



TEKRARLAYAN ANTENATAL KORTİKOSTEROİD KULLANIMI: ETKİNLİK VE SONUÇLARI

Şebnem İNAL¹, Banu ÇAYLARBAŞI¹, Özay ORAL¹, Serap YALTI¹

Antenatal kortikosteroid (KS) kullanımı ile prematürite mortalitesinde belirgin azalma tespit edilmiştir. Multisistem maturitenin hızlanmasını sağlayan steroid kullanımı, özellikle respiratuar sistemde etkili olur ve yenidoğanda RDS kliniklerinin oluşmasını önler. Çalışmamızda, tekrarlayan dozlarda antenatal KS kullanımının etkinlik ve sonuçları literatür bilgileri ışığında tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Prenatal, steroidler, RDS

ANTENATAL STEROID USAGE: EFFECTIVENESS AND RESULTS

Antenatal steroid usage decreases mortality of premature newborns and provides multisystem maturity in these fetuses so respiratory complications decrease significantly. In this study, effectiveness and results of repetitive antenatal corticosteroid usage with the results of literature are discussed.

Keywords: Prenatal, steroids, RDS

Erken doğum tehdidindeki annelere parenteral kortikosteroid (KS) kullanımı, ilk olarak 1972'de Liggins tarafından başlatılmıştır. Glukokortikosteroidlerin fetal akciğer maturasyonu üzerindeki etkileri, hayvan deneyleri ile gösterilmiştir. Steroid tedavisi akciğerde alveolların yapısal gelişmesini sağladığı gibi, surfaktan üretim ve salgılanmasını uyarır. Ayrıca glukokortikosteroidler pulmoner vasküler alandan hava boşluğuna protein kaçağını önlediği gibi, doğum öncesi akciğerden sıvıların uzaklaştırılmasını da hızlandırır. Tüm bu etkiler, akciğerin prematür maturitesini sağlayarak, doğum sonrası hava solunumuna geçişini kolaylaştırır.

Randomize klinik araştırmalar, antenatal KS kullanımı ile neonatal sürvide iyileşme, RDS ve IVH frekansında azalma göstermiştir. Tedavinin maksimum etkisi ilk uygulamadan 24 saat sonra başlar ve sonraki 7 gün içerisinde devam eder. Bu periyottan sonra neonatal etkiler kaybolur. Bu etkinin bilinmesi pek çok obstetrisyene, erken doğum tehdidi devam eden hasta grubuna haftada bir KS dozunun tekrar edilmesi pratiğini getirmiştir: Oysa, bu tarz antenatal KS dozunun tekrarına dair güvenlik ve etkinlik durumunu gösteren çok fazla çalışma yoktur. Bu yüzden KS'lerin tekrarlayan haftalık dozlarla sürekli kullanımının özellikle fetal etkiler açısından güvenilirliği net değildir. Kortizolün pek çok hayvan deneyinde, büyümeyi inhibe ederek doğum kilosunu azalttığı bildirilmiştir.

Bu çalışma, KS kullanılmayan, 1 kez ve 2 kez tekrar kullanılan hasta gruplarının obstetrik ve yenidoğan sonuçlarını görmek için düzenlenmiştir. İki kez kullanılan hasta grubunun azlığı nedeniyle, 2 tekrar ve 1 tekrarı sorgulayan tablolar, istatistiksel testlere uygunluk gösterdiği şekilde çalışılmıştır.

¹Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Araştırma ve Eğitim Hastanesi'nde Ocak 1998–Mayıs 2000 tarihlerinde, gebeliğin 24–36. haftaları arası doğum yapmış hastalar alındı. Arşivden randomize alınan 500 hasta dosyasından, idiopatik EDT, PROM, antenatal kanama, IUGR ön tanıları ile takip edilip erken doğumu gerçekleşen 136 hasta kabul edilirken; kronik maternal hastalığı olan, KS kullanımı (başka sebepli) olan, preeklampsi, fetal malformasyon şüphesi olan ve enfeksiyon şüphesi ve bulguları olan hastalar çalışma dışında tutuldu. İkiz gebeliklerde ilk gelen bebeğin sonuçları alındı. Hastalar, betametazon dozlarına göre gruplandı (Hiç almayan, 1 kez alan ve 2 tekrar alanlar şeklinde). Antenatal betametazon uygulamasının tek dozu (Celeston, Schering) 6 mg amp. 2x2 şeklinde im uygulandı.

