

Preterm eylemlerde tek doz betametazon uygulamasının sonuçları ve etki süresi*

The results of single dose betametasone application in preterm labours and its effectivity

Suna ÖZDEMİR**, Birgül GÜRASLAN***, Özgür AKBAYIR**, Hakan GÜRASLAN***, Nurdan NURULLAHOĞLU**, S. Nihan KARAKAYA**, Onur EROL**, Ahmet GÜLKILIK**

** SSK Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği
*** Silifke Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, tek doz antenatal steroid uygulaması ile doğum arasındaki sürenin uzunluğunun perinatal sonuçlara etkisini araştırdık. İlk 7 gün sonuçları ile 8-14 gün sonuçlarını karşılaştırarak steroid etkisinin bir hafta sonra devam edip etmediğini saptamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, perinatoloji kliniğimize preterm eylem nedeni ile başvuran 28 ile 34. gebelik haftaları arasında doğum yapmış 82 olgu alındı. Olgulara ait bilgiler ve doğan bebeklerin antenatal izlem dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Betametazon uygulama protokolünü tamamlamış 1-7 gün arasında doğum yapmış 59 gebe (Grup I), 8-14 gün arasında doğum yapmış 23 gebe (Grup II) saptandı.

Bulgular: Gruplar arasında en sık rastlanan neonatal komplikasyonlar (Respiratuar distress sendromu (RDS), intraventricüler kanama (İVK), nekrotizan enterokolit (NEK), sepsis, hiperbilirubinemi, açısından yapılan istatistiksel analizlerde anlamlı bir fark saptanmadı.

Sonuç: Gruplar arasında en sık rastlanan neonatal komplikasyonlar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık.

Anahtar Kelimeler: Preterm eylem, betametazon

SUMMARY

Objective: In this study we have researched perinatal effects of the duration of the time period between the single dose antenatal steroid application and the labour. By matching the first 7 days data and the data between days 8-14 we intended to achieve whether there was a duration of steroid effect one week later after the steroid administration.

Study Design: We included subjects who attended to our perinatology clinic and gave birth between 28th and 34th weeks of gestational age. The data of the subjects and the babies given birth were retrospectively evaluated. Eighty-two subject who filled the study criteria were included to the study. Fifty-nine pregnant women who completed their betamethasone protocol and gave birth between 1-7 days, formed the group 1. the rest 23 pregnant women who gave birth between days 8-14 formed the group 2.

Results: There was no significant statistical difference between the groups about the most frequently observed neonatal complications.(Respiratory distress syndrome (RDS), intraventricular hemorrhage (IVH), necrotizing enterocolitis (NEC), sepsis, hyperbilirubinemia)

Conclusions: There was no significant statistical difference between the groups about the most frequently observed neonatal complications.

Key words: Preterm labour, betametasone

Yazışma Adresi:

Özgür Akbayır
İstanbul cad. Özmetli Apt.
No: 94/ 2 Bakırköy İst.
E-mail :ozakbayir@yahoo.com
Fax : 0212 542 65 63
GSM : 0532 493 27 87

GİRİŞ

Doğum ağırlığı dikkate alınmaksızın son adet tarihine göre 20 haftadan sonra ve 37 haftadan önce gerçekleşen doğumlar preterm doğum olarak tanımlanmaktadır (1). Obstetrik pratiğinde sık karşılaşılan ve multidisipliner bir yaklaşım gerektiren preterm eylem ve doğum insidansı çeşitli kaynaklara göre değişmekle birlikte yaklaşık olarak %6,1 ile 10,7 arasında bildirilmektedir.

Geçmişte olduğu gibi doğum hekimliğinin bugünkü en önemli sorunlarından biri erken do-

* 7.Uludağ Jinekoloji ve Obstetrik Kış Kongresi'ne (13-16 Ocak 2005) poster olarak başvurusu yapılmıştır.

ğumlardır. Bu durum yeni doğan ölümlerinin %60'ından sorumludur. Mortalite ve morbiditenin %75 'i bu grupta ortaya çıkmaktadır. Erken doğum ölümcül doğumsal anomaliler dışındaki tüm neonatal ölümlerin %75-90'ından doğrudan sorumludur (2).

