



DOI: 10.14744/SEMB.2019.68916

Med Bull Sisli Etfal Hosp 2020;54(4):433-437

Orijinal Araştırma

Antenatal Steroid Tedavisinin Preterm Bebeklerin Laboratuvar Değerleri Üzerine Etkisi*

Gulsum Kadioglu Simsek, H. Gozde Kanmaz Kutman, Fuat Emre Canpolat

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastanesi, Neonatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Antenatal steroid tedavisinin (AST) prematüre morbidite ve mortalitesi üzerine olumlu etkileri bilinmektedir ancak laboratuvar belirteçleri üzerine etkisi hakkında az sayıda çelişkili veriler mevcuttur. Prematüre bebeklerde AST'nin erken dönem laboratuvar değerleri üzerine etkisinin incelenmesi amaçlandı.

Yöntem: Hastanemizde 2008 - 2013 yılları arasında doğan, gebelik süresi ≤ 32 hafta olan, tıbbi kayıtlarına ulaşılabilen bebeklerin dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Antenatal steroid tedavisi, betametazon tek (12 mg) veya iki doz (24 mg) uygulanmış bebekler ve hiç uygulanmadan doğmuş bebekler iki gruba ayrıldı. Gruplar arasında demografik özellikler, erken dönem klinik ve laboratuvar bulguları ve yatış sürecinde ortaya çıkan morbiditeler karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışma dönemi içerisinde doğmuş 603 bebeğin tıbbi kayıtları incelendi. Toplam 515 bebeğin verisi analiz edildi. Antenatal steroid alan grupta ($n=304$), almayanlara göre ($n=211$), preeklampsi ve oligohidramniyoz sıklığı daha fazla, APGAR 5. dakika skorları daha yüksek ve doğum salonunda entübe olma oranı daha düşük saptandı. Yatış sonrası ilk laboratuvar değerlendirmelerine göre AST grubunda beyaz küre (BK) sayılarının düşük ancak trombosit sayılarının ise daha yüksek olduğu belirlendi. İnterlökin-6 (IL-6) ve C reaktif protein (CRP) seviyeleri iki grup arasında benzer bulundu.

Tartışma: Bu retrospektif kohortta AST'nin preterm bebeklerin inflamatuvar belirteçleri üzerine anlamlı etkisi gösterilememiştir.

Anahtar Sözcükler: Antenatal steroid; prematürite; beyaz küre; trombosit; interlökin 6.

Atf için yazım şekli: "Kadioglu Simsek G, Kanmaz Kutman HG, Canpolat FE. The Effects of Antenatal Steroid Treatment on Preterm Infants' Early Laboratory Analysis. Med Bull Sisli Etfal Hosp 2020;54(4):433-437".

Günümüzde yardımcı üreme tekniklerinin yaygınlaşması, bunun sonucunda çoğul gebeliklerin sıklaşması ve anne olma yaşının artması nedeni ile prematüre doğumlar engellenememektedir. Prematüre doğumların devam etmesi ile beraber bebeğin matürasyonunu hızlandıran antenatal steroid tedavisinin önemi giderek artmaktadır. Antenatal steroid tedavisi ile neonatal mortalite, Respiratuvar distres sendromu (RDS), intrakrani-

yal kanama (İKK), nekrotizan enterokolit (NEK), mekanik ventilasyon ihtiyacı ve ilk 48 saatte sepsis oranları azalır. ^[1] Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Birliği (ACOG) ve Türk Neonatoloji Derneği Respiratuvar Distres Sendromu ve Surfaktan Tedavi Rehberi 2018 Güncellemesi antenatal steroid uygulamasını erken doğum tehdidi olan 23¹/7 hafta ile 34⁶/7 hafta arasındaki tüm gebelere önermektedir. ^[2, 3] Buna göre gebelere 12 mg betametazon (Celes-

*YAZININ YAZARDAN GELEN TÜRKÇE ÇEVİRİSİDİR.