Veriler, hastaların ilk betametazon uygulandığı gestasyonel haftası, uygulama ile doğum arasındaki süre, doğumdaki gestasyonel hafta, doğum kilosu, doğum kilosunun gestasyonel haftaya göre %10'dan az olması durumu (SGA) şeklinde kaydedildi. Yenidoğan bilgileri ise, sürvi durumu, doğumdaki maturite indeksi (Dubowitz), hastanede kalış süreleri, RDS ve diğer yenidoğan problemleri şeklinde kaydedildi. RDS kliniği, yenidoğanın oksijen ya da asiste ventilasyon ihtiyacına göre gruplandı. %40'tan az suplemental oksijene ihtiyaç duyanlar hafif RDS, CPAP ya da mekanik ventilasyon ihtiyacı olanlar ise orta/ağır RDS olarak tanımlandı.

BULGULAR

Çalışma kriterlerine uyan 144 hasta ve yenidoğan sonuçları değerlendirildi. Çalışma grubunda 14 ikiz gebelik mevcuttu. Hasta grubunun doğumun gerçekleştiği gestasyonel haftalara göre karakteristik özellikleri Tablo I'de verilmiştir.

**Tablo I.** Hasta grubunun doğumun gerçekleştiği gestasyonel haftalara göre karakteristik özellikleri

Haftalar	24-29 hafta	30-32 hafta	33-36 hafta	Total	İstatistiksel anlamlılık
Sayı	14	45	85	144	
Sürvi (%)	69,2	85,71	97,53	91,71	p=0,0095
Erkek (%)	38,46	52,38	56,99	53,67	p=0,8169
Doğum kilosu(gr)	1285	1404,54	2114,38	1951,25	p<0,0001
Komplikasyon(%)					
EDT	46,15	42,85	54,32	50,00	
PROM	53,84	54,76	39,50	45,58	
Kanama	7,69	7,14	2,46	3,67	
IUGR		7,14	6,17	5,88	
Sezeryan (%)	23,07	21,42	29,62	26,47	p=0,9035
Antenatal KS (%)					
0 – Doz	23,07	38,09	53,08	16,91	
1 – Doz	69,23	64,28	34,56	47,05	
2 – Doz	7,69	2,38	6,60	62,50	
Çoğul gebelik (%)	7,69	2,35	14,81	87,50	

Doğum kiloları karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı bir farklılık vardır ve beklenildiği gibi 24–29. haftalarda en düşük ağırlığa sahiptir (1285 gr). Gebelik haftalarına göre gruplandırıldığında, gebelik komplikasyonlarının sıklığı hemen hemen aynıdır. Sezeryan oranı haftalara göre gruplar arası fark olmaksızın tüm grupta %26,47'dir.

Yenidoğan sürvi oranları da beklenildiği gibi, gebelik haftası ile anlamlı bir şekilde artmaktadır. 24-29 haftalarda yaşam oranı %69,20 iken, 33-36. haftalar arası doğan bebeklerin yaşama oranı %97,53'tür. Ortalama sürvi ise grubumuzda %91,71'dir.

Tablo II'de ise hastalar, antenatal KS kullanımına göre sınıflanarak sunulmuştur. KS uygulanmayan grupta gebelikler 33,1±2,18 haftada sonlanırken, 1 kez uygulanan grupta 31,8±2,23 haftada, 2 kez uygulanan grupta ise 34,3±1,4 haftada sonlanmıştır. Gruplar arası fark anlamlıdır (p=0,0001) ve beklenildiği gibi KS'in tekrarına müsaade edecek kadar süre geçebildiği için, tekrar edilen grup daha geç haftalarda doğurabilmiştir.