Preterm bebeklerin yaşama şansı öncelikle doğum ağırlığı ve gestasyonel yaşla yakından ilgilidir. Fetal ve neonatal morbiditenin en önemli sorunlarından biri olan preterm doğumda görülen komplikasyonların başlıca nedeni, organ immatüritesidir. Prematüriteye bağlı gelişen en önemli sorunlar; respiratuar distress sendromu, intraventriküler kanama, nekrotizan enterekolit, sepsis, bronkopulmoner displazi, patent duktus arteriosus ve retrölental fibroplazidir (3).

Son yıllarda perinatolojideki yenilikler preterm eylem insidansını azaltmadığı halde, perinatal ve neonatal morbidite ve survi üzerinde büyük değişikliklere yol açmıştır. İlk kez Liggins ve Howie tarafından yapılan çalışmalarda antenatal dönemde gebeye uygulanan kortikosteroidlerin respiratuar distress sendromunu azaltıcı etkisi gösterildi (4). Bundan sonra yapılan çok sayıda çalışmada kortikosteroid tedavisinin etkisi kanıtlandı ve sadece respiratuar distress sendromunu değil, diğer neonatal komplikasyonlarda da steroid uygulamasına bağlı düşüşler olduğu gösterildi.

Tüm bu gelişmelere karşın, antenatal steroid kullanımı konusunda kuşkuvarın devam etmesi ve kullanımının çok yaygın olmaması üzerine ilk olarak 1994 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan ve 2000 yılında tekrarlanan toplantılarda (NIH Consensus Development Conference) preterm eylemde kullanılan steroidlerin maternal ve fetal etkileri tartışıldı ve ortak karar olarak antenatal steroid uygulamasının prematüriteye bağlı komplikasyonları azalttığı belirtildi (5, 6). Bununla birlikte RDS riskini düşürmek için sadece steroidler değil, tirotopin releasing hormon, surfaktan ve inositol gibi ajanlar da denenmektedir (7, 8).

Hayvan çalışmalarında, özellikle akciğer maturasyonunu artırmada kortikosteroidlerin

yararlı olduğu süre konusunda çelişen sonuçlar elde edilmiştir (9). Steroid etkinliğinin zamanla azalma potansiyeline rağmen gebelik süresi 7 günden fazla devam ettiği durumlarda haftalık doz tekrarının gerekliliği çok açık değildir ve bu konuyla ilişkili olarak yerli ve yabancı literatürde çok sınırlı sayıda çalışma vardır (5, 6). Biz de çalışmamızda hastanemizin verilerini kullanarak antenatal steroid uygulaması ile doğum arasındaki sürenin uzunluğunun perinatal sonuçlara etkisini araştırdık. İlk 7 gün sonuçları ile 8-14 gün sonuçlarını karşılaştırarak steroid etkisinin bir hafta sonra devam edip etmediğini saptamayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Ocak 2002 ile Şubat 2004 yılları arasında Sosyal Sigortalar Kurumu Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi Perinatoloji Kliniğine preterm eylem nedeni ile başvuran 28 ile 34. gebelik haftaları arasında doğum yapmış gebeler alındı. Olgulara ait bilgiler ve doğan bebeklerin antenatal izlem dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Olgular betametazon uygulaması ile doğum arasındaki süreye göre 1-7 gün ve 8-14 gün olarak 2 grupta incelendi.

Çalışma grubuna alınan gebelerde preterm eylem tanısı için, uterus aktivitesinde artış (10 dakikada en az 2 kontraksiyon varlığı), vajinal muayenede servikal değişikliklerin varlığı (4 cm'nin altında servikal dilatasyon veya % 80'nin altında servikal silinme) parametreleri kullanıldı. Doğumdan 24 saat önce membran rüptürü gelişen, diyabet, preeklampsi, bilinen fetal anomalisi ve çoğul gebeliği olan olgular çalışmaya alınmadı. Ayrıca hastanemizde uygulanan antenatal steroid uygulamasını (3 mg'lık Betametazon 12 saat arayla ikişer kez toplam 12 mg olarak intramusküler olarak) tam olarak alamamış gebeler de çalışma dışı bırakıldı.

