

## Antenatal kortikosteroid uygulamalarının fetal ve neonatal etkileri

S. Ümit Sarıcı<sup>1</sup>, Şule Ünal<sup>2</sup>, Murat Yurdakök<sup>3</sup>

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi <sup>1</sup>Pediyatri Uzmanı, <sup>2</sup>Pediyatri Araştırma Görevlisi, <sup>3</sup>Pediyatri Profesörü

**SUMMARY:** Sarıcı SÜ, Ünal Ş, Yurdakök M. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Antenatal corticosteroid treatment and its fetal-neonatal effects. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2002; 45: 275-283.

Although antenatal corticosteroids have been used in clinical practice for approximately 30 years to increase fetal lung maturation and decrease to a minimum neonatal morbidity and mortality by preventing the development of respiratory distress syndrome in preterm infants, there is still much controversy about the type of corticosteroid preparation to use, and the dose, frequency and time of administration before delivery. We review and discuss in this article current opinions and developments about the ideal preparation of and optimum time of administration, dose and frequency of antenatal glucocorticoid treatment protocols and their short- and long-term fetal-neonatal adverse effects and complications. It was concluded that a single course of antenatal glucocorticoid treatment significantly reduces respiratory distress syndrome, intraventricular hemorrhage and periventricular leukomalacia; its effect persists beyond seven days after administration; and it can be used safely without any adverse effects in the presence of risk of preterm delivery or when elective preterm delivery is needed between the 24th to 34th gestational weeks. Although antenatal glucocorticoid treatment with weekly (multiple) courses does not have any significant demonstrated maternal or fetal-neonatal adverse effects, it should be considered that it may have potential adverse effects on the central nervous system and neuromotor development. It does not have additional benefits or advantages over single-course antenatal glucocorticoid treatment with respect to fetal lung maturation or neonatal morbidity parameters, and it should not be routinely used except for special indications.

**Key words:** antenatal glucocorticoid, antenatal corticosteroid, fetal lung maturation, premature, newborn.

**ÖZET:** Antenatal kortikosteroidler erken doğum riski olan gebelerde fetal akciğer matürasyonunu arttırmak ve prematür eylem sonucunda doğan bebekleri respiratuvar distres sendromundan koruyarak fetal ve neonatal morbidite ve mortaliteyi en aza indirmek amacıyla yaklaşık 30 yıldır kullanıyor olmasına rağmen doğum öncesi uygulama zamanı, tercih edilecek kortikosteroid formu, dozu ve sıklığı gibi konularda tartışmalar hala sürmektedir. Bu yazıda antenatal glukokortikoid tedavisinde preparat seçimi, uygulama zamanı, dozu ve sıklığı dahil üzere uygulanan protokoller ile kısa ve uzun dönemdeki fetal-neonatal yan etki ve komplikasyonları konusundaki son gelişmeler ve görüşler değerlendirilerek tartışılmıştır. Antenatal dönemde uygulanan tek kür kortikosteroidin fetal akciğer matürasyonunu arttırarak prematüre doğan bebeklerde respiratuvar distres sendromu, intraventriküler hemoraji ve periventriküler lökomalazi sıklığını belirgin biçimde azalttığı, etkisinin uygulamadan sonra yedi günün ötesinde de devam edebileceği ve 24. ile 34. gebelik haftaları arasında erken doğum tehdidinin var olduğu veya elektif prematür doğumun gerekli olduğu durumlarda olumsuz yan etkileri olmadan güvenle kullanılabileceği sonucu ortaya çıkmaktadır. Haftalık tekrarlayan (multi kür) antenatal glukokortikoid uygulamasının çok belirgin ve gösterilmiş maternal ve fetal-neonatal istenmeyen yan etkileri olmasa da santral sinir sistemi ve nöromotor gelişimi, hipotalomo-pitüiter-adrenal aks ve fonksiyonları olumsuz etkileyebilecek potansiyel yan etkilerinin olabileceği, tek kür uygulamaya göre fetal akciğer matürasyonu ve neonatal morbidite parametreleri açısından ek katkısı ve üstünlüğünün olmadığı dikkate alınmalı ve multi kür uygulamalara çok özel endikasyonlar dışında rutin olarak başvurulmamalıdır.

**Anahtar kelimeler:** antenatal glukokortikoid, antenatal kortikosteroid, fetal akciğer matürasyonu, prematüre, yenidoğan.

Glukokortikoidler perinatal ve neonatal tıp uygulamalarında profilaksi ve tedavi amacıyla iki temel alanda kullanılır. Antenatal dönemde glukokortikoid uygulaması ile erken doğum riski olan gebelerde fetal akciğer matürasyonunu arttırmak ve prematür eylem sonucunda doğan bebekleri respiratuvar distres sendromundan (RDS) koruyarak fetal ve neonatal morbidite ve mortaliteyi en aza indirmek amaçlanır. Glukokortikoidler neonatal dönemde ise en sık bronkopulmoner displazi (BPD) profilaksi ve tedavisi için kullanılır<sup>1</sup>.

