

Geç Preterm Bebeklerde Erken Dönem Solunum Problemleri

Sinan Uslu¹, Umut Zübarioğlu¹, Ali Bülbül¹

ÖZET:

Geç preterm bebeklerde erken dönem solunum problemleri

Gebelik haftası 34^{0/7} - 36^{6/7} arasında olan bebekler geç preterm bebek olarak tanımlanmaktadır. Son yıllarda özellikle gelişmiş ülkelerde geç preterm bebeklerin sayısı artan preterm doğumlarla birlikte yükselme göstermiştir. Geç preterm bebekler her ne kadar prematüre olsalar da zamanında doğmuş gibi ele alınmıştır. Solunumsal problemler geç preterm bebeklerin en sık ortaya çıkan sorunudur. Bu nedenle geç preterm bebeklerde solunum problemlerinin iyi anlaşılır olması çok önemlidir. Bu makalede geç preterm bebeklerin erken solunumsal problemleri yeni literatür bilgileri eşliğinde ele alınmaktadır.

Anahtar kelimeler: Erken dönem, geç preterm, solunum problemleri, yenidoğan

ABSTRACT:

Early respiratory outcomes of late preterm infants

Late preterm infants (LPI) are defined as delivery between 34^{0/7} - 36^{6/7} weeks of gestational age. In recent years, the number of LPI has risen according to preterm births especially in developed countries. Even though the LPI are premature, they have been considered as mature infants. Respiratory problems are the most common consequences of LPI. Therefore it is important to understand respiratory problems of LPI clearly. This review presents the updated data of early respiratory problems of LPI.

Keywords: Early period, late preterm, respiratory problems, newborn

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2017;51(3):184-90



Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, İstanbul - Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Sinan Uslu,
Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, İstanbul - Türkiye

E-posta / E-mail:
sinanuslum@hotmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt:
8 Mayıs 2017 / May 8, 2017

Kabul tarihi / Date of acceptance:
29 Haziran 2017 / June 29, 2017

GİRİŞ

Geç preterm doğum 34^{0/7} - 36^{6/7} gebelik haftasında veya postkonsepsiyonel 239-259. günler arasında doğan bebeklerin tanımlamasında kullanılan stratejik bir terimdir. Önceleri terme yakın (near term) olarak nitelendirilen bu bebeklerin AWHONN (Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses; Kadın Sağlığı, Obstetrik ve Yenidoğan Hemşireleri Derneği) tarafından sorunları tartışıldı ve ilk kez Temmuz 2005'te NICHD (National Institute of Child Health and Human Development; Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsani Gelişim Enstitüsü) tarafından gerçekleştirilen workshop ile geç preterm bebek olarak tanımlandılar (1,2). Bu çalışma bünyesinde geç pretermle-
rin kendine özgü ihtiyaçları konusunda farkındalık

yaratmak, araştırma ihtiyacını vurgulamak, kanıt dayalı kılavuzların geliştirilmesini ve benimsenmesini teşvik etmek ve hemşireler ve diğer sağlık profesyonellerine kaynak sağlamak amacıyla söylem geç preterm olarak belirlendi.

Uzun süre term bebekler gibi ele alınan geç preterm bebeklerin sezaryen ile doğum oranlarının yüksekliği, intrauterin büyüme retardasyonu ve maternal sorunlarının sıklığı fazladır. Bu durum sadece matürasyon eksikliği değil perinatal problemlerin de tetiklediği birçok sorun ile doğmalarına yol açmaktadır. Bu durum da bir dizi erken neonatal sorunun doğru şekilde izlenmesini ve yönetilmesini gerekli kılmaktadır (3-5).