Olguların yaş, gebelik haftası, başvuru obstetrik ultrasonografisi, doğum sayısı, kullanılan ilaçlar, öz geçmişi, doğum şekli ve doğum öncesi ve sonrası gelişen maternal komplikasyonlar (korioamnionit, postpartum endometrit) her

Tablo 1: Gruplara ait demografik veriler

	Grup I	Grup II	p
Olgu	59	23	
Yaş	26,5 ± 5,3	27,6 ± 4,8	0,406
Gebelik haftası	31,9 ± 1,5	32,3 ± 1,3	0,303
Doğum ağırlığı	1906,8 ± 362,7	1949,6 ± 305,7	0,619
Gebelik sayısı	2,1 ± 1,5	2,5 ± 1,5	0,323
Doğum sayısı	0,6 ± 0,9	1,0 ± 1,1	0,191
Küretaj sayısı	0,1 ± 0,4	0,1 ± 0,2	0,48
Doğuma kadar geçen gün	2,5 ± 1,5	11 ± 2,1	

grup için incelendi. Korioamnionit tanısı maternal ateş, uterin duyarlılık, maternal taşikardi (>120/dakika) ve fetal taşikardi (>160/dakika) durumunda kondu. Doğum sonrası ilk 24 saat gözlemde maternal ateş ve uterin duyarlılığı olanlara da postpartum endometrit tanısı kondu. Olguların hepsi nidilat (60 mg/gün) tokolizi almıştı.

Yeni doğan ve prematüre kliniğinden sağlanan antenatal izlem dosyalarından ise doğum ağırlığı, 1. ve 5. dakika APGAR skoru, cinsiyeti, hastanede veya yenidoğan yoğun bakım ünitesinde kaldıkları gün sayısı ve tedavi süresince gelişen komplikasyonlar değerlendirildi. Komplikasyonlar olarak respiratuar distress sendrom, intraventriküler kanama (evre 3 ve 4), nekrotizan enterekolit, erken neonatal sepsis, ikter, yoğun bakım gereksinimi ve retrolental fibroplazi tanıları alındı. Tüm bu sonuçlar oluşturulan iki grup için ayrı olarak değerlendirildi. Son olarak steroid etkisinin bir haftadan daha uzun süre devam edip etmediği ilk 7 gün sonuçları ile 8-14 gün sonuçları karşılaştırılarak değerlendirildi.

Çalışmanın verileri istatistiksel olarak SPSS programında analiz edildi. Nominal değişkenler için Fisher's exact test veya Chi-Square testleri kullanıldı. Sayısal değişkenler için bağımsız gruplar arasında Student T testi yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya kriterlere uygun 82 gebe alındı. Betametazon uygulama protokolünü tamamlamış 1-7 gün arasında doğum yapmış 59 gebe (Grup I), 8-14 gün arasında doğum yapmış 23 gebe (Grup II) saptandı. Gruplara ait yaş, doğumda gebelik haftası, doğum ağırlığı (gr), gebelik, doğum ve kürtaj sayıları ile steroid sonrası doğum süreleri (gün) Tablo 1'de gösterilmiştir.

Grup I yaş ortalaması 26,5 yıl (yaş aralığı 18 – 39 yıl) iken, grup II yaş ortalaması 27,6 yıl (yaş aralığı 19 – 37 yıl) idi. İki grup arasında yaş ortalaması açısından anlamlı fark yoktu (p=0,406).

Gebelik haftası grup I için ortalama 31,9 hafta (28–33 hafta) iken, grup II'de ise ortalama 32,3 hafta (28–34) idi ve gruplar doğumdaki gebelik haftası açısından benzerdi (p=0,303).

Gruplar arasında doğum ağırlığı açısından istatistiksel olarak fark gözlenmedi (p=0,619). Grup I'de ortalama doğum ağırlığı 1906,8 gr (1250 – 2890 gr), grup II'de ortalama 1949,6 gr (1300 – 2500 gr) idi.

Gruplar arasında gebelik, doğum ve kürtaj sayıları açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Gruplara ait doğum şekli ve cinsiyet dağılımı Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2: Doğum şekli ve cinsiyet dağılımı

		Grup I	Grup II	p
Doğum şekli	Vajinal	34	10	0,364
	Sezaryan	25	13	
Cinsiyet	Kız	20	8	0,940
	Erkek	39	15	

Tablo 3: Neonatal sonuçlar

		Grup I	Grup II	p
RDS	Var	7	2	0,985
	Yok	52	21	
NEK (III-IV)	Var	1	1	0,485
	Yok	58	22	
İVK (III-IV)	Var	1	0	0,720
	Yok	58	23	
Mekanik Vent.	Var	2	0	0,515
	Yok	57	23	
Sepsis	Var	7	2	0,985
	Yok	52	21	
İkter	Var	12	7	0,495
	Yok	47	16	
Yoğun Bakım	Var	7	4	0,765
	Yok	52	19	
Fetal Distress	Var	2	2	0,312
	Yok	57	21	