Yazışma Adresi: H. Gozde Kanmaz Kutman, MD. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastanesi, Ankara, Turkey

Telefon: +90 505 588 11 89 **E-posta:** gzdekanmaz@yahoo.com

Başvuru Tarihi: 25.12.2018 **Kabul Tarihi:** 25.04.2019 **Online Yayınlanma Tarihi:** 11.12.2020

©Telif hakkı 2020 Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni - Çevrimiçi erişim www.sislietfaltip.org

OPEN ACCESS This is an open access article under the CC BY-NC license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).



tone chronodose ampul®) i.m. 24 saat ara ile iki kez veya 6 mg deksametazon (Dekort ampul®) i.m. 12 saat ara ile dört kez uygulanmaktadır.

Antenatal steroidler günümüzde standart bakımın bir parçası durumuna gelmiştir, kanıtlanmış yararları dışında da farklı fizyolojik veya klinik etkileri araştırmalara konu olmaktadır. Literatürde AST'nin yenidoğanın laboratuvar bulguları üzerine etkisini araştıran çalışmalar daha çok solunumsal morbiditelerin şiddetinin belirlenmesine yönelik sıklıkla kullanılan kan gazı parametreleri ile ilişkilidir.^[4] Eski bir hayvan çalışmasında AST'nin umbilikal kord hemogloblin düzeylerini ve ortalama korpüsküler hemoglobin konsantrasyonunu arttırdığı gösterilmiştir ancak bu konuda henüz yeterli klinik veri yoktur.^[5] Güncel bir çalışmada maternal betametazon tedavisinin preterm kuzuların karaciğerinde CRP RNA'sını arttırdığı gösterilmiştir.^[6] Antenatal steroid tedavisinin preterm bebeklerde interleukin düzeyleri ve lenfosit, lökosit sayıları üzerine yapılmış olan kısıtlı sayılı çalışmalarda ise çelişkili sonuçlar vardır.^[7-10] Göreceli olarak yüksek hasta sayılı bir preterm bebek kohortunda AST'nin hayatın ilk saatlerinde elde edilen hemogram, kan gazı parametreleri, CRP ve IL-6 düzeyleri üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Yöntem

Hastanemizde 2008-2013 yılları arasında doğan, gebelik haftası ≥ 24 ve ≤ 32 olan, dosya bilgilerine ulaşılabilen bebeklerin kayıtları retrospektif olarak incelendi. Major konjenital anomalisi olan, dış merkezden doğum sonrası kabul edilen bebekler ve ilk kan gazında pH'sı < 7.00 olan bebekler çalışmaya dâhil edilmedi. Hastalar AST, betametazon tek (12 mg) veya iki (24 mg) doz uygulanmış bebekler ve hiç uygulanmadan doğmuş bebekler olmak üzere iki gruba ayrıldı. Perinatoloji kliniği ACOG önerilerine uygun olarak preterm eylem tehdidi olan tüm gebelere steroid tedavisi uygulanmaktadır. Acil servise tam açıklıkla başvuran, fetus veya anne hayatını tehdit etmesi nedeni ile gebeliğin acil olarak sonlandırılması gereken durumlarda steroid tedavisi uygulanamamıştır. Ünite politikası olarak tüm preterm bebeklerden yenidoğan yoğun bakıma kabul edilir edilmez damar yolu açılırken hemogram ve kan gazı parametreleri alınmaktadır. Yine ünite politikası olarak erken neonatal sepsisin dışlanması amacı ile postnatal 6. saatte CRP ve IL-6 düzeyleri rutin olarak çalışılmaktadır. Her iki grupta postnatal ilk 6 saat içinde ilk bakılan kan gazı, hemogram, CRP ve IL-6 parametreleri karşılaştırıldı. Sıklıkla izlenen preterm bebek morbiditeleri ve mortalite kayde-