Kümülatif olarak değerlendirildiğinde geç preterm, prematüre bebeklerin yaklaşık %75'ini, tüm

doğumların ise yaklaşık %9'unu oluşturmaktadır (6). Geç preterm bebekler term bebeklere göre erken dönem mortalite ve morbiditeler (beslenme güçlükleri, hipotermi, hipoglisemi, hiperbilirubinemi, sepsis, vs) açısından daha yüksek bir riske sahiptir (7,8). Tüm geç pretermilerin %30'unun hastaneye yattığı ve bu bebeklerin yaklaşık %50-80'inin solunum problemleri nedeniyle tedavi gördüğü düşünüldüğünde bebeklerin solunum sistemi açısından yönetiminin rasyonel koşullarda gerçekleştirilmesi büyük önem taşımaktadır. Bu makalede geç preterm bebeklerin erken solunum problemleri güncel literatür bilgileri eşliğinde ele alınacaktır.

Geç preterm doğum sayısının ve tıbbi problemlerin yüksek olmasının nedenleri

Geç preterm doğum sayısının yüksek olmasına yol açan faktörler direkt veya dolaylı olarak tıbbi problemlerin yüksek olmasını tetiklemektedir (9).

- Tıbbi müdahalelerin artması
- Çoğul gebeliklerin sayısının artması
- Yardımcı üreme tekniklerinin kullanımı ve geç yaş annelik
- Yanlış gestasyonel yaş tahminleri
- Gebeliğin 34. haftasında fetal olgunluğun varsayılması
- Elektif sezaryen oranlarında artış
- Vajinal doğumun komplikasyonlarından korkma
- Sezaryen doğum için tıbbi eşiklerin değişmesi

Akciğer Gelişimi ve Geç Preterm Eylem

Geç prematüre bebekler surfaktan ve antioksidan sistemlerin hala nispeten olgunlaşmadığı (veya halen gelişmekte olduğu) gelişimin geç sakküler veya erken alveolar aşamasında yani hamileliğin üçüncü trimesterinde doğarlar. Sakküler evrede (24-36 hafta) kapiler proliferasyon, sakküler (kese) formasyon gerçekleşir, terminal bronşiooller daha fazla dallanır ve terminal keseler primitif alveol demetlerini şekillendirmek için gelişir. Erken alveolar evrede (36 hafta-2 yıl) ise alveol ve bronş sayısı artar, alveoller gelişir. Kapillerler tarafından çevrelenen ve surfaktan üretimi artan akciğerde terme doğru akciğer volümü ve yüzey alanı artar (10). Bu evrelerde doğan bebeklerde respiratuar distres sendromu (RDS), yenidoğan geçici takipnesi (YGT), persistan pulmoner hipertansiyon (PPH),

pnömoni, apne, solunum yetersizliği, mekanik ventilasyon ihtiyacı gibi solunumsal problemler term bebeklere göre daha sık görülmektedir (11). Bu sorunların immatür akciğer yapısı, fetal akciğer sıvısının klirensindeki bozukluklar, surfaktanın miktarının yetersizliği ve yapısal bozukluğuna bağlı olduğu bilinmektedir.

Histolojik çalışmalarda geç preterm eylemin bronşiyal kas, kollajen ve elastin artışı gibi akciğerdeki yapısal değişikliklerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (12). Postnatal yaşamda göreceli olarak yüksek oksijen basıncına erken maruziyetin ve ekstrauterin birçok faktörün muhtemelen bu etkilere katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir. İntrauterin yaşamda gelişimsel olarak düzenlenen epitelyal sodyum kanallarının (ENaC) ekspresyonu yetersiz olduğundan fetal akciğer sıvı klirensi bozuktur. Geç preterm doğumun fonksiyonel sonuçları şöyle özetlenebilir; fonksiyonel rezidüel kapasitenin korunması zordur, havayolu kollapslarına karşı savunmasızdır, hava yolu direnci yüksektir (13).

Geç sakküler evre ve alveolar evre başlangıcına ait özelliklerin geç preterm bebekteki sonuçları Tablo-1'de sunulmuştur. Geç preterm bebeklerde akciğer gelişimine etki eden faktörler ise Şekil-1'de gösterilmiştir.