Tablo II. Betametazon kullanılmayan, 1 kez ve 2 kez kullanılan hastaların gebelik sonuçları

	Betametazon dozları			İstatistiksel anlamlılık
	0	1	2	
Hasta sayısı(n=144)	63	65	16	
İlk uygulandığı hafta	-	31,6 ± 2,18	30,3 ± 1,92	¹ p = 0,1170
Doğum haftası	33,1 ± 1,95	31,8 ± 2,23	34,3 ± 1,4	p = 0,0001 ² p = 0,0054
İlk uygulamadan doğuma kadar geçen süre (gün)	-	2,21 ± 1,89	28 ± 17,94	¹ p < 0,0001
Doğum kilosu (gr)	1934,4 ± 382	1955,07 ± 423	2052,5 ± 414	p = 0,7357 ² p = 0,6528
Doğum kilosu (<%10)	%30,15	%18,46	%37,50	p = 0,5507 ² p = 0,2354

¹: 1 doz ve 2 doz karşılaştırması²: 0 doz ve 1+2 doz karşılaştırması

Bir kez KS uygulanan grup, ilk uygulamadan 2,21±2,23 gün sonra doğum yaparken, 2 doz kullanılan grup ise 28±17,94 gün sonra doğum yapmıştır. Aradaki fark anlamlıdır (p<0,0001). Doğum kiloları açısından gruplar arasında bir fark yoktur. KS uygulanmayan grupta ortalama bebek kilosu 1934 gr., 1 kez kullanılan grupta 1955gr., 2 kez kullanılan grupta ise 2052gr.'dır. Literatürde tekrarlayan KS dozları ile doğum kilosunda azalmaya işaret eden bulgular vardır. Hasta grubumuzda, fetal büyümeyi etkileyebilecek preeklampsi, maternal hastalık, v.b. gibi tanılar çalışma dışı bırakılarak, sonuçlarının maskelenmesi önlenmeye çalışılmıştır. Yine gruplar arası SGA insidansı (doğum kilosu < %10) açısından bir fark yoktur.

Tablo III. Betametazon kullanılmayan ve kullanılan (1 kez ve 2 kez) hasta gruplarındaki yenidoğan sonuçları

	Betametazon Dozları			İstatistiksel Anlamlılık
	0	1	2	
Hasta sayısı(n=144)	63	65	16	
Exitus sayısı(%)	5(7.93)	7(10.76)	-	P=0.7719
Erkek sayısı(%)	33(52.38)	34(52.3)	2(25)	P=0.8535
Hafif RDS sayısı(%)	9(14.28)	5(7.69)	-	P=0.1703
Orta/Ağır RDS sayısı(%)	14(22.22)	5(7.69)	-	P=0.0128
Hospitalizasyon süresi	10,5 ± 10,6	9,1 ± 8,2	4,0 ± 3,1	p = 0,1173
Diger yenidoğan problemleri				
Erken sepsis	9	4	-	
Geç sepsis	1	1	-	
Asfiksi	2	3	-	
Hiperbilirubinemi.	8	14	1	
NEC	1	1	-	
Polisitemi	2	3	-	
TTN	1	2	-	
Hipoglisemi	2	-	-	
MAS	2	-	-	

p: 0 doz ile 1 ve 2 dozlarının karşılaştırılması

Tablo III'de ise yenidoğan sonuçları sunulmuştur. KS uygulanmayan grupta %7,93 oranında exitus gerçekleşirken, KS uygulanan hasta grupları arasında exitus oranı %9,5'tir. Fark anlamlı değildir. Yenidoğan muayeneleri esnasında KS uygulanmayan bir bebekte ambiquis genitalia, subkoronal hipospadias, bifid scrotum tespit edilmiştir. Bir kez KS uygulanan grupta ise bebeklerde 1 hipospadias, 1 splenomegali, 1 ekstremitte kontraktürü, 1 konjenital pnömoni, 1 trisomi, 21 şüpheli vaka bulunmaktadır. İki kez KS uygulanan 16 hastanın muayenelerinde, herhangi bir anomali tespit edilmemiştir. Betametazonun, yenidoğanda bir çok sistemde matürasyonu hızlandırıcı etkisi bilinmektedir. Bu çalışmada özellikle solunum sistemi hedef alınarak, betametazonun efektifliğini incelemek için yenidoğandaki RDS insidanslarına bakılmıştır. Hafif RDS oranları arasında bir fark bulunmazken (KS uygulanmayan grupta %14,28, uygulanan grupta %6,17), orta/ağır RDS kliniklerine



betametazon kullanılmayan grupta %22,22 oranında, uygulanan annelerin bebeklerinde ise %6,17 oranında olmak üzere anlamlı olarak daha az rastlanmıştır ($p=0,0128$).