dildi. İntrakraniyal kanama tanısı Papille sınıflandırmasına göre, NEK evlendirilmesi Bell sınıflamasına göre ve BPD tanısı Ulusal Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Enstitüsü (NICHD) kriterlerine göre konuldu. Prematüre Retinopatisi (ROP) tanısı ve evlendirilmesinde ise Uluslararası Sınıflandırma kullanıldı. Çalışma öncesinde Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastanesi Eğitim Planlama Kurulu ve Etik Kurul (No: 50/2019) onayı alındı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin kaydı ve istatistiksel analiz için SPSS 19 (SPSS Inc., Chicago, IL) paket programı kullanıldı. $P < 0.05$ değeri istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında χ^2 ve Fisher exact test kullanıldı. Normal dağılan devamlı değişkenlerin analizi için parametrik testler, anormal dağılım için ise nonparametrik testler kullanıldı. Normal dağılım gösteren tanımlayıcı istatistikler $\text{mean} \pm \text{SD}$ olarak verildi. Anormal dağılım gösteren tanımlayıcı istatistikler median, IQR olarak verildi. Anlamlılık değerlendirilmesinde Kruskal-Wallis analizi ve gerektiğinde ikili karşılaştırmalar için Mann-Whitney U-testleri kullanıldı. Korelasyon analizi için Spearman korelasyon testi kullanıldı.

Bulgular

Dosya kayıtlarında laboratuvar belirteçler ve preterm morbiditeleri eksiksiz olarak bulunan toplam 515 bebeğin verisi analiz edildi. Antenatal steroid alan grupta 304, almayan grupta 211 bebek incelendi. Karakteristik özellikler ve neonatal morbiditelerin sıklığı Tablo 1'de özetlendi (Tablo 1). Antenatal steroid alan grupta, almayanlara göre, preeklampsisi (%25.3-%7, $p < 0.01$) ve oligohidramniyoz (%19-%8, $p < 0.01$) sıklığı anlamlı artmış olarak saptandı. Doğum salonunda entübe olma oranı steroid tedavisi alan grupta anlamlı olarak düşük (%31.2-%46.4, $p = 0.01$) ve 5. dakika APGAR skorları (median 8 ve 7, $p = 0.02$) istatistiksel anlamlı yüksek saptandı (Tablo 1). Laboratuvar değerlendirilmelerine göre antenatal steroid uygulanmış grupta beyaz küre sayısı (14.095 ± 10.309 ve $20.311 \pm 15.815 \text{ mm}^3$, $p = 0.01$) anlamlı düşük iken ve trombosit değerleri istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptandı (205622 ± 82.402 - $185.576 \pm 76126 \text{ mm}^3$, $p = 0.023$) (Tablo 2). Median IL-6 (23.1 ve 23.5 pg/ml $p = 0.92$) ve CRP düzeyleri (0.35 ve 0.37 mg/L, $p = 0.84$) her iki grupta benzer olarak bulundu (Tablo 2). Preeklampsisi ile BK ve IL-6 arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (sırasıyla $r = -0.49$, $p = 0.34$ ve $r = -0.44$, $p = 0.49$). Oligohidramniyoz ile BK ve IL-6 arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($r = 0.32$, $p = 0.56$ ve $r = -0.6$, $p = 0.33$).

Tablo 1. Temel karakteristik özellikler, neonatal morbidite ve mortalitenin karşılaştırılması