Tablo 4: APGAR, yatış ve prognoz

	Grup I	Grup II	P
APGAR 1. dk.	6,12 ± 1,5	6,09 ± 1,4	0,933
APGAR 5. dk	8,44 ± 1,1	8,39 ± 1,1	0,864
Yatış Süresi (gün)	7,41 ± 6,4	7,14 ± 4,7	0,856
Eksitus	2	1	0,624
Prognoz			
Taburcu	57	22	

Grup I'de ki gebelerin % 57,6'sı vajinal doğum yaparken % 42,4'üne sezaryen yapıldı. Grup II'de vajinal doğum oranı % 43,4 iken sezaryen % 56,6 idi. Gruplar arasında doğum şekli açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,364).

Gruplar arasında fetal cinsiyet açısından istatistiksel olarak fark saptanmamasına karşın (p=0,940), grupların kendi içinde (grup I % 66,1 - grup II % 65,2) erkek cinsiyet dağılımının fazlalığı dikkat çekiciydi.

Gruplar arasındaki neonatal sonuçlar Tablo 3'de gösterilmiştir.

RDS grup I'de 7 olguda (%11,9), grup II'de ise 2 olguda (% 8,7) saptandı. NEK evre III-IV grup I ve II'de sadece birer olguda saptandı (%1,7 - %4,3). İVK evre III-IV grup I'de 1 olguda (%1,7) izlenirken, grup II'de hiçbir olguda saptanmadı. Mekanik ventilasyon sadece grup I'de 2 olguya (% 3,4) uygulanmış.

Sepsis grup I'de 7 olguda (% 11,9) gelişirken, grup II'de 2 olguda (% 8,7) gelişmişti. İktar grup I'de 12 olguda (% 20,3) saptanırken, grup II'de 7 olguda (% 30,4) saptandı. Grup I'de 7 olguda (% 11,9) yoğun bakım gereksinimi duyulmuşken, bu durum grup II'de 4 olguya (% 17,4) duyulmuş. Fetal distress her iki grupta da ikişer olguda gelişmiş (% 3,4 - % 8,7).

Gruplar arasında tüm bu neonatal sonuçlar açısından yapılan istatistiksel analizlerde anlamlı bir fark saptanmadı.

Her iki grubun APGAR 1. ve 5. dakika sonuçları, hastanede yatış süreleri ve prognozları Tablo 4'de gösterilmiştir.

Gruplar arasında APGAR 1. ve 5. dakika skorları grup I'de ortalama 6,12 + 1,5 ve 8,44 + 1,1 iken grup II'de 6,09 + 1,4 ve 7,14 + 4,7 olarak saptandı. Grup I'de ki olgular hastanede ortalama olarak 7,41 + 6,4 gün yatarken, grup II'de ki olgular 7,14 + 4,7 gün yatmış. Tüm olguların prognozlarına bakacak olursak eksitus grup I'de 2 olguda, grup II'de 1 olguda meydana gelmiş. Gruplardaki diğer bebekler ise sağlıklı olarak taburcu edilmiş. Yine bu parametreler açısından da gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu.

Postpartum endometrit grup I'de 1 olguda, grup II'de hiçbir olguda saptanmadı. Koriyoamniyonit ise sadece grup II'de bir olguda gelişti.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Neonatal ölüm ve morbiditeden büyük ölçüde preterm doğumlar sorumludur. Preterm eylem ve doğuma olan yaklaşımlar ve daha iyi neonatal bakım preterm doğan bebeklerin sağkalım oranlarında artmalara neden olmuştur. Çoğu prematür bebekte yüz güldürücü sonuçlar alınsa da bazıları prematürelige bağlı kısa ve uzun dönem komplikasyonlara, yani RDS, İVK, NEK veya sepsise yenik düşmektedir. Preterm doğumlarda uygulanan antenatal maternal kortikosteroid tedavisi perinatal tıpta etkisi en iyi ortaya konmuş yaşam kurtarıcı tedavilerin başında gelmektedir. Araştırmalar korti-

kosteroidlerin prematür bebeklerde akciğer fonksiyonlarını düzeltebileceği ve böylece binlerce prematür bebeğe yaşam şansı sağlanılabileceğini ortaya koymuştur (10).