Daha önce belirtildiği gibi çalışma devam etmektedir. Bu nedenle, iki kez KS uygulanan hasta sayısının azlığından dolayı, tekrarlayan dozların etkinliğini sorgulamak adına istatistik testlerin gücü zayıftır. Ancak, iki kez KS tekrarlanan hasta grubunda RDS izlenen vaka yoktur.

Hospitalizasyon süreleri, KS kullanılmayan yenidoğanlarda 10,5 gün iken kullanılan grupta ise 8,5 gündür. Fark anlamlı değildir.

Yenidoğanlarda görülen diğer prematüre komplikasyonları da Tablo III'de izlenmektedir. TTN (Wet lung syndrom) RDS kliniklerinden ayrı tutulmuştur. Betametazon kullanılmayan grupta 9 erken, 1 tane geç sepsis vakası izlenirken (%15,8), bir kez KS uygulanan grupta ise 4 tane erken, 1 tane geç sepsis vakası (%7,6) bulunmaktadır. İki kez KS uygulanan grupta ise sepsis izlenmemiştir.

TARTIŞMA

Antenatal KS kullanımı ile fetal kardiovasküler, respiratuar, gastrointestinal matürasyonun hızlandığı, RDS ve IVH oranlarının azaldığı ve mortalitenin düştüğü kabul gören bir gerçektir. Ayrıca bu uygulama, prematürite bakımındaki sağlık harcamalarında anlamlı bir tasarruf sağlar. 24–34 haftalar arası geniş bir kullanımı vardır. KS'in faydalı etkileri, uygulamadan 24 saat sonra başlasa da daha erken sürelerde de yenidoğan sonuçlarını iyileştirebilir. Antenatal KS kullanımının doğum sonrası yenidoğana kullanılan surfaktana additif etkisi vardır. PROM varlığında KS'in faydalı etkileri, membranların intakt olduğu vakalara göre nispi olarak daha azdır¹. Bu tedavinin, neonatal ya da maternal enfeksiyonları artırıp artırmadığı net değildir. Ancak IVH, RDS ve prematüriteden ölümü azaltma adına

faydası, enfeksiyon riskinden elbette yüksektir. Antenatal KS kullanılan çocukların takiplerinde de psikomotor ve fiziksel gelişmelerinde, herhangi bir gerilik tespit edilmemiştir.

Betametazonun kabul gören bu uygulamasından sonra, KS'in haftalık tekrarının etkinliği gündeme gelmiştir. Literatürdeki tüm çalışmaların ekşiği, hasta gruplarının az olması ve büyüme–gelişmeyi etkileyebilecek gebelik komplikasyonlarının etkilerinden ayırarak çalışma dizayn edilememesi, dolayısı ile KS'in yenidoğanın kilosuna (büyüme) olan etkisinin net söylenememesidir. Diğer handicap ise, tekrarlayan dozlu hasta gruplarında bir şekilde gebelik devam ettiğine göre, mevcut gebelik komplikasyonlarına (PROM, preeklampsi, kanama, diabet, v.b.) o bebeğin daha uzun süre maruz kalmasına, dolayısı ile büyümenin etkilenmesine neden olur.