	Antenatal steroid var (n=304)	Antenatal steroid yok (n=211)	p
DA, g mean±SD	961±186	946±201	0.31
GH, hafta mean±SD	27.6±1.9	27.1±2.1	0.09
APGAR 5. dk median	8 (2-9)	7 (1-9)	0.02
Cinsiyet, E, n (%)	154 (50.6)	111 (52.6)	0.37
SGA, n (%)	44 (14.4)	26 (12.3)	0.25
Preeklampsi, n (%)	77 (25.3)	15 (7)	<0.01
IUBK, n (%)	37 (12.1)	19 (9)	0.16
Koryoamnionit, n (%)	8 (2.6)	5 (2.3)	0.54
Oligohidroamniyoz, n (%)	58 (19)	17 (8)	<0.01
PPROM, n (%)	57 (18.7)	32 (15.1)	0.17
DS entübasyon, n (%)	95 (31.2)	98 (46.4)	0.01
RDS, n (%)	207 (68)	147 (69.6)	0.38
Şiddetli İKK, n (%)	32 (10.5)	24 (11.3)	0.50
haPDA, n (%)	129 (42.4)	80 (37.9)	0.40
Erken Sepsis, n (%)	79 (25.9)	53 (25.1)	0.32
Evre ≥2 NEK, n (%)	49 (16)	30 (14.2)	0.49
ROP, n (%)	149 (49)	74 (35)	0.36
Mortalite, n (%)	78 (24.3)	101 (47.8)	<0.01

DA: Doğum ağırlığı; GH: Gebelik haftası, SGA: Small for gestational age; IUBK: İntrauterin büyüme kısıtlılığı; PPRM: Prolonged premature rupture of membranes; DS: Doğum salonu; RDS: Respiratuvar Distres Sendromu; İKK: İntrakraniyal kanama; haPDA: Hemodinamik anlamlı PDA; NEK: Nekrotizan Enterokolit; ROP: Prematüre retinopatisi.

Tablo 2. Laboratuvar değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması

	Antenatal steroid uygulaması		p
	Yapılmayan (n=211)	Yapılan (n=304)	
pH, (mean±SD)	7.20±0.11	7.22±0.11	0.47
pCO ₂ , mmHg (mean±SD)	59.7±28.1	54.3±14.7	0.09
HCO ₃ , mmol/L (mean±SD)	22.1±6.2	21.4±3.8	0.39
BE, mmol/L (mean±SD)	-6.7±4.7	-7±6.9	0.37
SpO ₂ , % (mean±SD)	90.6±10	92.3±5	0.19
Hb, g/dL (mean±SD)	15.7±3	16.8±9.9	0.26
Hematokrit, % (mean±SD)	49.9±10	50±8.4	0.95
Trombosit sayısı, /mm ³ (mean±SD)	185576±76126	205622±82402	0.03
Beyaz küre sayısı, /mm ³ (mean±SD)	20311±15815	14095±10309	0.01
CRP, mg/L Median (IQR)	0.35 (0.16-1.21)	0.37 (0.14-1)	0.84
İnterlökin-6, pg/mL Median (IQR)	23.1 (10-138)	23.5 (9-75)	0.92

Tartışma

Antenatal steroidler preterm infantları solunum yolu sorunlarından korumak için yaklaşık 30 yıldır bilinmekte ve kullanılmaktadır. Yayınlanmış çok sayıda randomize kontrollü çalışmada antenatal steroidlerin solunum, sinir sistemi ve gastrointestinal sistem üzerine faydalı etkileri gösterilmiştir.^[1-4] Antenatal steroidlerin çok sayıda organ ve doku üzerine değişik etkileri bulunmaktadır. İmmün sistem antenatal steroidlerin önemli bir hedefidir. İmmün sistem üzerine genel etkisi immünsupresif yönde olmakla beraber farklı immün sistem yanıtları üzerine olumlu veya olumsuz etkileri gösterilmiştir.^[11, 12] Gelişmekte olan fetal immün sisteme egzojen steroid verilmesinin etkileri ayrıntılı olarak bilinmemekte birlikte literatürde oldukça çelişkili ve kısıtlı veriler elde edilmiş klinik araştırmalar ve hayvan deneyleri mevcuttur. Antenatal steroidlerin infantlarda lenfosit sayısında azalmaya, nötrofil ve total lökosit sayısında artışa sebep olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır.^[7, 9, 13] Çalışmamızda bu bulguların aksine total lökosit sayısı steroide maruz kalan grupta azalmış bulunmakla birlikte, lökosit alt gruplarına olan etki teknik olanaksızlar nedeni ile değerlendirilememiştir.