Liggins intrauterin yaşamda kortikosteroid verilen kuzuların preterm doğumlarından sonra kontrol grubuna göre daha fazla yaşadıklarını saptanmıştır. Bundan 3 yıl sonra yapılan bir çalışmada preterm doğum yapacağı öngörülen gebelere betametazon uygulandığında prematür bebeklerin, uygulanmayan kontrol grubuna oranla 5 kat daha az neonatal mortaliteye sahip olduğu gösterilmiştir (4, 11).

Liggins ve Howie'nin çalışmasını izleyen bir çok araştırma antenatal kortikosteroid tedavisinin başarılı olduğunu savunmuşsa da aradan geçen uzun yıllara karşın klinisyenler arasında ortak bir karara varılamamış ve fetal akciğer matürasyonu için kullanılan farmakolojik tedaviler obstetrik pratiğinde beklenen yerini bulamamıştır. Bundan dolayı ilki 1994 yılında ve ikincisi 2000 yılında tekrarlanan NİH konsensus panellerinde ortak karar alınarak, 24 – 34 gebelik haftasındaki preterm eylem riski taşıyan tüm gebelere kortikosteroid uygulamasının yararı olduğu kabul edilmiştir (5, 6). 24 – 32 gebelik haftalarında meydana gelen membran rüptürü olgularında antenatal steroid uygulamasının yapılabileceğinin belirtilmesine karşın bu durum halen tartışmalıdır. Doğumdan önce membranlar erken ayrıldığında antenatal kortikosteroidin etkisiz olabileceği, belki de fetüsten salınan endojen kortikosteroidlerin akciğer matüritesi için yeterli olacağı ve böylece iki kortikosteroidin beraberce enfeksiyon riskini artırabileceği vurgulanmıştır (12). Aynı şekilde Diyabetes Mellitusu olan gebelere kortikosteroid uygulaması kan şekeri kontrolünü zorlaştırmakta ve diyabet taramasında da güçlükler neden olmaktadır (13). Burkett ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada antenatal kortikosteroidin etkisinin çoğul gebeliklerde tekil gebeliklere oranla iyi olmadığı vurgulanmıştır (14). Bundan dolayı biz çalışmamıza erken membran rüptürü, diyabetik ve çoğul gebelik olgularını almamayı uygun gördük.

Antenatal kortikosteroid uygulamasının etkisinin 24 saat sonra başlayıp bir hafta kadar devam ettiği bilinmektedir. Bununla birlikte doğumun bir haftayı aştığı durumlarda doz tekrarı yararlı açık değildir. İlk zamanlarda ki yaklaşım, doğumun bir haftayı aştığı durumlarda tekrarlayan kortikosteroid dozlarının yapılması yönünde idi. Fakat bu durumla ilişkili çok sayıda yapılan çalışmalarda haftalık doz tekrarı neonatal mortalite ve morbiditede azalmaya neden olmadığı gibi maternal ve fetal istenmeyen yan etkilere neden olacağı bildirilmiştir. Tekrarlayan dozların fetal büyümeyi yavaşlattığı ve adrenal supresyona sebep olduğu gösterilmiştir (15). Yapılan bir derlemede tekrarlayan dozların doğum ve akciğer ağırlığında azalma ve beyin gelişiminde kısıtlamaya neden olduğu belirtilmiştir. Ayrıca baş çevresinde azalmayla birlikte neonatal ve maternal enfeksiyon risklerinde artmaya neden olduğu vurgulanmıştır (16). 37 bebeği içeren randomize kontrollü çalışmada tekrarlayan dozların akciğer fonksiyonlarında iyileşme yapmadığı gösterilmiştir (17). Haftada bir olmak üzere 3 hafta kortikosteroid verilen ve zamanında doğan fetüslerde beyin ağırlığında %20 azalma, optik sinir, corpus callosumda myelinizasyon inhibisyonu, kan-beyin bariyeri ve retina gelişiminde defektler gözlenmiştir (18).

Antenatal kortikosteroid uygulaması akciğer anatomisinde interstisyel dokuda azalma, geniş alveol oluşumu, kısa süreli ve geçici sürfaktan üretim artışı, akciğerde NO₂ artışı ve buna bağlı pulmoner vasküler dirençte düşme oluşturduğu gösterilmiştir (19). Crowley tarafından yapılan ve 17 çalışmanın değerlendirildiği metaanalizde antenatal kortikosteroid kullanımının neonatal RDS riskini %50 oranında azalttığı saptanmıştır. Aynı çalışmada RDS insidansındaki azalmanın uygulamayı izleyen 7 günden sonra doğan bebeklerde de devam ettiğini göstermiştir (20). Tedavinin yeni uygulamaya başlandığı dönemlerdeki çalışmalarda kortikosteroidlerin sadece 30. ile 34. haftalar arasında etkili olduğu savunulmaktayken 31. haftadan önce doğan fetüslerde de tedavinin etkili olduğu ortaya konmuştur. Antenatal kortikosteroidlerin sadece

RDS değil prematürelliğe bağlı diğer komplikasyonların (NEK, İVK, sepsis, PDA) gelişmesini de engellediği ortaya çıkmıştır (21).