Liggins ve Howie'nin<sup>2</sup> 1972 yılında gebelik yaşları 24-36 hafta arasında olan 268 gebeye doğum öncesi dönemde 24 saat arayla iki kez intramusküler olarak 12 mg betametazon uygulayıp prematüre doğan bebeklerde RDS sıklığının belirgin bir biçimde azaldığını göstermelerinden bu yana antenatal kortikosteroid tedavisi yaygın olarak uygulanmasına rağmen doğum öncesi uygulama zamanı, tercih edilecek kortikosteroid formu, dozu ve sıklığı gibi konularda tartışmalar hâlâ sürmektedir. Bu yazıda antenatal glukokortikoid tedavisinde preparat seçimi, uygulama zamanı, dozu ve sıklığı dahil olmak üzere uygulanan protokoller ve kısa ve uzun dönemdeki fetal-neonatal yan etki ve komplikasyonları konusundaki son gelişmeler ve görüşler değerlendirilerek tartışılacaktır.

### **Bir kür antenatal glukokortikoid uygulaması nedir?**

Fetal akciğer matürasyonu için en çok kullanılan kortikosteroid preparatı betametazondur. Daha az kullanılan diğer bir ilaç ise deksametazondur. İntramusküler olarak 24 saat arayla iki kez 12 mg dozunda uygulanan betametazon veya altı saat arayla dört kez 6 mg dozunda uygulanan deksametazon "bir kür antenatal glukokortikoid tedavi protokolünü" oluşturur. Moleküler yapı olarak birbirine çok benzeyen betametazon ve deksametazon arasındaki tek fark steroid molekülünün 16. pozisyonundaki metil grubunun yerleşimidir<sup>3</sup>. Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) her iki preparatın prematür doğum eylemi öncesinde fetal akciğer matürasyonu için kullanılabileceğini bildirmiştir<sup>4</sup>. Bununla birlikte betametazon ve deksametazon gebe farelere aynı dozda (0.1 mg/kg) uygulandığında zamanında doğan yavrulardan betametazon uygulananların bellek fonksiyonlarında artış, deksametazon

uygulananlarda ise azalma saptanmıştır<sup>5</sup>. Bu yüzden betametazonun immatür beyin dokusunun gelişimi için daha güvenli ve nöroprotektif olması açısından deksametazona tercih edilmesi gerektiği vurgulanmıştır<sup>3</sup>.

### **Endikasyonlar ve uygulama zamanı**

Maternal antenatal glukokortikoid tedavisi, 24. ile 34. gebelik haftaları arasında prematür doğum tehdidi, antepartum hemoraji, erken membran rüptürü varlığında ve elektif prematür doğumun gerekli olduğu durumlarda uygulanır. Korioamnionit, tüberküloz ve porfiri varlığında antenatal kortikosteroid uygulaması kontrendikedir<sup>6</sup>. Öte yandan prematür doğum sonrası plasentaları da incelenen 1260 prematüre bebeğin yer aldığı bir çalışmada antenatal steroidlerin histolojik korioamnionit varlığında bile neonatal sepsis sıklığını arttırmadan mortalite ile RDS, intraventriküler hemoraji (İVH) ve periventriküler lökomalazi (PVL) sıklığını belirgin bir biçimde azaltarak güvenle kullanılabileceği gösterilmiştir<sup>7</sup>. Antenatal steroid kullanımının erken membran rüptürü olan gebelerde maternal veya fetal-neonatal enfeksiyon riskini arttırmadığı da iyi bilinmektedir<sup>8</sup>. Antenatal bir kür betametazon tedavisi uygulanmış ve erken membran rüptürü sonrası doğmuş 24-32 haftalık 362 prematüre bebekte antenatal steroid tedavisinin perinatal enfeksiyöz morbiditeyi (erken neonatal sepsis, korioamnionit, endometrit) ve neonatal mortaliteyi arttırmadığı gibi RDS ve evre III - IV İVH sıklığını anlamlı olarak azalttığı gösterilmiş ve antenatal glukokortikoid tedavisinin erken membran rüptürlü prematür eylem vakalarında güvenle kullanılabileceği vurgulanmıştır<sup>9</sup>.