Kumar ve arkadaşlarının^[10] yaptığı bir çalışmada antenatal steroidlerin kord kanında bakılan lökositlerin sitokin üretme kapasitesini değiştirmediği yönünde bulgular elde edilmiştir. Bu bulgulara benzer şekilde bizim hasta grubumuzda da CRP ve IL-6 değerleri üzerine anlamlı etki gösterilememiştir. Bir araştırmada antenatal steroidlerin annede lokositoza ancak lenfosit apopitozunu artırarak lenfopeniye de sebep olduğu da gösterilmiştir.^[14] Çalışmamıza anne hemogram verilerinin sabit alınma zamanı olmadığı için ve bir kısım veri AST öncesi alındığı için anne verileri çalışmaya dâhil edilememiştir. Anne verilerinin uygun şekilde sunulmaması çalışmanın önemli kısıtlamalarından birini oluşturmaktadır.

Literatürdeki en kapsamlı araştırmalardan biri olan 1216 bebeğin dâhil edildiği bir çalışmada 21 pro-inflamatuar sitokin çalışılmış ve steroidlerin hem anti- hem pro-inflamatuar etkileri olduğuna işaret eden verilere ulaşılmıştır.^[15] Bu çalışmanın sonuçlarına göre, ilk hafta CRP ve IL-1β düşük, 21. gün IL-8 yüksek, 28. gün TNF-β yüksek, bulunmuş, IL-6 da fark saptanmamıştır.^[15] Tam kür antenatal steroid almış ve 1500 gramdan düşük doğum ağırlıklı pretermilerin yer aldığı bir çalışmada kord kanında IL-6 seviyeleri çalışmamızdan farklı olarak düşük bulunmuştur, bu etki preterm doğumlar için yararlı olabilir sonucuna

varılmıştır.^[8] Preterm kuzularda im betametazon sonrası 15. saat, 1. gün, 2. gün ve 7. gün IL-6 seviyelerine bakılmış, 15. Saatte bakılan düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuşlardır.^[16] Çalışmamızın retrospektif dizaynı nedeni ile ilk 24 saatte alınan tek bir değer incelendiğinden ve ilerleyen postnatal gün ve saatlerde CRP, IL-6 gibi belirteçler rutin olarak değil ihtiyaç halinde bakıldığından sonraki değerler çalışmaya eklenmemiştir. Bu çalışmada gösterilmiş olan BK düşüklüğünün ne kadar süre devam ettiği ve bu etkinin klinik bulgulara nasıl yansıdığı bu değerlerin belli aralıklar ile kontrolü yapılmadığı için ve çalışma retrospektif olduğu için bilinmemektedir. Ardışık değerlerin olmaması BK küre düşüklüğünün klinik önemini yorumlanmasını güçleştirmektedir.