Antenatal kortikosteroidler preterm yenidoğanları İVK riskinden korur (22). İVK riskini doğum sonrası kan basıncını düzenlemesi sayesinde azalttığı düşünülmektedir. Ayrıca randomize olmayan bir çalışmada antenatal kortikosteroidlerin ventrikülomegali ve lökomalazi riskini % 50 azalttığı gösterilmiştir. Yine yapılan son bir çalışmada İVK riskinin erken sepsis ve antenatal steroid tedavisi verilmemesi durumlarında arttığı gösterilmiştir (23). Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde yapılan bir çalışmada kortikosteroid uygulamasını izleyen 4 – 24 saat içinde doğan bebeklerde de İVK riskinin belirgin bir şekilde düştüğü bulunmuştur (24).

Kortikosteroidlerin intrapartum erken dönem etkilerine bakıldığında, neonatal enfeksiyonların daha sık görülmesi ve adrenal süpresyonun gelişmesi tahmin edilmesine rağmen bunları kesin olarak kanıtlayan bilimsel veri yoktur (25). Sadece doz tekrarı durumunda neonatal Cushingoid sendromun gelişebilme riski olduğu bildirilmiştir (26). Lazzarin ve arkadaşları betametazon kullanılan bebeklerde OKT4+ hücrelerinde azalma ve fonksiyonel defisitler bulmuşlardır. Yine ilk 24 saat içinde nonstress test non reaktif olarak gözlenmekte ayrıca fetal kalp hızında, solunumda ve gros hareketlerinde azalma görülmektedir. Bunun santral lokalize glukokortikoid reseptörleri ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Bu geçici değişikliklerin bilinmesi fetal distress nedeniyle erken yapılacak girişimler açısından önemlidir (27, 28).

Antenatal kortikosteroidin uzun dönem etkilerinde ise kortikosteroid uygulanmış bebekler 12 yıllık izlemleri sonucunda nörolojik ve fiziksel gelişim açısından olumsuz bir etkiye rastlanmamıştır. Yirmi yıllık izlemi içeren son bir çalışmada antenatal dönemde tek doz kortikosteroid tedavisi almış bebeklerin 20 yıllık izlemleri sonucunda seksüel ve nörolojik gelişim açısından herhangi bir yan etkiye rastlanmamıştır (29). 14 yaşındaki çocuklarda yapılan bir kohort çalışmasında antenatal kortikosteroid alan-

ların geç çocukluk döneminde akciğer fonksiyonlarının etkilenmediği gösterilmiştir (30).

Yaptığımız bu çalışmada ki amacımız kendi kliniğimizdeki tek doz antenatal kortikosteroid uygulamasını açısından deneyimlerimizi ortaya çıkarmak ve sonuçlarımızı literatürlerle karşılaştırmaktır. Sonuçlarımızın, oluşturduğumuz gruplar arasında karşılaştırılabilir olması için preterm fetüslerin doğumdaki gestasyonel yaş ve ağırlık açısından benzerdi. İki grup arasında neonatal komplikasyonların gelişim insidansı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık. Sonuçlarımıza göre 7 günden sonra doğan bebeklerde neonatal komplikasyonlar açısından, 7 günden önce doğanlara oranla her hangi bir artış saptamadık. RDS grup I'de %11,9, grup II'de ise % 8,7 saptandı. NEK evre III-IV grup I ve II'de sadece birer olguda saptandı (%1,7 - %4,3). İVK evre III-IV grup I'de 1 olguda (%1,7) izlenirken, grup II'de hiçbir olguda saptanmadı. İVK ve NEK gelişen olgularımızın hepsi 1250 gr altındaki bebeklerdi. Mekanik ventilasyon sadece grup I'de 2 olguda (% 3,4) gereksinim duyuldu. Bu olgular ilerlemiş RDS olguları idi.

