretion of surfactant at birth thru of c-AMP (cyclic adenosin monophosphate) pathway. In some premature infants, RDS does not develop. This suggests the possibility that postnatal course of the disease might be associated with endogenous stress response in the baby. In this study, endogenous cortisol response to stress was investigated in newborns with RDS.

Materials and Methods: Cortisol levels were studied 2nd -8th hours after birth and the second day in newborns with gestational ages varying from 28th to 35th weeks. Twenty newborns were associated with RDS, 19 newborns with mild respiratory distress, and 25 healthy newborns.

Results: The average first cortisol levels in RDS group ($52.90 \pm 57.47 \text{ mg/dl}$) were significantly higher than the control group ($29.51 \pm 13.52 \text{ mg/dl}$; $P < 0.05$). Similarly, the mean first cortisol levels in the mild respiratory distress group ($71.61 \pm 81.97 \text{ mg/dl}$; $P < 0.05$) was significantly higher than the control group. Cortisol levels were increased in infants with RDS in the postnatal second day ($71.14 \pm 79.04 \text{ mg/dl}$), in consistent with increased stress. Decreased cortisol levels were observed in the control group and newborns with mild respiratory distress (22.09 ± 11.29 and $45.12 \pm 41.11 \mu\text{g/dL}$; respectively), as a result of decreased stress.

Conclusion: These results indicate that endogenous cortisol response to stress in premature infants is quite good; and RDS is not directly related with cortisol response. (**Sakarya Med J 2016, 6(3):124-130**)

Keywords: Cortisol, endogenous response, respiratory distress syndrome,,

GİRİŞ

Respiratuvar distres sendromu (RDS) ve komplikasyonları prematüre bebeklerde morbidite ve mortalitenin en sık nedenidir. RDS riski fetüsün kronik strese maruz kaldığı durumlarda azalırken, erkek cinsiyet, perinatal asfiksi, sezaryenle doğum, annenin diabetik olması ve gestasyon haftasının düşük olması gibi durumlarda artmaktadır¹⁻³.

Respiratuvar distres sendromu akciğerde yetersiz sürfaktan yapımına bağlı olarak gelişen klinik bir durumdur. Steroidlerin c-AMP (siklik adenozin monofosfat) yolu ile sürfaktan yapımını ve doğum ve doğum eylemi sırasında sürfaktan sekresyonunu stimüle ettiği bilinmektedir⁴. Bu etkilerinden dolayı prematüre eylemde bebeğin bu hastalıktan korunmasında steroidler kullanılmaktadır. Preterm infantlarda akut hastalık sırasında adrenal korteksin sekretuar kapasitesindeki düşmenin bu cevabın yetersizliğinde rol olabileceği düşünülmektedir⁵. Yenidoğan döneminde adrenal korteks fonksiyonları ile, respiratuvar distres sendromu, gestasyonel yaş, doğum ağırlığı ve arteriyel hipotansiyon gibi bir çok faktör ilişkili bulunmuştur^{6,7}.

Öte yandan bazı prematüre bebeklerde respiratuvar distres sendromu gelişmemektedir. Teorik olarak bu konunun ve hastalığın postnatal seyirinin bebeğin strese endojen cevabı ile ilişkili olma ihtimali vardır. Bu nedenle prematüre doğup respiratuvar distres sendromu gelişen ve gelişmeyen bebeklerde kortizol düzeylerinin yaşamın ilk günlerinde farklılık gösterip göstermediği merak konusu olabilir.

Bu çalışma prematüre bebeklerde strese endojen kortizol yanıtını ve RDS'nin kortizol yanıtı ile ilişkisini araştırmak amacıyla planlandı.

MATERYAL ve METOD

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan ünitesinde gestasyonel yaşları 28-35 hafta arasında değişen, postnatal yaşı 8 saatin altında, perinatal asfiksi öyküsü, anomali veya malformasyon ve prenatal steroid kullanımı olmayan respiratuvar distres sendromlu 44 bebek, hafif solunum distresli 19 bebek ve sağlıklı 25 (toplam 88) bebekte postnatal 2-8. saatte ve 2.gün kortizol düzeyleri çalışıldı. Gestasyon yaşları annenin son adet tarihine ve Dubowitz puanlama sistemine göre belirlendi. Olgular ilk 4-6 saatte klinik,

radyolojik bulgular ve kan gazlarına göre 3 gruba ayrıldı:

Grup I (Kontrol grubu): Prematüre olmasına rağmen RDS gelişmeyen, koriaamnionit bulgusu bulunmayan, UİEAÜintrauterin hipoksisi bulunmayan bebekler,

Grup II: Doğumdan sonra ilk saatlerde hafif solunum sıkıntısı, takipne, interkostal çekilme, inleme gibi respiratuvar problemleri ve normal akciğer röntgenogramları olan, PCO₂ ≤ 50 mmHg olup konservatif tedavi (Oksijen inhalasyonu ve rutin prematüre bakımı) ile 24-48 saatte düzelen bebekler (geçici takipne grubu),

Grup III: RDS tanısı alan bebekler.

RDS tanısının konulmasında; doğumdan sonra ilk 6 saat içinde solunum sayısının dakikada 60'dan fazla olması, inleme, sternal, interkostal çekilmeler ve siyanoz varlığı, kan gazlarında hipoksi, hiperkarbi ve asidoz, göğüs grafilinde retikülogranüler görünüm, buzlu cam manzarası veya yaygın opasite ve hava bronkogramlarının varlığı esas alındı.

Kortizol tayini EÜTF Gevher Nesibe Hastanesi Nükleer Tıp Laboratuvarı'nda İmmunChem Coated Tube Cortisol 125i RIA Kit (ICN Biomedicals, Inc.) kullanılarak yapıldı.

Tanımlayıcı istatistikler katılımcıların genel özellikleri hakkında bilgi vermek için yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma, minimum ve maksimum olarak hesaplandı. Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak sunuldu. Grupların karşılaştırılmasında student t testi, ANOVA varyans analizi yapıldı. Verilerin normal dağılımının olmadığı ve gruplar arasında fark bulunan durumlarda Kruskal Wallis (H) testi, farklılığı değerlendirmek için Mann Whitney U testi kullanıldı. P ≤ 0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (5). Analizler SPSS (IBM SPSS Statistics, Sürüm 22.0 Armonk, NY: IBM Corp.) yazılımı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Çalışma 50'si erkek (%56.82), 38'i kız (%43.18) toplam 88 hasta üzerinde yapıldı. Hastalar klinik durumlarına göre 3 gruba ayrıldı. Grup I: kontrol grubu (n=25), grup II: geçici takipne grubu (n=19) grup III: RDS grubu (n=44).

Gruplarda, bulguları etkileyebilecek bazı demografik parametreler (postnatal yaş, doğum şekli, Apgar skorları, ağırlık) açısından yapılan karşılaştırmada anlamlı fark olmadığı izlendi. Değişik postnatal yaşlarda (2-8 saat) servise kabul edilen bebeklerin 1.kortizol değerlerinin gruplara göre ortalamaları değerlendirildi. Vakalardan postnatal 24-48 saatlerde 2. kortizol değerleri alındı ve 2. kortizol değerlerinin gruplara göre ortalamaları karşılaştırıldı.

RDS grubunda ortalama 1. kortizol düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksekti ve bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı idi. RDS grubunda ortalama 2. kortizol düzeyi de kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo I).

Tablo I: Kontrol ve RDS grubunda 1. ve 2. kortizol değerleri ($\mu\text{g}/\text{dl}$)

	RDS	Kontrol	
	n:44	n:25	P
Kortizol 1	52.90 \pm 57.47	29.51 \pm 13.52	P < 0.05
Kortizol 2	71.14 \pm 79.04	22.09 \pm 11.29	P < 0.05
X \pm SD			

Geçici takipne grubunda 1. ve 2. kortizol düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti. (Tablo II).

Tablo II: Kontrol ve geçici takipne grubunda 1. ve 2. kortizol değerleri ($\mu\text{g}/\text{dl}$)