Betametazon, antenatal KS kullanımı için tercih edilen steroidtir. Plasentayı biyolojik aktif formunda geçer, minerolokortikoid aktivitesi yok denecek kadar azdır ve kortizol ve metilprednizolona göre daha uzun aktiviteye sahiptir. Fetusta yarılanma ömrü daha uzundur. Betametazonun sebep olduğu yapısal değişiklikler sabit kalırken, yedi gün süreden sonra biyolojik uyarısı biter². Prenatal betametazon tedavisi ile anne ve fetusta geçici olarak adrenal kortekste ACTH'nın baskılanması ile inhibisyon olur. Yapılan çalışmalar, KS'e maruz kalmış bebeklerin de doğumdan sonra diğerleri gibi, strese karşı normal kortizol deşarjının olabildiğini göstermiştir³. Ancak prematür yenidoğanda, RDS insidansının azaltılması için KS'in postpartum kullanımının bir faydasının olmadığı gösterilmesinden başka, daha yüksek KS dozlarının da RDS insidansında ek bir azalmaya sebep olamadığı gösterilmiştir. Hatta EDT riski taşımayan hastalara, gereksiz yere ya da EDT tedavi edildikten ve risk ortadan kalktıktan sonra KS dozunu tekrar etmek kontrendikedir⁴. Çünkü bu tarz kullanımda, sürekli fetal immün baskılanma ile artan enfeksiyon oranı ve büyümenin etkilenmesi ile oluşacak zarar, ilacın getireceği faydayı geçer.

Tekrarlayan KS kullanımının etkilerini inceleyen çalışma sonuçlarına bakacak olursak; Dunlop ve ark.nın çalışmasında, dört kez haftalık KS uygulanan gebe farelerin yenidoğanlarının respiratuar sonuçlarında iyileşme görülürken, doğum kilolarında %27'lik bir azalma izlenmiştir. Hack ve ark.nın çalışmasında ise, tekrarlayan KS dozları ile doğan bebeklerin baş çevresi ölçümlerinde 1 cm'lik bir azalma (hacimde %11'lik azalma) tespit edilmiş, bunun prematürlerde davranış ve zeka gelişimine etkisi olabileceği düşünülmüştür⁵.

Noel ve ark.nın çalışmasında, tekrarlayan dozlar ile doğum kilolarında anlamlı bir azalma izlenirken, yenidoğan sonuçlarında dozun tekrarlanmasından ötürü ek bir fayda sağlanamamıştır. Yenidoğanların üç yaşa kadar yapılan izlemlerinde de nörolojik gelişmede bir gerilik tespit edilmemiştir⁶.

Dom ve ark. tekrarlayan doz KS kullanımı ile oluşan maternal ve yenidoğan serum kortizol seviyelerindeki değişimleri, hiç kullanmayan ve bir kez kullanan hasta grupları ile karşılaştırmışlardır. Çalışma sonucunda verilen dozdan 6 saat ila 3 gün arası fetal adrenal baskılanma olduğu, ancak tekrarlayan dozların bu baskılanmayı daha fazla arttırmadığı görülmüştür⁷.

Bir vaka bildiriminde multiple doz KS kullanımı ile 3 yenidoğanda geçici hipertrofik kardiomyopati izlenirken⁸, bir vakada ise seri KS kullanımı sonrası yenidoğanda bir iki hafta sonra düzelen Cushingoid sendrom tespit edilmiştir⁹. Bu yazıda, betametazonun tekrar dozları yapılırken hala preterm eylem riskinin devam ediyor olması ve yapılacak her tekrar ile fetal pitiüter-adrenal aksın baskılanacağı da hesaba katılarak, KS'in fetal multisistem maturasyonundan elde edilecek faydalar ile birlikte



değerlendirilmesi önerilmektedir. Yazarların görüşü, iki tekrardan sonra özellikle son doz 29. gebelik haftasından sonra yapılmışsa, betametazonun uygulanmasına gerek olmadığı yönündedir.

Collen ve ark.nın tekrarlayan KS dozları ile değişen steroid dengelerini gösteren çalışmasında, hayvan deneyleri ile de multiple KS dozları ile beyin gelişmesinin etkilenebileceğinden bahsedilmiştir¹⁰.