Antenatal kortikosteroidin erken neonatal komplikasyonları arasında sayılan erken sepsis grup I'de % 11,9 gelişirken, grup II'de % 8,7 gelişti. Bu oran literatürle karşılaştırdığımızda yüksek olduğunu saptadık ve bunun olası nedeni kliniğimizde preterm eylem riski olan gebelerde rektovajinal kültür ve grup B streptokok enfeksiyonu araştırılmaması ve sonuç olarak membran rüptürü öyküsü olmayan gebelerde erken neonatal sepsise en sık neden olan B grubu streptokoklara karşı antibiyotik profilaksisi uygulanmaması olabilir (31).

Yapılan bir çalışmada antepartum deksametazon verilmesi sonucunda preterm bebeklerdeki serum indirek bilirubin düzeyleri yüksek olarak bulunmuş ve kortikosteroidlerin bilirubin metabolizması üzerine olan etkileri hakkında daha ayrıntılı çalışmaların yapılması gerektiği vurgulanmış (32). Buna karşın yapılan diğer bir çalışmada antenatal kortikosteroid uygulanan bebeklerde kontrol grubuna oranla hiperbiliru-

binemi daha düşük saptanmıştır (33). Bizim çalışmamızda fototerepi gerektiren ikter grup I'de % 20,3 saptanırken, grup II'de % 30,4 olarak saptandı. Bebeklerde genel olarak % 6,4 oranında saptanan ikter (34), bizim olgularımızda yüksek olarak saptandı ve bu sonucumuz Nemeth ve arkadaşlarının sonuçları destekler yöndedir.

Bizim sonuçlarımıza benzer şekilde, Vermillion ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada kortikosteroid uygulaması ile doğum arasındaki sürenin perinatal sonuçlara etkisi araştırılmış ve kortikosteroid uygulaması ile doğum arasındaki süreye göre üç grup oluşturulmuş ve sonuç olarak 1-2 ve 3-7 gün gruplarının sonuçları ile 8-14 gün sonuçları arasında fark bulunmamış (31). Bu çalışmada maternal komplikasyonlar açısından koryoamnionit % 2,6 – 4,8 ve endometrit % 4,1 – 5,1 arasında saptanırken bizim olgularımızın sadece birinde koryoamniyonit (%1,2) ve yine bir olguda postpartum endometrit saptandı (%1,2).

Çalışmamızda gruplar arasında fetal cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamasına karşın her iki grup içindeki erkek cinsiyetinin sayısal fazlalığı vardı (grup I % 66,1 - grup II % 65,2). Zeitlin ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada gebelik yaşının artmasıyla birlikte erkek fetal cinsiyet oranının azaldığı bulunmuştur (35). Başka bir çalışmada da preterm eylemde erkek fetal cinsiyet oranının arttığı saptanmıştır (36). Bizim sonuçlarımızda bu çalışmaları desteklemektedir.

KAYNAKLAR

1. Cresy RK, İams JD: Preterm labor and delivery. In Cresy RK, Resnik R(eds) Maternal fetal medicine. Principles and practise . 4th edition. Philadelphia, W.B. Saunders company 1999; 498-531.
2. Rush RW, Keirse MJNC, Howat P, et al: Contribution of preterm delivery to perinatal mortality. Br Med J 1976; 2: 965.
3. Antenatal Fetal Assesment. Devoe LD. Clinics İn Perinatology. W.B. Saunders. 1994
4. Liggins GC Preterm delivery of fetal lambs infused with glucocorticoids. J. Endocrinol . 1969; 45: 515-23.
5. NIH Consensus Conference. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. JAMA 1995; 273: 413-18.
6. Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses. NIH Consensus Statement 2000; 17(2): 1-10
7. Silver R, Vyskocil C, Solomon S. Randomized trial of antenatal dexamethasone in surfactant treated infants delivered before 30 weeks gestation. Obstetrics& Gynecology. 1996; 87: 683-91
8. Ballard R, Ballard P, Creasy R. Respiratory disease in very low birth weight infants after prenatal thyrotropin-releasing hormone and glucocorticoid. Lancet 1992; 339: 510-15.
9. Ikegami M, Polk DH, Jobe AH, Newham J, Sly P, Kohan R, et al. Effect of interval from fetal corticosteroid treatment to delivery on postnatal lung function of preterm lambs. J App Physiol 1996; 80: 591-7.