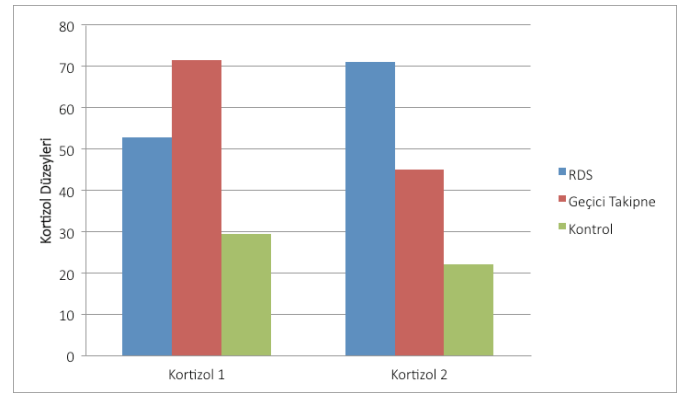
	Kontrol	Geçici takipne	
	n:25	n:19	P
Kortizol 1	29.51 \pm 13.52	71.61 \pm 81.97	< 0.05
Kortizol 2	22.09 \pm 11.29	45.12 \pm 41.11	< 0.05
X \pm SD			

Geçici takipne grubunda 1. ve 2. kortizol düzeyleri RDS grubundan daha yüksekti fakat istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo III).

Tablo III: Geçici takipne ve RDS grubunda 1. ve 2. kortizol değerleri ($\mu\text{g}/\text{dl}$)

	RDS	Geçici takipne	
	n:44	n:19	P
Kortizol 1	52.90 \pm 57.47	71.61 \pm 81.97	> 0.05
Kortizol 2	45.12 \pm 41.14	71.14 \pm 79.04	> 0.05
X \pm SD			

Kontrol grubundaki vakalarda 2. gün alınan kortizol değeri 1. gün değerlerine göre azalmıştı fakat bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi. Geçici takipne grubunda yine 2. gün ortalama kortizol düzeyi 1. gün ortalama kortizol düzeyine göre azalmıştı ancak istatistiksel olarak aralarında fark yoktu. RDS grubunda diğer iki gruptan farklı olarak 2. kortizol düzeyleri 1. kortizol düzeylerinden daha yüksek bulundu (Şekil 1, Tablo IV).



Şekil 1: Gruplara göre 1. ve 2. kortizol düzeyleri ($\mu\text{g}/\text{dl}$)

Tablo IV: Grupların 1 ve 2. Kortizol Değerlerinin Karşılaştırılması ($\mu\text{g}/\text{dl}$)

	Kortizol 1 X \pm SD	Kortizol 2 X \pm SD	Eğilim	P
RDS (n: 44)	52.90 \pm 57.47	71.14 \pm 79.04	P	>0.05
Geçici takipne (n: 19)	71.61 \pm 81.97	45.12 \pm 41.11	P < 0.05	>0.05
Kontrol (n: 25)	29.51 \pm 13.52	22.09 \pm 11.29	P < 0.05	>0.05

Kontrol ve geçici takipne gruplarında 1.gün ve 2.gün kortizol düzeyleri arasında azalma RDS grubunda artma şeklinde fark vardı. Geçici takipne grubu ile RDS grubu arasındaki fark anlamlı bulundu.(Anova F:3.19 P<0.005) (Tablo V).

Tablo V: Grupların 1 ve 2. kortizol düzeyleri arasındaki değişimin değerlendirilmesi ($\mu\text{g}/\text{dl}$)

	Kortizol 1	Kortizol 2	Fark
RDS (n: 44)	52.90 \pm 57.47	71.14 \pm 79.04	18.23 \pm 80.76
Geçici takipne (n: 19)	71.61 \pm 81.97	45.12 \pm 41.11	-26.50 \pm 74.25
Kontrol (n: 25)	29.51 \pm 13.52	22.09 \pm 11.29	-7.42 \pm 19.38
X \pm SD, F=3.19 P>0.05			

Çalışma gruplarında 1 ve 2.kortizol düzeyinin alındığı postnatal yaş ile kortizol düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildi. Kortizol düzeylerinin kontrol grubunda doğumdan sonra giderek azaldığı gözlemlendi. Geçici takipne ve RDS gruplarında postnatal 6 ile 8. saatlerde kortizol düzeyleri en yüksek düzeylere ulaştı. Geçici takipne grubunda 36-48 saatlerdeki kortizol düzeyleri kontrol grubu kortizol düzeylerinin seviyelerine düştü. RDS grubunda 36-48 saat arasında kortizol seviyeleri kontrol ve geçici takipne gruplarından daha yüksekti. Gruplar arasında postnatal yaşa göre kortizol düzeylerinde istatistiksel fark bulunamadı (Şekil 1, Tablo VI).