Geç Pretermde Solunum Sıkıntısı ve Epidemiyoloji

Bu güne kadar yapılan birçok çalışmada geç preterm bebeklerde solunum sıkıntısı bulguları ve ilişkili erken dönem morbiditelerin, solunumsal destek ve surfaktan tedavi ihtiyacının term bebeklere göre çok daha yüksek olduğu gösterilmiştir (13). Solunumsal problemler gebelik haftası azaldıkça daha sık ve şiddetli olarak ortaya çıkmaktadır (6).

Geç preterm tanımının henüz kullanılmadığı yıllarda Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 9 yıllık periyotta (1987-1995), 35989746 canlı doğumun ve 21884 respiratuar distres sendromu (RDS) ilişkili ölümün ele alındığı çalışmada geç preterm ölümlerinin %78'inin solunum problemleri ile ilişkili olduğu, RDS nedeniyle ölümlerin zamanında doğan bebeklere göre 10 kat yüksek saptandığı bildirilmiştir (14). Yine AWHONN çalıştayında geç pretermelerde solu-

Tablo-1: Geç sakküler evre ve alveolar evre başlangıcına ait özelliklerin geç preterm bebekteki sonuçları

Geç sakküler ve erken alveolar evre özellikleri	Geç preterm bebekteki sonuçlar
Surfaktan miktarı özellikle doğumdan önceki son iki haftada artar.	Surfaktan yetersizliği
Doğum zamanı yaklaştıkça artan fetal solunum hareketleri solunum kaslarının gelişip olgunlaşmasıyla bağlantılı olup akciğer ile amniyos mayii arasında basınç gradyenti olur.	Solunum kaslarında koordinasyon yetersizliği
Akciğer duvar kalınlığında aşamalı bir azalma ve hava boşluğu yüzey alanında eş zamanlı artış	Parankimal elastikiyet ve fonksiyonel rezidüel kapasite korunamaz, havayolu direnci kaybolur
Epitelial sodyum kanallarının (ENaC) gelişiminin devam ettiği bir dönem	Düşük ENaC ekspresyonuna bağlı olarak akciğer sıvısı klirensi gecikir

**Şekil-1: Geç preterm bebeklerde akciğer gelişimine etki eden faktörler**

num problemlerinin 10 kat daha fazla olduğu vurgulanmıştır (1).

Yedi yıllık periyotta (2002-2008), ABD'de 19 merkezin katıldığı, 233844 canlı doğum ve 19344 geç preterm bebeğin ele alındığı geniş serili çalışmada lojistik regresyon analizi sonrası gebelik haftası küçüldükçe solunumsal risklerin katlandığı ortaya kondu. Zamanında doğan bir bebeğe göre 34 gebelik haftasındaki preterm bebeğin RDS riskinin 40 kat, YGT görülme şansının 15 kat, solunum yetersizliğinin 10.5 kat, mekanik ventilasyon desteği riskinin 14 kat, surfaktan uygulama sıklığının ise yaklaşık 59 kat yüksek olduğu gösterildi (6).

Yine 2011'de yayınlanan meta analizde geç pretermelerde mekanik ventilasyon ihtiyacının (RR 4.9; %95 CI, 2.8-8.6), RDS (RR 17.3; %95 CI, 9.8-30.6), TTN (RR 7.5; %95 CI, 5.0-11.2), PPH (RR 4.9; %95 CI, 3.8-6.3), apne (RR 15.7; %95 CI, 11.8-20.9), pnömotoraks (RR 3.4; %95 CI, 1.8-6.4) ve pnömoni (RR 3.5; %95 CI, 1.4-8.9) görülme sıklığının daha yüksek olduğu vurgulandı (15). 10 yıllık periyotta 22 çalış-

mada yer alan, 29375675 canlı doğum ve 2368471 geç pretermine ele alındığı bu meta analizde geç pretermelerde term bebeklere göre oksijen ihtiyacının 24.4 kat, RDS'nin 17.3 kat, surfaktan kullanımının 16.6 kat, apne 15.7 kat, TTN 7.5 kat ve PPH görülme sıklığının ise 4.9 kat daha yüksek olduğu saptandı.