10. Whitelaw A, Thoresan M. Antenatal steroids and the developing brain. *Arc Dis Child Neonatal Ed* 2000; 83: 154-157.
11. Berks JB, Mulder EH, Visser GH. The effects of maternal betamethasone administration on the fetus. *Br J Obstet Gynecol* 1995; 102: 40-46.
12. Harding JE, Pang J, Knight DB, Liggins GC. Do antenatal corticosteroids help in the setting of preterm rupture of membranes? *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 131-139.
13. Dawes GS, Sera SV, Maulden M. Dexamethason and fetal heart variation. *Br J Obstet Gynecol* 1994; 101: 675-679.
14. Burkett G, Bauer CR, Morrison JC, Curet LB. Effect of prenatal dexamethasone administration on prevention of RDS in twin pregnancies. *J Perinatal* 1986; 6: 304-308.
15. Banks BA, Maconess G, Cnaan A, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids are associated with early severe lung disease in preterm neonates. *J Perinatol* 2002; 22: 101-107.
16. Walfisch A, Hallak M, Mazor M. Multiple courses of antenatal steroids: risks and benefits. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 491-497.
17. McElrath TF, Norwitz Er, Nour N, Robinson JN. Contemporary trends in the management of delivery at 23 weeks' gestation. *Am J Perinatol*. 2002; 19:9-15.
18. Huang WL, Dunlop SA, Harman AM, et al. Effect of exogenous corticosteroids on the developing central nervous system: a review. *Obstet Gynecol Surv*. 1999; 54: 336-42.
19. Jobe AH, Polk D, Ikegami M, et al. Lung responses to ultrasound-guided fetal treatments with corticosteroids in preterm lambs. *J Appl Physiol*. 1993; 75: 2099-105.
20. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000.
21. Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy a meta analysis of the randomized trials, 1972-1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 322-35.
22. Leviton A, Dammann O, Allredd EN, Kuban K, et al. Antenatal corticosteroids and cranial ultrasonographic abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 1007-17.
23. Crane J, Armson A, Brunner M, De LA Ronde S, et al. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Obstet Gynecol Can* 2003; 25: 45-52.
24. Linder N, Haksin O, Levit O, Klinger G, et al. Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight premature infants: a retrospective case-control study. *Pediatrics* 2003; 111: 590-595.
25. Smolders HH, Neuvvel J, Schmand B, Treffers PE. Physical development and medical history of children who were treated antenatally with corticosteroids to prevent RDS. A 10 -12 year follow-up. *Pediatrics* 1990; 86: 65-70.
26. Lee M, Rajagopalan L, Berg GJ, Moshang T. Serum adrenal steroid concentration in premature infants. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 1133-36.
27. Shanony A, Oettiger M. Betamethasone and intrauterine fetal death. *Gynecol Obstet Invest* 1994; 38: 87-89.
28. Mulder EJ, Derks JB, Zonneweld MF. Transient reduction in fetal activity and heart rate variation after maternal betamethasone administration. *Early Hum Dev* 1994; 36: 49-60.
29. Dessens AB, Haas HS, Koppe JG. Twenty-year follow-up antenatal corticosteroid treatment. *Pediatrics* 2000; 105: 77-80.
30. Doyle LW, Ford GW, Rickards AL, Kelly EA, et al. Antenatal corticosteroids and outcome at 14 years of age in children with birth weight less than 1501 grams. *Pediatrics*. 2000;106: E2.
31. Vermillion ST, Soper DE, Newman RB. Is betamethasone effective longer than 7 days after treatment. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 491-93.
32. Nemeth I, Szelecky T, Boda D. Hyperbilirubinemia and urinary beta glucaric excretion in premature infant following antepartum dexamethasone treatment. *J Perinat Med* 1981; 9: 35-39.
33. Gamsu HR, Mullinger BM, Donnai P, Dash JH. Antenatal administration of betamethasone to prevent RDS in preterm infants: report of a UK multicentre trial. *Br J Obstet Gynecol* 1989; 96: 401-410.
34. Domenech E. Macrosomia: neonatal aspects. *Textbook of perinatal medicine*'de. Ed. Kurjak A. London, The parthenon publishing group 1998; 123: 1296-1304.
35. Zeitlin J, Saurel-Cubizolles MJ, De Mouzon J, Rivera L, Ancel PY, Blondel B, Kaminski M. Fetal sex and preterm birth: are males at greater risk? *Hum Reprod*. 2003 ; 18 :655-6.
36. Astolfi P, Zonta LA. Risks of preterm delivery and association with maternal age, birth order, and fetal gender. *Hum Reprod*. 2000;15: 973-5.