Tablo VI. Grupların postnatal yaşa göre kortizol düzeyleri (µg/dl)

Yaş Saat	Geçici Takipne	RDS	Kontrol	H	P
	Median (min-mak)	Median (min-mak)	Median (min-mak)		
2-4 h	22.33 n:6 (4.23-79.78)	23.38 n:10 (10.59-136.62)	32.24 n:9 (8.98-58.76)	0.218	>0.05
4-6 h	35.26 n:7 (28.08-308.18)	31.11 n:16 (7.17-229.60)	27.015 n:8 (17.87-52.50)	2.378	>0.05
6-8 h	53.93 n:6 (19.52-147.69)	50.59 n:19 (7.27-314.21)	24.81 n:8 (12.78-47.50)	5.372	>0.05
24-36 h	32.38 n:10 (18.20-121.02)	28.67 n:28 (8.11-400.00)	22.16 n:14 (5.38-57.48)	3.958	>0.05
36-48 h	28.25 n:9 (12.19-162.24)	38.53 n:16 (7.01-140.11)	19.79 n:11 (2.64-32.22)	3.405	>0.05

TARTIŞMA

Yenidoğan yoğun bakımdaki gelişmelere sağmen RDS, prematüre bebeklerdeki morbidite ve mortalitenin en sık nedeni olmaya devam etmektedir.

Prematüre bebeklerin intrauterin kronik strese maruz kalmaları RDS insidansını azaltmaktadır. Akciğer matürasyonu kronik stres durumlarında glukokortikoidler gibi stres hormonlarının etkisiyle daha erken gelişmektedir^{2,9}.

Prematüre bebeklerde yapılan birçok çalışmada RDS gelişen bebeklerin kord kortizol seviyeleri aynı gestasyonel yaşta RDS gelişmeyen bebeklere göre düşük bulunmuştur¹⁰⁻¹³. Smith ve ark.¹⁴ 32 haftanın altında 50 prematüre bebekte elde edilen amniotik sıvı örneklerinde matür akciğer fonksiyonlarına sahip olanlara nazaran RDS gelişen infantların amnion sıvısında kortizol düzeylerini ve kortizol / kortizon oranını belirgin şekilde düşük bulunmuşlardır. Sybalski 12 tarafından hafiften

ciddi dereceye kadar RDS gelişen 37 haftadan küçük infantların doğumdaki kortizol düzeyleri aynı yaşlardaki etkilenmemiş infantlardan anlamlı şekilde düşük tespit edilmiştir. Güneş ve ark¹⁵. preterm infantlarda endojen kortizol düzeylerinin RDS'nin şiddeti ve RDS'li infantların mekanik ventilasyon ihtiyacı ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Bütün bu çalışmalara göre prematürelere RDS gelişmesinde prematüreliliğin derecesinin yanında steroidlerin düşüklüğü de rol oynamaktadır. Çalışmamızda RDS gelişen bebeklerde 2-4. saatlerdeki kortizol düzeyleri sağlıklı bebeklerden daha düşük bulundu fakat istatistiksel olarak fark bulunamadı.

Doğumda fetal kompartmana olan maternal steroid geçişi kesilir ve bu nedenle hayatın ilk haftası ekstraterin hayata bir adaptasyon periyodudur. Adrenal korteksin pitüiter regülasyonu hayatın ilk günlerinde ACTH'nın plazma seviyelerinde görülen hızlı düşüş nedeniyle belirgin değişikliğe uğrar. Erken neonatal dönemde ACTH sekresyonu azalır ve adrenal fetal korteks zamanla involusyona uğrar¹⁶.

Prematüre infantlarda postnatal yaş ile kortizol seviyeleri hakkında farklı görüşler vardır. Bir çok araştırmacı sağlıklı preterm infantlarda term infantlarda olduğu gibi kortizol seviyelerinin doğumdan hemen sonra yüksek iken ilk 24 saatte hızla düştüğünü rapor etmişlerdir^{16,17}. Kraiem ve ark.¹⁸ da sağlıklı term ve prematüre infantların kortizol düzeyleri arasında fark bulamamışlardır. Aynı çalışmada sağlıklı prematüre infantlarda postnatal yaşamın 1 ve 2. saatlerinde kortizol seviyelerinde geçici bir yükselme, 17-24 saatlerdeki ölçümlerde düşme görülmüş ve 3-10 günler arasında değişiklik olmamıştır. Doerr ve ark.¹⁹ prematüre infantlarda term infantlara göre umbilikal kord ile postnatal 2.saatte kortizol düzeylerini düşük,6-24 saatte anlamlı olarak daha yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir.