Solunum sıkıntısı sıklığı geç preterm bebeklerde %10.5-%28.9, zamanında doğan bebeklerde ise %1.13-%4.2 olarak bildirilmektedir (16). Ülkemizden geç preterm bebekler ile ilgili yapılan çalışmalarda solunum sıkıntısı sıklığı Çelik ve ark. %46.5, Atasay ve ark.tarafından ise %76.7 olarak sunulmaktadır (17,18). Binarbaşı ve ark. yaptıkları çalışmada geç pretermelerde TTN'yi %20, RDS'yi %5.5, pnömoniyi %2.7 ve apneyi %3.6 bebekte saptarken, %9.5 bebeğin mekanik ventilasyon ihtiyacı olduğunu belirlediler. Zamanında doğan bebeklerde ise TTN'yi %1.5 bulurlarken diğer solunum problemlerini ise saptamadılar (19). Başka bir çalışmada ise Kalyoncu ve ark. geç pretermelerin %44.8'inde solunum sıkıntısı belirlediler ve %49.6'sında TTN, %20.5'unda RDS ve %13.3'ünde pnömoni saptadılar (20). Bulut ve ark. ise 6741 geç pretermi değerlendirdikleri çalışmalarında hastaneye yatırılan 1179 bebekte solunum sıkıntısı sıklığının %34.2, pnömoni saptananların ise %4.4 olduğunu ve geç preterm ölümlerinin %62.7'sinini solunum problemlerinden kaynaklandığını bildirdiler (7).

Geç Preterm Bebeklerde Solunum Problemlerine Yol Açan Mekanizmalar

Geç preterm bebeklerde TTN, RDS, pnömoni, PPH, apne, solunum sıkıntısı, mekanik ventilasyon ve surfaktan kullanım ihtiyacına neden olan meka-

nizmalar birer kaskat olarak birbirini etkileyen faktörlerden oluşmaktadır.

Fetal Akciğer Sıvı Klirensinde Gecikme

Akciğer sıvı klirensinde torakoabdominal sıkışma ve Starling güçlerinin minimal etkisi vardır. Asıl ilk adım, sodyum (Na) geçirgen iyon kanalları aracılığıyla lümen hücrenin içine apikal membrandan Na pasif hareketidir, ikinci aşamada ise Na bazolateral membrandan hücreye aktif geçer ve peşinden suyu sürükler. Birinci basamağı düzenleyen amilorid duyarlı epitelial sodyum kanalları bu sürecin belirleyicisidir. ENaC ekspresyonu 36-37. haftalarda artar. Yani geç pretermde EnaC aktivitesi yeterli değildir (21).

Terme doğru artan glukokortikoid ve katekolaminler yanında ENaC ekspresyonu aracılığı ile sekrete edilen Na transport proteinleri akciğer sıvı klirensinin gerçekleşmesini sağlar. Fakat bu hormonal düzeni yaşayamadan doğan geç preterm infantta akciğer sıvısının uzaklaştırılması sorun olur (22).

Öte yandan geç pretermelerin doğumların önemli kısmının sezaryen ile doğmaları ve bu bebeklerin hem yeterli hormon cevabına sahip olmamaları hem de göğüs kafeslerinin torakoabdominal sıkışmanın etkisini sağlatacak komplanstan yoksun olması akciğer klirensini bozabilir. Tüm faktörler göz önüne alındığında geç preterm bebeklerde TTN riski artmaktadır.

Akciğer Mekaniklerinde Bozukluk

Son yıllarda yapılan çalışmalarda geç preterm bebeklerin akciğer mekanik düzenlemelerinde de bozukluklar saptanmıştır. Mc Evoy ve ark.ları yaptıkları çalışmada 31 term ve geç preterm bebeğin yaşamlarının ilk 72 saatinde ki değerlendirmelerinde tidal solunum parametreleri ve pasif respiratuar mekanikler açısından karşılaştırıldıklarında komplansın düşük, tidal hacmin daha az, direncin ise yüksek olduğunu saptadılar (23). Geç preterm bebeklerde fonksiyonel rezidüel kapasite düşüktür.