Intrauterin inflamasyon preterm doğumların majör sebeplerinden biridir, immün aktivasyona ve sitokin üretimine sebep olur.^[13, 14] Çalışmamızda laboratuvar değerlerini etkileyebileceğini öngördüğümüz PPRM, koryoamniot, gibi morbiditelerin sıklığı gruplar arasında benzer saptanmıştır. Yine bu değerleri etkileyebilecek olan hipoksi ve asfiksi gibi durumlar analiz dışı bırakılmıştır. Belli bir zaman aralığında yatmış olan hastaların geriye dönük analizi olması nedeniyle tesadüfi olarak steroid tedavisi alan grupta pre-eklampsi ve oligohidramniyoz sıklığı artmış olarak bulunmuştur. Ancak bu morbiditelerin laboratuvar değerleri üzerine etkisi korelasyon çalışmaları ile incelenmiş ve aralarında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Litetatür bilgilerine göre antenatal steroid uygulaması orta/ağır RDS sıklığını azaltmaktadır^[1-3] ancak çalışmamızda RDS sıklığında ve surfaktan gereksiniminde gruplar arasında fark gösterilememiştir. Bu bulgu çalışmamızın retrospektif dizaynı, veri elde edilme süresinin 5 yıl gibi farklı uygulamaları ve primer bakım veren kişilerin değişmiş olabileceği geniş bir süreyi kapsamış olması nedeniyle olabilir. Geriye dönük bir analiz olduğu için diğer morbiditelerin aksine RDS tanısı ve surfaktan uygulanması kararı için standart kriterler kullanılmamıştır. Ayrıca AST'nin gebelik haftalarına göre RDS üzerine etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, 25-28 gestasyon haftaları arasındaki hastalarda kortikosteroid alan ve almayan grupta RDS farklı bulunmamışken, 29 haftadan büyük doğan hastalarda steroid alan grupta RDS anlamlı olarak düşük saptanmıştır.^[17, 18] Erken gebelik haftalarında steroidlerin RDS üzerine olumlu etkilerinin daha az görülmesi literatürde, fetusların ilaçlara cevaplarının farklılık göstermesi, tip 2 alveolar hücrelerin steroid reseptörlerinin gestasyon haftası ile birlikte artış göstermesi, akciğerin

tübüler yapıda olması ve daha az alveolar yapıya sahip olması nedeni ile steroidlere yetersiz yanıt oluşturması ile açıklanmıştır.^[5, 6] Çalışmamıza dahil edilen bebeklerin ortalama gestasyon haftası <29 hafta olduğu için yukarıdaki hipoteze dayanarak RDS sıklığı etkilenmemiş olabilir. Çalışmanın birincil amacı steroid tedavisinin neonatal morbiditelerin üzerine etkisini araştırmak değildir. Laboratuvar değerlerine olan etkinin araştırılması amaçlandığı için RDS sıklığının eşit olmasının birincil amaç için elde edilen sonuçları kuvvetlendirmiş olduğunu düşünmekteyiz. Antenatal steroid tedavisinin solunumsal morbiditeleri azaltarak mortaliteyi azalttığı düşünülmektedir. Çalışmamızda literatür verileri ile uyumlu olarak antenatal steroid tedavisi mortaliteyi istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaltmıştır.^[3] RDS sıklığında azalma saptanamamakla birlikte steroid tedavisi alan bebeklerin 5. dk APGAR skorlarının yüksek olması ve doğum salonunda entübe olma oranlarının düşük olması daha iyi bir geçiş süreci yaşadıklarını ve bu nedenle mortalitenin daha az gerçekleştiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı retrospektif dizaynıdır. Sonuç olarak çalışmamızda AST'nin inflamatuvar belirteçler üzerine etkisi gösterilememiştir. Preterm immün sistemin perinatal etkenlerle olan ilişkisinin aydınlatılması, yenidoğan bakımında etkileri hayat boyu devam edecek immünojenik iyileşmelere olanak verebilir. Bu konuda prospektif dizayn edilmiş güçlü araştırmalara halen gereksinim vardır.

Açıklamalar

Etik Kurul Onayı: Zekai Tahir Burak Kadın Doğum Eğitim Hastanesi (No: 50/2019).

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Yazarlık Katkıları: Konsept – H.G.K.K.; Tasarım – H.K.K.K., G.K.K.; Denetleme – H.G.K.K., F.E.C.; Materyal – G.K.K.; Veri toplama ve/veya işleme – H.G.K.K., G.K.K.; Analiz ve/veya yorumlama – H.K.K.K., F.E.C.; Kaynak taraması – G.K.K.; Yazan – H.G.K.K., G.K.K.; Kritik revizyon – H.G.K.K., F.E.C.