Bizim çalışmamızda sağlıklı prematüre infantlarda ortalama kortizol düzeyleri postnatal ilk saatlerde sonraki döneme göre daha yüksekti. Bizim bu sonuçlarımız Kraiem ve Kauppila'nın çalışmalarıyla benzerlik gösteriyordu. Bu bulgu normal doğum stresi ile açıklanabilir ve adrenal korteksin prematüre infantlarda da strese duyarlı olduğunu gösterir.

Hasta prematürelere postnatal kortizol düzeyleri hakkında farklı görüşler vardır. Bazı araştırmacılar prematüre infantlarda

kortizol seviyelerinin gestasyonel yaş ve hastalığın şiddetinden bağımsız olarak benzer olduğunu yayınlamışlardır. Stres içindeki prematüre infantlarda kortizol düzeylerinin düşük ve steroid prekürsörlerinin yüksek bulunmasının adrenal enzim aktivitesinin (11 beta hidroksisteroid dehidrogenaz) eksikliği veya yetmezliğiyle ilişkili olduğu ileri sürülmüştür²⁰⁻²².

Bazı araştırmacılar ise hasta prematür bebeklerde kortizol düzeylerinin RDS'in şiddeti ile orantılı olarak yüksek olduğunu belirtmişlerdir^{16,18,23,24}. Kauppila ve ark¹⁶ RDS gelişen bebeklerde doğumdan sonraki 30-60 dakikada kortizol düzeylerini kontrol grubundan daha düşük, ilk hafta içerisinde ise daha yüksek bulmuşlar ve adrenal korteksin strese cevabı olduğunu bildirmişlerdir. Hughes ve ark.²³ RDS gelişen prematür infantlarda kortizol düzeylerinin doğumdan sonra progressif biçimde artarak 3. günde pik düzeye ulaştığını, 2 gün sabit seviyede kaldıktan sonra azalarak 8. günde tekrar sabit seviyelere indiğini gözlemlemişlerdir.

Çalışmamızda doğumdan sonraki ilk 8 saat ve 2. gündeki ortalama kortizol düzeyleri respiratuvar hastalığı olan gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti. Kontrol grubunda doğumdan sonra azalma gösterirken hafif RDS grubunda 6-8 saatte en yüksek düzeyine ulaştı. RDS grubunda ise postnatal 2-4 saatte kontrol grubundan daha düşük düzeylerde iken hızla yükselerek 6-8 saatte 2 katın üzerinde artış gösterdi. Respiratuvar hastalığı olan gruplarda postnatal yaşa göre kortizol düzeyleri benzerlik gösteriyordu. Bununla birlikte hafif RDS'li vakalarda 1. kortizol değerleri ağır RDS'li gruba göre daha yüksekti. Bu sonuçlar göstermektedir ki ortalama kortizol düzeyleri RDS'nin klinik belirtilerinin belirginleştiği postnatal 6 saatte belirgin artmaktadır. Bizim ve diğer araştırmacıların sonuçları benzerdi ve adrenal korteksin stres karşısında kortizol sekresyonunu artırabilme yeteneğine sahip olduğunu göstermekteydi^{16,18,24}.

Çalışmamıza her gün üç grubun 1. gün kortizol düzeyleri arasında postnatal yaşa göre istatistiksel fark bulunamamasının muhtemel nedeni standart sapma değerlerinin geniş aralık göstermesi idi.

Bu çalışma sonuçları prematüre bebeklerin strese adrenal yanıtı olduğunu, yanıtın stresin şiddeti ile ilişkili olduğunu, endo-

jen kortizol cevabı eksikliğin RDS oluşumunda etkisi olmayabileceğini düşündürmektedir.