Surfaktan Yetersizliği

Her ne kadar 22. gebelik haftasından itibaren tip II pnömositlerden sentezlenmeye başlanan surfaktan

geç preterm dönemde mevcut olmakla birlikte ancak 36. haftalarda belirgin düzeye gelebilmektedir. Surfaktanın temel yapısında yer alan ve fosfolipidlerin %80'ini oluşturan fosfotidil kolin içeriği son trimesterde artmaktadır. Öte yandan fosfotidil gliserol düzeyi de geç preterm bebeklerde yetersiz olup surfaktan fonksiyonu bozukluğuna yol açarak RDS riskini ve şiddetini arttırmaktadır. Tip II pnömositlerden alveol içine surfaktan salınımını belirleyen uterus kasılmaları, hormonal değişiklikler ve solunumun başlamasını tetikleyen süreçler geç preterm bebeklerde yaşanmamaktadır (24). Sonuçta hem miktar hem de içerik olarak geç preterm dönemde doğan bebekler için surfaktan yetersizliğinden bahsedilebilmektedir.

İnfeksiyona Eğilim ve Pnömoni

Preterm doğum eylemini tetikleyen nedenler ve özellikle fetal infeksiyonlar geç preterm bebekte pulmoner infeksiyonlara ve sepsise predispoze bir durum yaratır. Özellikle mekanik ventilasyon ihtiyacı riski yüksek olan geç preterm bebeklerin immatür akciğer yapısı mekanikliğine sekonder artmış pulmoner infeksiyon riski de eklenir (25).

Apne ve Solunum Kontrolünde Bozukluk

Geç preterm bebeklerde solunum kontrolünü sağlayan beyin sapının olgunlaşmasındaki yetersizlik nedeniyle apne sıklığı artmıştır. Gebeliğin son döneminde beyin sapının nöronal proliferasyon, migrasyon, morfolojik ve nörokimyasal diferansiyasyon, nörotransmitter reseptörleri, dendritik arborizasyon, sinaptogenez, aksonal gelişme ve myelinizasyonunda yaşanan olgunlaşma geç pretermelerde yaşanmadığından solunum kontrolü bozulabilir.

Preterm bebeklerde hipoksiye geçici hiperventilasyon cevabının ardından solunum hızı düşer. Ayrıca parasempatik sistemi henüz tam gelişmemiş geç pretermelerde özellikle uyku sırasında bradikardiye eğilimin olması problemin karmaşıklaşmasına yol açabilir (25).

Pulmoner Vasküler Adaptasyonda Bozukluk

Endotelial nitrik oksit sentetaz (eNOS) ve solubl

guanilat siklaz (sGC), gebelik yaşı arttıkça yükselir. Sonuçta NO yapımı and sGC aktivitesindeki artış intraselüler kalsiyum konsantrasyonunu arttırarak vazodilatasyona yol açan siklik guanozin monofosfat (cGMP) konsantrasyonlarını yükseltir (26). Öte yandan gebeliğin son dönemlerinde östrojen konsantrasyonu artar ve COX-1 regüle olur. Sonuçta prostosiklin (PGI) sentezi artar, bu da adenilat siklaz yardımı ile vazodilatasyona neden olan intraselüler siklik adenozin monofosfat (cAMP) seviyeleri yükselir (27).

Özellikle pulmoner vazodilatasyonda kilit rol oynayan NO ve PGI yollarındaki temel farklılaşmalar yaşanmadan doğan geç pretermelerde pulmoner adaptasyonda daha sık problem yaşanır. Bu durum geç pretermelerde persistan pulmoner hipertansiyon görülme sıklığını arttırır.

Geç Preterm Bebeklerin Solunum Problemlerine Yaklaşım ve Önlemler

Geç preterm bebeklerin solunumsal problemlerini önlemeye yönelik gerçekleştirilen yaklaşımlar çok yönlü ve multidisipliner bakış açısını gerektirmektedir.