Antenatal glukokortikoid tedavisinin etkinliğinin en fazla tedaviden sonraki 24 saat ile yedi gün arasındaki dönemde olduğu konu ile ilgili ilk çalışmalarda ve yakın zamana kadar yapılan çoğu çalışmaları içeren derleme yazılarda belirtilmiştir<sup>2,4,6,10</sup>. Ancak McNamara ve Bottoms<sup>11</sup> antenatal steroid uygulamasının üzerinden yedi gün geçtiğinde bile RDS sıklığının artmadığını göstermişlerdir. Vermillion ve arkadaşları<sup>12</sup> ise antenatal bir kür betametazon tedavisinden sonra yedi gün içinde doğan prematüre bebeklerle 8-14. günlerde doğanlar arasında RDS, evre III ve IV İVH ve perinatal enfeksiyon sıklığı açısından fark bulunmadığını bildirmişlerdir. Bu son bilgiler

antenatal glukokortikoid tedavisinin fetal akciğer matürasyonunu hızlandırıcı etkisinin tedaviden yedi gün sonrasında da devam ettiğini desteklemektedir.

#### Fetal akciğer matürasyonuna etkileri

Kortikosteroidlerin fetal akciğere olan etkilerini  $\beta$ -adrenerjik reseptörler aracılığı ile cAMP üretimini artırarak yaptığına inanılmaktadır<sup>13</sup>. Antenatal steroid uygulaması fetal surfaktan proteinlerinin üretimini artırır, fosfatidilkolin aktivitesini artırarak fosfolipid sentezini hızlandırır<sup>14,15</sup>. Kortikosteroidler fetal akciğerde alveolizasyonu hızlandırır da toplam alveol sayısında azalmaya neden olur<sup>16</sup>. Hücre matürasyonu ve farklılaşmasını stimüle edebilir ve DNA sentezini inhibe ederek interstisyel doku içeriğinde değişikliklere neden olabilir<sup>15</sup>. Bu nedenle kortikosteroidler yalnız surfaktan üretimini arttırmaz, aynı zamanda akciğerlerin yapısal matürasyonunda da hızlanmaya neden olur<sup>17</sup>.

Antenatal glukokortikoid tedavisinin 25-34. gebelik haftaları arasında uygulandığı 20 prematüre bebekte yaşamın ilk 36 saatinde fonksiyonel rezidüel kapasite ve pasif respiratuvar komplansta artış sağladığı gösterilmiş ve steroidlerin RDS sıklığını azaltıcı etkisinin bu mekanizmalara bağlı olduğu ileri sürülmüştür<sup>18</sup>. Antenatal deksametazon uygulanan köpek yavruları ile yapılan hayvan deneylerinde yaşamın birinci gününde akciğerlerdeki endotelial nitrik oksit sentaz protein ekspresyonunun arttığı ve respiratuvar fonksiyonlardaki düzelenin bu etkiye bağlı olduğu öne sürülmüştür<sup>19</sup>. Antenatal glukokortikoid kullanımına bağlı fetal akciğerde olduğu gözlenen bir başka etki antioksidan enzimlerin stimülasyonu ve antioksidan aktivitede artıştır<sup>14,15</sup>. Gebe farelere prenatal deksametazon verilmesi fetal surfaktan üretimini arttırmaya paralel olarak antioksidan enzimlerin yapımını da artırır<sup>20</sup>.

Kortikosteroidlerin en güçlü anti-enflamatuvar ilaçlardan birisi olduğu, antenatal uygulandığında fetal akciğerde proenflamatuvar sitokinlerin düzeylerini azalttığı ve bazı hayvan modellerinde uzun dönemde akciğer gelişimini negatif olarak etkiledikleri bilinmelerine rağmen postnatal dönemde yenidoğan bebek akciğerindeki enflamasyon ve fibrozisi önleyici yönde bir etkisi gösterilememiştir. Gerçekten de

yakın zamanda gerçekleştirilmiş ve vücut ağırlıkları 1500 gr'ın altındaki 1454 prematüre bebeği içeren retrospektif ve çok merkezli bir çalışmada antenatal glukokortikoid uygulaması ile respiratuvar morbidite ve kronik akciğer hastalığı sıklığının azalması arasında pozitif bir ilişki gösterilememiştir<sup>21</sup>. Bir diğer çalışmada da antenatal kortikosteroid tedavisinin kronik akciğer hastalığı gelişen prematüre bebeklerde kuvvetli bir profibrotik büyüme faktörü olan "transforming growth factor  $\beta$ 1" in (TGF- $\beta$ 1) bronkoalveolar lavaj sıvısında zaten yüksek olan konsantrasyonunu etkilemediği gösterilmiştir<sup>22</sup>.

Doğuma yakın dönemde anneye uygulanan glukokortikoidlerin fetal akciğer matürasyonunu artırıcı etkileri, prematüre doğan bebeklerde RDS sıklığını 1972-1994 arası dönemde yaklaşık %50 oranında azaltmış<sup>23</sup> ve Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH), 1994 yılından itibaren 34 gebelik haftasının altında prematür doğum riskinin bulunduğu durumlarda antenatal kortikosteroidlerin rutin olarak kullanılması önerisinde bulunmuştur<sup>4</sup>.