Kaynaklar

1. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev 2017;3:CD004454.
2. The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Committee Opinion on Antenatal Steroids. Available at: www.acog.org/More-Info/AntenatalCorticosteroids. Accessed Oct 26, 2020.
3. Özkan H, Erdeve Ö, Kutman HGK. Turkish Neonatal Society

- guideline on the management of respiratory distress syndrome and surfactant treatment. *Turk Pediatri Ars* 2018;53:S45–54.
4. Zhang H, Liu J, Liu T, Wang Y, Dai W. Antenatal maternal medication administration in preventing respiratory distress syndrome of premature infants: A network meta-analysis. *Clin Respir J* 2018;12:2480–90.
 5. Truog WE, Kessler DL, Murphy J, Standaert TA, Woodrum DE, Hodson WA. Antenatal glucocorticoid administration: effects on oxygen-hemoglobin affinity and hemoglobin levels in experimental hyaline membrane disease. *Gynecol Obstet Invest* 1983;15:251–7.
 6. Visconti K, Senthamaraikannan P, Kemp MW, Saito M, Kramer BW, Newnham JP, et al. Extremely preterm fetal sheep lung responses to antenatal steroids and inflammation. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:349.e1–349.e10.
 7. Barak M, Cohen A, Herschkowitz S. Total leukocyte and neutrophil count changes associated with antenatal betamethasone administration in premature infants. *Acta Paediatr* 1992;81:760–3.
 8. Caldas JP, Vilela MM, Braghini CA, Mazzola TN, Marba ST. Antenatal maternal corticosteroid administration and markers of oxidative stress and inflammation in umbilical cord blood from very low birth weight preterm newborn infants. *J Pediatr (Rio J)* 2012;88:61–6.
 9. Correa-Rocha R, Pérez A, Lorente R, Ferrando-Martínez S, Leal M, Gurbindo D, et al. Preterm neonates show marked leukopenia and lymphopenia that are associated with increased regulatory T-cell values and diminished IL-7. *Pediatr Res* 2012;71:590–7.
 10. Kumar P, Venners SA, Fu L, Pearson C, Ortiz K, Wang X. Association of antenatal steroid use with cord blood immune biomarkers in preterm births. *Early Hum Dev* 2011;87:559–64.
 11. Agakidis C, Sarafidis K, Tzimouli V, Agakidou E, Taparkou A, Kanakoudi-Tsakalidou F, et al. Antenatal betamethasone does not influence lymphocyte apoptosis in preterm neonates. *Am J Perinatol* 2009;26:485–90.
 12. Kavelaars A, van der Pompe G, Bakker JM, van Hasselt PM, Cats B, Visser GH, et al. Altered immune function in human newborns after prenatal administration of betamethasone: enhanced natural killer cell activity and decreased T cell proliferation in cord blood. *Pediatr Res* 1999;45:306–12.
 13. Fuenfer MM, Herson VC, Raye JR, Woronick CL, Eisenfeld L, Ingardia CJ, et al. The effect of betamethasone on neonatal neutrophil chemotaxis. *Pediatr Res* 1987;22:150–3.
 14. Romejko-Wolniewicz E, Oleszczuk L, Zaręba-Szczudlik J, Czajkowski K. Dosage regimen of antenatal steroids prior to preterm delivery and effects on maternal and neonatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26:237–41.
 15. Faden M, Holm M, Allred E, Fichorova R, Dammann O, Leviton A; ELGAN Study Investigators. Antenatal glucocorticoids and neonatal inflammation-associated proteins. *Cytokine* 2016;88:199–208.
 16. Kramer BW, Ikegami M, Moss TJ, Nitsos I, Newnham JP, Jobe AH. Antenatal betamethasone changes cord blood monocyte responses to endotoxin in preterm lambs. *Pediatr Res* 2004;55:764–8.
 17. Melville JM, Moss TJ. The immune consequences of preterm birth. *Front Neurosci* 2013;7:79.
 18. Ballard PL, Ballard RA. Cytoplasmic receptor for glucocorticoids in lung of the human fetus and neonate. *J Clin Invest* 1974;53:477–86.