Geç Preterm Doğumları Önleme ve Sezaryen ile Doğumu Kontrol Altına Alma

Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Koleji (ACOG) tıbbi olarak net endikasyon belirlenmediği sürece 39 hafta gebelik öncesi indüklenmiş vajinal veya planlı sezaryen doğumu kesinlikle önermemektedir (28). ABD sağlık ofisi ve "March of Dimes" ile ortaklaşa olarak gebeliğin 39. haftasından önce bu yaklaşımı sergileyerek iki yıl içinde preterm doğumların %8 oranında azaltılmasına yönelik yaklaşım sergilediler.

Antenatal Steroid

Antenatal steroidler, tip 1 ve tip 2 pnömositlerin gelişimini hızlandırarak hem akciğer mekaniklerini (maksimal akciğer hacmi) hem de gaz değişimini artırarak yapısal ve biyokimyasal değişikliklere yol açarlar.

Tip 2 pnömositlerin indüksiyonu (sürfaktan proteini ve fosfolipid yapımı için gerekli enzimlerin yapımını indükleyerek) sürfaktan yapımını arttırır.

Pulmoner beta-reseptörlerin indüksiyonu (sürfak-

tan salınımını ve alveolar sıvı absorpsiyonunu stimüle eder, fetal akciğer antioksidan enzimlerini indükler, ENaC gen ekspresyonunu regüle eder) sürfaktan yapımını ve fetal akciğer sıvı klirensini arttırır, oksijen hasarını ise azaltır.

2016 yılındaki meta-analizde, geç preterm bebeklerde antenatal steroid uygulamasının etkinliği değerlendirildi. Ağır RDS (%1.4 vs %2.3; RR 0.60, 95% CI 0.24-0.98) ve TTN (%8.2 vs %10.9; RR 0.72, 95% CI 0.50-0.98) sıklığının belirgin olarak azaldığı, RDS'nin tüm tiplerinde ve mekanik ventilasyon ihtiyacında değişiklik saptanmadığı, yenidoğanlarda ise hipoglisemi sıklığının arttığı vurgulandı (29).

Geç preterm evrede doğum riski yüksek gebelere 24 saat arayla iki kez betametazon uygulamasının etkinliğinin değerlendirildiği çalışmada; solunumsal destek tedavi ihtiyacının (özellikle CPAP ve HFNC) istatistiki olarak azaldığı, ağır solunumsal bozukluk, TTN, BPD sıklığının ve sürfaktan ihtiyacının düştüğü, geç pretermelerde ise hipoglisemi riskinin arttığı saptandı (30).

Bazı önemli meslek örgütlerinin bu konudaki önerileri şu şekildedir:

Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Birliği (ACOG); 7 gün içinde kaçınılmaz erken doğum riski olan geç preterm tekiz gebelerde belli şartlar dahilinde betametazon uygulamasını önermektedir. Korioamniyotitli gebelere antenatal kortikosteroid (AKS) uygulanmamalıdır. Erken doğum eylemi semptomları olan gebelerde AKS uygulamasına zaman kazanmak amacıyla doğumun ertelenmesi için tokoliz kullanılmamalıdır. Gebe daha önce AKS almışsa, uygulanmamalıdır. Yenidoğanlar hipoglisemi için izlenmelidir (31).

Maternal Fetal Tıp Birliği (SMFM); 7 gün içinde erken doğum riski olan 34^{0/7} – 36^{6/7} GH'de ki gebelere 2 doz betametazon uygulamasını aşağıdaki şartlar dahilinde önermektedir: Erken doğum eylemi semptomları olan, servikal dilatasyonu ≥ 3 cm veya efasmanı ≥ 75 olan gebeler, steroid uygulaması için tokoliz yapılmamalı, erken doğum için olası tıbbi endikasyonu olan gebelerde kesin bir doğum planı yapıncaya kadar steroidler uygulanmamalıdır (32).