1. Oran O. Respiratuvar distres sendromu: Sürfaktan tedavisi. İn: Oran o, Erdem G, Tekinalp G, Yurdakök M (eds), Yenidoğan Akciğer Hastalıkları. Güneş Yayınları, Ankara 1992, ss 1869-194.
2. Farrel PM, Avery ME. Hyaline membrane disease. Am Rev Respir Dis 1975; 111:657-688
3. Usher RH, Allen AC, Mc Lean FH: Risk of respiratory distress syndrome related to gestational age, route of delivery, and maternal diabetes. Am J Obstet Gynecol 1971; 111:826-832
4. Milner AD, Sürfaktan ve respiratuvar distres sendromu. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1996;37:37-43.
5. Bolt R J, van Weissenbruch M M, Popp-Snijders C, Sweep C G, Lafeber H N, Delemarre-van de Waal H A. Fetal growth and the function of the adrenal cortex in preterm infants. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87 1194-1199
6. Heckmann M, Wudy S A, Haack D, Pohlandt F. Serum cortisol concentrations in ill preterm infants less than 30 weeks gestational age. Acta Paediatr. 2000; 89 1098-1103 .
7. Economou G, Andronikou S, Challa A, Cholevas V, Lapatsanis P D. Cortisol secretion in stressed babies during the neonatal period. Horm Res. 1993; 40 217-221.
8. Sümbüllüoğlu K, Sümbüllüoğlu V. Biyoistatistik(1.Baskı). Çağ matbaası, Ankara 1987;ss48-178
9. Chiswick ML. Prolonged rüptüre of membranes, pre-eclamptic toxæmia, and respiratory distres syndrome. Arch Dis Child 1976;51:674-679
10. Murphy BEP, Patrick J, Denton RL. Cortisol in amniotic fluid during human gestation. J Clin Ebdocrinol Metab 1975;40:164-167.
11. Murhpy BEP. Human fetal serum cortisol levels related to gestational age: Evidence of a midgestational fall and a steep late gestational rise, independet of sex or mode of delivery. Am J Obstet Gynecol 1982;144:276-282.
12. Sybulsky S, Maughan GB. Relationship between cortisol levels in umbilical cord plasma and development of the RDS in prematüre newborn infants Am J Obstet Gynecol 1976;125:239.
13. Srivastava T, Merchant RH, Ambadekar MC. Cord cortisol levels and respiratory distress syndrome. Indian Pediatrisc 1994;31:923-928
14. Smith BT, Worthington D, Maloney AH. Fetal lung maturation. L11. The amniotich fluid cortisol/cortison ratio in preterm human delivery and the risk of respiratory disttress syndrome. Obstet Gynecol 1977;49(5):527-531.
15. Gunes T, Koklu E, Ozturk MA, Koklu S, Cetin N. Evaluation of serum cortisol levels in a relatively large and mature group of ventilated and nonventilated preterm infants with respiratory distress syndrome. Am J Perinatol. 2006;23:335-9
16. Kauppila A, Koivisto M, Pukka M, Tuimala R, Umbilical cord and neonatal cortisol levels. Effect of gestational and neonatal factors. Obstet Gynecol 1972;52:666-672.
17. Ballard PL. Hormonal regulation of pulmonary surfactant. Endocr Rev 1989;10: 161-181.
18. Kraiem Z, Sack J, Brish M. Serum cortisol levels: The first 10 days in full- term and preterm infants. Israel J Med Sci 1985;21: 170-172
19. Doerr H, Sippell WG, Versmold HT, Bidlingmaier F, Knorr D. Plasma mineralocorticoids, glucocorticoids, and progesting in premature infants: Longitudinal study during the first week of life. Pediatr Res 1988; 23:525-529.
20. Lee MM, Rajagopalan L, Berg GJ, Moshang T Jr. Serum adrenal steroid concentrations in premature infants. J Clin Endocrinol Metab 1989;63: 1133-1136.
21. Thomas S, Murhpy JF, Dyas J, Ryallas M, Hughes IA. Responce to ACTH in the nevborn. Arc Dis Child 1986; 61: 57-60.
22. Noguchi A, Reynolds JW. Serum cortisol and dehydroepiandrosterone sulfate responses to adrenocorticotropin stimulation in premature infabts. Pediatr Res 1978; 12: 1057-1061.
23. Hughes D, Murphy JF, Dyas J, Robinson JA, Riad-Fahmy Dr, Hughes IA. Blood spot glucocorticoid concentrations in ill preterm infants. Arch Dis Child 1987; 62: 1014-1018.
24. Reynold JW. Total serum corticoid and cortisol levels in prematur infants whit RDS. Pediatrics 1973; 51: 881-890

Kaynaklar