#### Diğer etkileri

Antenatal glukokortikoid tedavisinin olumlu etkilerinden birisi de yenidoğan bebeklerde patent duktus arteriozusun (PDA) kapanmasını sağlayıcı etkisidir<sup>24</sup>. PDA, prematüre bebeklerde bronkopulmoner displazi (BPD) ve İVH sıklığını arttırdığı için büyük önem taşır ve glukokortikoidlerin duktus arteriozus kasının matürasyonunu arttırarak etki ettiğine inanılmaktadır.

Antenatal glukokortikoid uygulamasının İVH ve PVL sıklığını azaltıcı etkisinin kortikosteroidlerin periventriküler germinal matrikste vasküler bütünlüğü arttırmasından kaynaklandığı<sup>25</sup> ve bu etkinin prematüre bebeklerin mortalite ve morbiditelerinin önemli oranda azalmasına katkıda bulunduğu bildirilmiştir<sup>4,10,24</sup>. Antenatal betametazon uygulanmış koyun fetuslarında vazokonstrüktif etkiye bağlı olarak serebral kan akımının %25-30 oranında azaldığı ve bu mekanizmanın fetusu İVH'den koruduğu gösterilmiştir<sup>26</sup>. Antenatal betametazon ve deksametazon uygulamasının kistik PVL gelişimi ile ilişkisinin incelendiği 883 canlı ve prematüre doğumu içeren çok merkezli bir çalışmada betametazon uygulanan 361 bebekte kistik PVL sıklığının anlamlı olarak azaldığı, ancak deksametazon ile böyle bir

etkinin görülemediği bildirilmiştir<sup>27</sup>. Retrospektif olarak gerçekleştirilen ve vücut ağırlıkları 1750 gr'ın altında olan 1161 prematüre bebeğin incelendiği bir başka çalışmada antenatal glukokortikoid uygulamasının izole PVL'yi %58, İVH ile birlikte PVL'yi %56 oranında azalttığı gösterilmiştir<sup>28</sup>. Antenatal glukokortikoidlerin yenidoğan bebeği PVL ve İVH'den koruyucu etkisi, hücre farklılaşması hızını arttırmalarına, serebral dolaşımdaki endotelial hücrelerin matürasyonunu hızlandırmalarına, nöronal zedelenmeyi azaltan antioksidan enzim aktivitesini arttırmalarına veya sistemik enflamatuvar cevabın şiddetini ve etkilerini azaltmalarına bağlı olabilir. Antenatal glukokortikoidlerin benzer mekanizmalarla nekrotizan enterokolit (NEK) sıklığını azalttığı da bildirilmiştir<sup>29</sup>.

Prenatal dönemde uygulanan glukokortikoidlerin fetal, dolayısıyla neonatal vücut ağırlığını etkilediğini bildiren çalışmalar vardır. Antenatal deksametazon uygulaması sonrasında 24-26, 27-29, 30-32 ve 33-34 gebelik haftalarında doğan bebeklerin hepsinde steroid uygulanmayan kontrol grubuna göre doğum ağırlıklarının anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır<sup>30</sup>. Steroidlerin serum leptin düzeyini arttırdığına, bunun da kilo alımını azalttığına inanılmaktadır<sup>31</sup>. Antenatal glukokortikoid kullanımına bağlı olarak yenidoğan bebeklerde bazal kortizol<sup>32</sup> ve katekolamin<sup>13</sup> düzeylerinde azalmalar gösterilmiş olmasına rağmen tek kür antenatal kortikosteroid uygulamasının sürrenal yetmezliğe neden olduğunu gösteren bir çalışma yoktur.

Antenatal dönemde kortikosteroid tedavisi almış yenidoğan bebeklerde NK hücre aktivitesinde artış ve T hücre proliferasyonunda azalma gibi immün fonksiyonlarda değişiklikler de gözlenmiştir<sup>33</sup>.