Antenatal steroid uygulamasının iki önemli handikapı mevcut. Hücre bölünmesi yoluyla beyin gelişimi ve büyümesi özellikle geç sakküler evrede mey-

dana gelmekte ve bu gelişim kortikosteroidlerin uygulanması ile inhibe olabilmektedir. Yenidoğanlarda postnatal sistemik glukokortikoid tedavisi, özellikle serebral palsi gibi nörogelişimsel bozukluklara katkıda bulunmaktadır (29).

Respiratuar Sinsizyal Virus Profleksisi

Her ne kadar genel anlamda kabul görmese de non randomize çalışmalar 35. gebelik haftasında kadar ki prematürelde RSV profleksisinin fayda sağladığını ortaya koymaktadır. İtalyan FLIP çalışması

(Prematür bebekler arasında RSV ile ilişkili enfeksiyon ve hastaneye yatışa etki eden faktörler) gebeliğin 33-35. haftasında doğan bebeklerde RSV ile ilgili hastaneye yatışa etki eden 7 değişken faktörü tanımladı: cinsiyet, doğum ağırlığı, RSV sezonu boyunca yaşamın ilk 10 haftasında olma, anne sütüyle beslenme süresinin 2 aydan kısa olması, 2 yaştan büyük kardeş, ailede atopi veya wheeze öyküsü varlığı. Risk faktörü olan bebeklerde RSV profleksisinin ilk yaşta RSV enfeksiyonuna bağlı hastane yatışını azaltmada etkili olabileceği belirtilmekte olup konu halen tartışmalıdır (33).