Stephen ve ark.nın çalışma sonuçlarında, multiple doz KS kullanılan grupta, 1 kez kullanılan gruba göre RDS ve IVH oranlarında anlamlı bir fark ve iyileşme olmazken, PROM'lu hasta grubunda erken neonatal sepsisin belirgin olarak daha sık izlendiğini tespit etmişlerdir. Hatta, PROM nedeniyle oluşabilecek korioamnionitisin sebep olabileceği sitokin artışı, RDS ve IVH'ya da neden olarak, KS'in olumlu etkilerini maskeleyebilir¹¹.

Andrew ve ark.nın çalışmasında ise yukarıda özetlenen çalışmaların aksine, antenatal multiple doz KS kullanımı ile tek doz KS kullanımına göre anlamlı bir şekilde RDS oranında azalma sağlanırken, neonatal sepsis ve fetal büyüme oranlarında bir farka rastlanmadığı bildirilmiştir¹².

Çalışmamızda özetle, KS kullanımı olan grubun bir şekilde preterm eyleminin de durdurulduğu düşünülebilirse, KS'in etkilerinden faydalanılabilmüş ve daha geç gebelik haftalarında doğum yapılmıştır. İki kez KS yapılan grupta ilk uygulamadan doğuma kadar geçen süre, 1 kez yapılan gruba göre daha uzundur. Ancak çalışmamızda KS yapılan ve yapılmayan gruplar arasında ya da KS yapılmayan, 1 kez ve 2 kez KS yapılan gruplar arasında, doğum kiloları ya da SGA oranları açısından bir fark yoktur. Yenidoğan sonuçlarında ise; KS kullanımı ile hafif RDS oranlarında belirgin bir fark olmazken, orta/ağır RDS KS kullanılan grupta daha az izlenmiştir. 2 kez kullanılan 16 hastada ise RDS'li bebek olmamıştır. Hastaların hastanede kalış süreleri arasında anlamlı bir fark yoktur.

Sonuç olarak; biyolojik uyarısının 7 günden sonra bittiği düşüncesiyle, antenatal KS'in ezbere haftalık tekrarı şeklindeki obstetrik uygulamalar terk edilmiştir. Bunun nedeni 2.-3. tekrarlarda, kullanılan KS ile oluşabilecek fetal adrenal baskılanma, artmış enfeksiyon riski ve fetal

büyümenin etkilenebileceği düşüncesidir. Bizim de görüşümüz, ikinci dozdan sonra üçüncü ve dördüncü tekrarlar ile yenidoğan RDS ve IVH oranlarında ek bir avantaj sağlanamayacağı için, erken doğum tehdidi ortadan kalkmış hastaya betametazon dozunu tekrarlamamaktır.

KAYNAKLAR

1. Bruce C, Michael K. Antenatal corticosteroids in Preterm Premature Rupture of Membranes. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 1998; 41.
2. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Effects of Corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. February 28-March 2, 1994, *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 246-52.
3. Treena MJ, Emanuela M, Maldred MR. Effect of Betamethasone administration on maternal and fetal Corticosteroid-binding globulin concentrations. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 1546-51.
4. Philip LB, Roberta AB. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:254-62.
5. Hack M, Breslau N, Weissman B. Effects of very low birth weight and subnormal head size on cognitive abilities on school age N. *Eng J Med* 1991; 325: 231-7.
6. Noel PF, Ronald H. Repeated antenatal corticosteroids: Size at birth and subsequent development. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:114-21.
7. Dom AT, Leon GS. Neonatal effects and serum Cortisol levels after multiple courses of maternal corticosteroids. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 819-23.
8. Yunis KA, Bitar FF, Hayek P. Transient hypertrophic cardiomyopathy in the newborn following multiple doses of antenatal corticosteroids. *Am J Perinatol* 1999; 16(1): 17-21.
9. Brian SB, Savitri PK. Neonatal Cushingoid Syndrome resulting from serial courses of antenatal betametasone. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 869-72.
10. Collen MH, Vivian D. Serial betametasone administration: Effect on maternal salivary estriol levels. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 219-22.
11. Stephen TV, David ES. Neonatal sepsis after betametasone administration to patients with preterm premature of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 320-7.
12. Andrew E, Uma V, Paul V Effectiveness of multiple antenatal steroids. *Obstetrics & Gynecology* 2000; 95: 34-6.