Kortikosteroidlerin hipertansif yan etkilere neden olabileceği bilindiği için antenatal glukokortikoid tedavisi uygulanan bebeklerin kan basınçlarının neonatal dönem ve sonrasındaki seyri araştırma konusu olmuştur. Demarini ve arkadaşları<sup>34</sup> vücut ağırlıkları 500-1500 gr arasında olan prematüre bebeklerde, antenatal glukokortikoid tedavisi uygulanmış olanlarda yaşamın ilk 24 saatinde ortalama kan basınçlarının daha yüksek seyrettiğini, buna

bağlı olarak bu bebeklerde daha az vazopresör ve hacim genişletici ajan kullanma ihtiyacı ortaya çıktığını ve bu etkinin bebekleri İVH'den koruduğunu bildirmişlerdir. Çok düşük doğum ağırlıklı (<1500 gr) bebeklerde prospektif olarak yapılan başka bir çalışmada ise antenatal kortikosteroid uygulamasının yaşamın ilk 72 saatinde kan basınçlarında anlamlı değişikliğe yol açmadığı gösterilmiştir<sup>35</sup>. Antenatal glukokortikoid tedavisi uygulanmış ve doğum ağırlıkları 1500 gr'ın altında olan çocuklar 14 yaşında değerlendirildiğinde kan basınçlarının hipertansif sınırlar içinde olmasa da antenatal kortikosteroid tedavisi almamış kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüştür<sup>36</sup>.

Kortikosteroidlerin potansiyel yan etkileri ve fetusun en hızlı büyüme ve gelişme döneminde uygulandıkları göz önüne alındığında antenatal glukokortikoid uygulanan vakaların uzun süreli izlemleri de merak konusu olmuştur. Hayvan modellerinde antenatal tek kür betametazon uygulamasının myelinizasyonu azaltmadığı gösterilmiştir<sup>37</sup>. İnsanlarda 6-12 yaşlarına kadar yapılan izlemlerde antenatal tek kür glukokortikoid tedavisinin fiziksel büyümeyi, okul performansı ve kognitif fonksiyonları olumsuz etkilemediği, motor veya kognitif defisite neden olmadığı gösterilmiştir<sup>38-40</sup>. Daha uzun süreli (20-22 yıl) ve ayrıntılı izlemde de antenatal tek kür betametazonun genel sağlık ile büyüme üzerine ve pubertal, cinsel, reproduktif ve nöropsikiyatrik gelişmeye olumsuz etki etmediği ortaya konmuştur<sup>41</sup>. Bu nedenle antenatal glukokortikoidlerin nöromotor gelişimi olumsuz yönde etkilemediğine inanılmaktadır.

Antenatal glukokortikoid tedavisinin belki de en fazla doğum hekimlerini ilgilendiren diğer iki özelliği de fetal biyofizik profile (skorlamaya) etkisi ve bu uygulamanın çoğul gebeliklerdeki etkinliğinin derecesidir. Prematür doğum riski olan 28-34 gebelik haftasındaki 84 fetus, antenatal betametazon uygulamasından 24 ve 48 saat sonra değerlendirildiğinde fetal solunum ve "non-stress" test başta olmak üzere biyofizik profil skorlarının önemli derecede azaldığı, ancak Apgar skoru, gebelik haftası, morbidite ve mortalite oranları gibi postnatal parametreler açısından fark görülmediği bildirilmiştir<sup>42</sup>. Antenatal steroidlerin fetus üzerindeki bu etkisinin bilinmesi fetal durumun değerlendirilmesi sırasında yanlış pozitif sonuçlara varılmasını ve hatalı kararlar

verilmesini önleyecektir. Son olarak antenatal kortikosteroid uygulamasının çoğul gebeliklerde RDS'nin şiddetini ve sıklığını azaltmadaki etkinliği tek fetuslu gebeliklerdeki kadar fazla değildir. Bunun özellikle çoğul gebeliklerde annede oluşan plazma hacminin genişlemesine sekonder gelişen serum ilaç düzeyindeki yetersizliğe bağlı olduğu belirtilmiştir<sup>43</sup>.

#### **Haftalık tekrarlayan (multi kür) antenatal glukokortikoid uygulaması**

Prematüre doğum tehlikesinin bulunduğu gebeliklerde RDS'nin sıklığını ve şiddetini azaltmak amacıyla antenatal kortikosteroid tedavisinin uygulandığı ilk çalışmalarda ilaç etkisinin geçici (yedi günden az) olduğuna inanılması ve prematüre doğum tehlikesinin devam ettiği veya ilk tedaviden sonra yeniden ortaya çıktığı durumlarda tekrarlayan tedavilere ihtiyaç duyulması, antenatal kortikosteroidlerin doğum gerçekleşene kadar haftada bir kullanılmasına ve böylece çok sayıda (multi kür) tedavilerin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Tek kür antenatal glukokortikoid uygulamasının kısa ve orta-uzun dönemde olumsuz etkilerinin olmadığı gösterilmesi<sup>38-41</sup>, tek kür tedavinin çoğul gebeliklerde yetersiz kalması<sup>43</sup> ve multi kür antenatal kortikosteroid uygulaması ile surfaktan üretiminden sorumlu olan enzimin tekrar tekrar indüklenebilmesinin mümkün olması<sup>44</sup>, multi kür uygulamanın hızla yaygınlaşmasına neden olmuştur. Öte yandan bazı hayvan çalışmalarında multi kür antenatal kortikosteroidlerin akciğer gelişimi ve organizasyonuna, serebral myelinizasyon, hipotalamo-pitüiter-adrenal aks ve retinal gelişime olumsuz etkileri gösterilse de insanlarda multi kür antenatal glukokortikoid uygulamasının etkinlik ve güvenilirliğini randomize, prospektif ve kontrollü olarak araştıran çok fazla çalışma yoktur. Bu makalenin bundan sonraki bölümünde multi kür antenatal glukokortikoid uygulaması ile ilgili yapılmış çalışmalar gözden geçirilerek bu tedavinin avantaj ve dezavantajları tartışılacaktır.