KAYNAKLAR

1. Medoff-Cooper B, Bakewell-Sachs S, Buus-Frank ME, Santa-Donato A; Near-Term Infant Advisory Panel. The AWHONN Near-Term Infant Initiative: a conceptual framework for optimizing health for near-term infants. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2005; 34: 666-71. [CrossRef]
2. Raju TN, Higgins RD, Stark AR, Leveno KJ. Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) infants: a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatrics* 2006; 118: 1207-14. [CrossRef]
3. Lackman F, Capewell V, Richardson B, daSilva O, Gagnon R. The risks of spontaneous preterm delivery and perinatal mortality in relation to size at birth according to fetal versus neonatal growth standards. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 946-53. [CrossRef]
4. Bettegowda VR, Dias T, Davidoff MJ, Damus K, Callaghan WM, Petrini JR. The relationship between cesarean delivery and gestational age among US singleton births. *Clin Perinatol* 2008; 35: 309-23. [CrossRef]
5. Khashu M, Narayanan M, Bhargava S, Osiovič H. Perinatal outcomes associated with preterm birth at 33 to 36 weeks' gestation: a population-based cohort study. *Pediatrics* 2009; 123: 109-13. [CrossRef]
6. Consortium on Safe Labor, Hibbard JU, Wilkins I, Sun L, Gregory K, Haberman S, Hoffman M, et al. Respiratory morbidity in late preterm births. *JAMA* 2010; 304: 419-25. [CrossRef]
7. Bulut C, Gürsoy T, Ovalı F. Short-Term Outcomes and Mortality of Late Preterm Infants. *Balkan Med J* 2016; 33: 198-203. [CrossRef]
8. Haroon A, Ali SR, Ahmed S, Maheen H. Short-term neonatal outcome in late preterm vs. term infants. *J Coll Physicians Surg Pak* 2014; 24: 34-8.
9. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371: 75. [CrossRef]
10. Maritz GS, Morley CJ, Harding R. Early developmental origins of impaired lung structure and function. *Early Hum Dev* 2005; 81: 763-71. [CrossRef]
11. Memişoğlu A. Geç preterm ve erken termelerin yakın ve uzun dönemdeki respiratuar sorunları. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2014; 10: 16-24.
12. Hislop AA, Haworth SG. Airway size and structure in the normal fetal and infant lung and the effect of premature delivery and artificial ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1717-26. [CrossRef]
13. Pike KC, Lucas JS. Respiratory consequences of late preterm birth. *Paediatr Respir Rev* 2015; 16: 182-8. [CrossRef]
14. Malloy MH, Freeman DH. Respiratory distress syndrome mortality in the United States, 1987 to 1995. *J Perinatol* 2000; 20: 414-20. [CrossRef]
15. Teune MJ, Bakhuizen S, Gyamfi Bannerman C, Opmeer BC, van Kaam AH, van Wassenaer AG, et al. A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205: 374.e1-9. [CrossRef]
16. Wang ML, Dorer DJ, Fleming MP, Catlin EA. Clinical outcomes of near-term infants. *Pediatrics* 2004; 114: 372-6. [CrossRef]
17. Celik IH, Demirel G, Canpolat FE, Dilmen U. A common problem for neonatal intensive care units: late preterm infants, a prospective study with term controls in a large perinatal center. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26: 459-62. [CrossRef]
18. Atasay B, Okulu E, Akın İM, Çandır O, Arsan S, Türmen T. Geç prematüre yenidoğanların erken klinik sonuçları. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi* 2010; 4: 30-5.
19. Binarbaşı P, Akın Y, Narter F, Telatar B, Polatoğlu E, Ağzıkuru T. Geç preterm yenidoğanlarda hastalık ve ölüm oranları. *Türk Ped Arş* 2013; 48: 17-22.
20. Kalyoncu Ö, Aygün C, Çetinoğlu E, Küçüködük Ş. Neonatal morbidity and mortality of late-preterm babies. *J Maternal-Fetal and Neonatal Med* 2010; 23: 607-12. [CrossRef]
21. Katz C, Bentur L, Elias N. Clinical implication of lung fluid balance in the perinatal period. *J Perinatol* 2011; 31: 230-5. [CrossRef]
22. Chow YH, Wang Y, Plumb J, O'Brodovich H, Hu J. Hormonal regulation and genomic organization of the human amiloride-sensitive epithelial sodium channel α -subunit gene. *Pediatr Res* 1999; 46: 208-14. [CrossRef]
23. McEvoy C, Venigalla S, Schilling D, Clay N, Spitalo P, Nguyen T. Respiratory function in healthy late preterm infants delivered at 33-36 weeks of gestation. *J Pediatr* 2013; 162: 464-9. [CrossRef]
24. Sahni R, Polin RA. Physiologic underpinnings for clinical problems in moderately preterm and late preterm infants. In: *Moderate preterm, late preterm and early term births*. Jain L, Raju TNK (eds). *Clin Perinatol* 2013; 40: 645-65. [CrossRef]
25. Raju TN. Developmental physiology of late and moderate prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012; 17: 126-31. [CrossRef]
26. Ghanayem NS, Gordon JB. Modulation of pulmonary vasomotor tone in the fetus and neonate. *Respir Res* 2001; 2: 139-44. [CrossRef]

27. Gao Y, Raj JU. Regulation of the pulmonary circulation in the fetus and newborn. *Physiol Rev* 2010; 90: 1291-335. **[CrossRef]**
28. Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No. 404 April 2008. Late-preterm infants. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 1029-32.
29. Saccone G, Berghella V. Antenatal corticosteroids for maturity of term or near term fetuses: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2016; 355: i5044. **[CrossRef]**
30. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA. Antenatal Betamethasone for Women at Risk for Late Preterm Delivery. *N Engl J Med* 2016; 375: 486-7.
31. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Obstetric Practice, Society for Maternal- Fetal Medicine. Committee Opinion No. 677: Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. *Obstet Gynecol* 2016; 128: e187. **[CrossRef]**
32. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Publications Committee. Implementation of the use of antenatal corticosteroids in the late preterm birth period in women at risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: B13. **[CrossRef]**
33. Simões EA, Carbonell-Estrany X, Fullarton JR, Liese JC, Figueras-Aloy J, Doering G, et al.; European RSV Risk Factor Study Group. A predictive model for respiratory syncytial virus (RSV) hospitalisation of premature infants born at 33-35 weeks of gestational age, based on data from the Spanish FLIP Study. *Respir Res* 2008; 9: 78. **[CrossRef]**