Hayvan modellerinde multi kür antenatal glukokortikoid uygulamasının akson myelinizasyonunda azalma ve gecikme, beyin, beyin sapı ve serebellum ağırlıklarında belirgin azalmaya neden olduğu gösterilmiştir<sup>37</sup>. Kortikosteroidlerin beyin gelişimine etki eden mekanizmalarından en önemlisi büyüme faktörlerini inhibe etmesi ve apoptozisi

kolaylaştırmasıdır<sup>45</sup>. İnsanda beyin ağırlığını ölçerek gerçekleştirilen tek çalışmada tek kür veya multi kür antenatal kortikosteroid uygulamasının prematüre doğmuş ve eksitus olmuş 110 bebekte nekropsisi sonrası ölçülen beyin ağırlıklarına etki etmediği gösterilmiştir<sup>46</sup>. Ancak çok yakın zamanda manyetik rezonans görüntüleme yöntemi kullanılarak beyin korteks kıvrımları, beyin hacmi ve yüzey alanının dolaylı olarak hesaplandığı başka bir çalışmada multi kür antenatal betametazon uygulanmış ve zamanında doğmuş 10 bebekte, antenatal glukokortikoid uygulanmamış altı bebekten oluşan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında beyin hacminde farklılık saptanmadığı, ancak korteks kıvrımlanma indeksi ile beyin yüzey alanında azalmalar olduğu ve bu bulguların beyin matürasyonunda gecikmeyi düşündürdüğü bildirilmiştir<sup>47</sup>.

Multi kür antenatal glukokortikoid tedavisinin deneysel olarak hayvanlarda gösterilen başka bir komplikasyonu, fetal hipotalamo-pitüiter-adrenal aks fonksiyonlarını bozmasıdır. Burada etkili olan mekanizmanın endojen kortizol sentezinde azalma ve sentetik glukokortikoidlerin fetal beyine girmesi olduğu ileri sürülmüştür<sup>48</sup>. McKenna ve arkadaşları<sup>49</sup> en az iki hafta olmak üzere multi kür antenatal glukokortikoid tedavisi almış 18 gebe kadında hem bazal hem de kortikotropin stimülasyon testi sonrası kortizol düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük bulunduğunu ve maternal sekonder adrenal yetmezlik oluşabileceğini bildirmişlerdir. Multi kür antenatal glukokortikoid uygulamasının fetal ve neonatal kortizol düzeylerine olan etkileri hakkında farklı görüşler vardır. Thorp ve arkadaşları<sup>50</sup> ile Terrone ve arkadaşları<sup>51</sup> yenidoğan bebekte adrenal süpresyon görülmediğini, buna karşılık Bradley ve arkadaşları<sup>52</sup> ise multi kür antenatal steroidler ile yenidoğan bebekte adrenal süpresyon ve Cushingoid sendrom oluşabileceğini bildirmişlerdir. Banks ve arkadaşları<sup>53</sup> ise multi kür antenatal steroidlerin adrenal fonksiyonda süpresyona ve neonatal mortalitede artışa yol açtığını ve tek kür antenatal steroid uygulamasına göre adrenal süpresyonun süresinin daha uzun olduğunu bildirmişlerdir. Tüm bu bilgilerin ışığında uzun süreli antenatal glukokortikoid uygulamasının neonatal adrenal süpresyon yapma potansiyelinin olduğu göz önüne alınmalıdır.

Antenatal glukokortikoidlerin fetus ve yenidoğanda neden olduğu komplikasyonlardan birisi de geçici hipertrofik kardiyomyopati. Yunis ve arkadaşları<sup>54</sup> annelerinde diyabet ve ilaç alımı ve ailelerinde benzer hastalık öyküsü olmayan, kendilerinde de hipertansiyon bulunmayan üç yenidoğan bebekte daha sonraki izlemlerinde kendiliğinden düzelen hipertrofik kardiyomyopati bildirmişlerdir.

Uzun süreli kortikosteroid kullanımında görülen büyüme geriliği gözönüne alınarak multi kür antenatal glukokortikoid uygulamasının fetal büyüme ve neonatal vücut ağırlığına etkisini araştıran çalışmalar incelendiğinde de farklı sonuçların varlığı dikkat çekmektedir. İki farklı prospektif ve çok merkezli çalışmada, tekrarlayan betametazon tedavilerinden sonra yenidoğan bebeklerin doğum ağırlığında belirgin azalma bildirilmiştir<sup>53,55</sup>. Sadece doğum ağırlığının değil, maternal ve neonatal başka birçok parametrenin de incelendiği tek kür ve multi kür betametazon tedavilerinin karşılaştırıldığı randomize ve kontrollü çalışmalarda<sup>56-58</sup> gruplar arasında fetal büyüme ve/veya doğum ağırlığı açısından farklılık saptanmadığı gibi, benzer bir başka çalışmada<sup>50</sup> tam tersine betametazon tedavisinin sıklığı arttıkça doğum ağırlığının da arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmaların sonuçları multi kür antenatal glukokortikoid tedavisinin doğum ağırlığını önemli derecede etkilemediğini düşündürmektedir.

Ateş, korioamnionit ve endometrit gibi maternal parametreleri değerlendiren iki prospektif çalışmada multi kür ile tek kür antenatal glukokortikoid uygulamaları arasında farklı sonuçlar bildirilmiştir. Thorp ve arkadaşları<sup>50</sup> toplam 353 gebe kadının dahil edildiği ve %21.3'ünün üç veya daha fazla haftalık betametazon tedavisi almış olduğu çalışmada, multi kür uygulamanın ve betametazon kür sayısının antenatal maternal ateş veya korioamnionit sıklığı ile bir ilişkisinin olmadığını bildirmişlerdir. Vermillion ve arkadaşları<sup>59</sup> ise 267'sine tek kür, 186'sına ise multi kür betametazon uygulanan 453 vakalık bir çalışmada multi kür betametazon uygulamasının tek küre göre korioamnionite yaklaşık 10 kat ve endometrite 3.6 kat daha fazla neden olduğunu göstermişlerdir. Ancak multi kür betametazon uygulaması ile maternal morbidite arasındaki ilişkiyi göstermek için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Multi kür betametazon tedavisi ile neonatal morbidite ve mortalite ilişkisini araştıran tüm çalışmalarda RDS sıklığının en az tek kür uygulama ile olduğu kadar azaltıldığı gösterilmiştir<sup>50,56-60</sup>. Hatta multi kür antenatal glukokortikoid uygulamasının, doğum son dozdan sonra yedi gün içinde olduğu takdirde tek kür steroid uygulanıp yedi günden sonra doğurtulan veya steroid uygulanmayan vakalara göre fonksiyonel rezidüel kapasite ve akciğer kompliansında daha fazla artış ve düzelleme sağladığı bildirilmiştir<sup>44</sup>. Tek kür ve multi kür betametazon uygulamaları, neonatal ölüm, erken sepsis, İVH, NEK, prematüre retinopatisi, BPD ve PDA gibi çeşitli neonatal mortalite ve morbidite parametreleri açısından karşılaştırıldığında genellikle anlamlı farklılıklar olmadığı ve multi kür uygulamanın en az tek kür uygulama kadar iyi tolere edildiğini göstermektedir<sup>50,56-60</sup>. Sadece Jazayeri ve arkadaşları<sup>61</sup> retrospektif çalışmalarında üç kürden daha sık uygulanan tekrarlayan betametazon tedavilerinde kombine neonatal morbiditenin çok belirgin olarak (%29'a karşılık %50) arttığını bildirmişlerdir.

Multi kür antenatal betametazon tedavisinin nöromotor gelişime olan etkisi değerlendirildiğinde; Esplin ve arkadaşları<sup>62</sup>, doğum ağırlıkları 1500 gr'ın altındaki prematüre bebeklerde multi kür uygulamanın psikomotor gelişimde gecikmeye neden olduğunu bildirirlerken, Hasbargen ve arkadaşları<sup>63</sup> antenatal dönemde beş veya daha fazla (multi) kür betametazon uygulanan 28 bebekte hem doğumda hem de dört yaşında yapılan incelemelerde antropometrik ölçümler ve nöromotor gelişim açısından kontrol grubuna göre farklılık saptanmadığını bildirmişlerdir. Multi kür antenatal kortikosteroid uygulamasının uzun dönemdeki psikomotor ve nörodevelopmental etkileri hakkında daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç duyulmakla beraber, fetal gelişimin devam ettiği süreçte sık ve tekrarlayan haftalık kortikosteroid uygulamalarının santral sinir sisteminin gelişimine potansiyel olumsuz etkilerinin olabileceği<sup>64</sup> göz önüne alınmalıdır.

Sonuç olarak antenatal dönemde uygulanan tek kür antenatal kortikosteroidin fetal akciğer matürasyonunu arttırarak prematüre doğan bebeklerde RDS, İVH ve PVL sıklığını belirgin biçimde azalttığı<sup>4,7,9,23-29</sup>, etkisinin uygulamadan sonra yedi günün ötesinde de devam

edebileceği<sup>11,12</sup> ve 24. ile 34. gebelik haftaları arasında erken doğum tehdidinin var olduğu veya elektif prematür doğumun gerekli olduğu durumlarda kısa ve uzun dönemde olumsuz yan etkileri olmadan güvenle kullanılabilmesi<sup>4,10,36,38-41</sup> sonucu ortaya çıkmaktadır. Haftalık tekrarlayan (multi kür) antenatal glukokortikoid uygulamasının çok belirgin ve gösterilmiş maternal ve fetal-neonatal istenmeyen yan etkileri olmasa da santral sinir sistemi ve nöromotor gelişimi<sup>62,64</sup>, hipotalomopitüiter-adrenal aks ve fonksiyonları<sup>52,53</sup> olumsuz etkileyebilecek potansiyel yan etkilerinin olabileceği, tek kür uygulamaya göre fetal akciğer matürasyonu ve neonatal morbidite parametreleri açısından ek katkısı ve üstünlüğünün olmadığı<sup>56,60,65</sup> dikkate alınmalı ve multi kür uygulamalara çok özel endikasyonlar dışında rutin olarak başvurulmamalıdır. Multi kür uygulamaların etkinliği konusunda kuşku olmasa da güvenilirliğine yönelik prospektif, kontrollü ve randomize çalışmaların gerçekleştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

#### KAYNAKLAR

- Magny JF. Perinatal corticosteroid therapy: modalities, efficacy, consequences. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2001; 30 Suppl 1: 34-46.
- Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972; 50: 515-525.
- Whitelaw A, Thoresen M. Antenatal steroids and the developing brain. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 83: F154-F157.
- National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Effects of corticosteroid for fetal maturation on perinatal outcomes, February 28-March 2, 1994. *JAMA* 1995; 273: 413-417.
- Rayburn WF, Christensen HD, Gonzales CL. A placebo-controlled comparison between betamethasone and dexamethasone for fetal maturation: differences in neurobehavioural development of mice offspring. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 850-851.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Antenatal corticosteroids to prevent respiratory distress syndrome. [www.rcog.org.uk/guidelines/corticosteroids.html](http://www.rcog.org.uk/guidelines/corticosteroids.html).
- Elimian A, Verma U, Beneck D, Cipriano R, Visintainer P, Tejani N. Histologic chorioamnionitis, antenatal steroids, and perinatal outcomes. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 333-336.
- Robinette B. Antenatal steroid therapy: indications, risks, and benefits. [www.medmail.org/resources/medmail-pubs/steroids.html](http://www.medmail.org/resources/medmail-pubs/steroids.html)
- Vermillion ST, Soper DE, Bland ML, Newman RB. Effectiveness of antenatal corticosteroid administration after preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 925-929.
- Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm delivery (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*. Oxford: Update Software, 1999; issue 3 and later issues.
- McNamara M, Bottoms S. The incidence of respiratory distress syndrome does not increase when preterm delivery occurs greater than 7 days after steroid administration. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1998; 38: 977-979.
- Vermillion ST, Soper DE, Newman RB. Is betamethasone effective longer than 7 days after treatment? *Obstet Gynecol* 2001; 97: 491-493.
- Kallio J, Karlsson R, Toppari J, Helminen T, Scheinin M, Kero P. Antenatal dexamethasone treatment decreases plasma catecholamine levels in preterm infants. *Pediatr Res* 1998; 43: 801-807.
- Vyas J, Kotecha S. Effects of antenatal and postnatal corticosteroids on the preterm lung. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; 77: F147-F150.
- Bolt RJ, van Weissenbruch MM, Lafeber HN, Delemarre-van de Waal HA. Glucocorticoids and lung development in the fetus and preterm infant. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32: 76-91.
- Beck JC, Mitzner W, Johnson JW, et al. Betamethasone and the rhesus fetus: effect on lung morphometry and connective tissue. *Pediatr Res* 1981; 15: 235-240.
- Ballard PL, Ballard RA. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal corticosteroids. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 254-262.
- McEvoy C, Bowling S, Williamson K, Stewart M, Durand M. Functional residual capacity and passive compliance measurements after antenatal steroid therapy in preterm infants. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31: 425-430.
- Lin CH, Tsai ML, Chou SJ, Yeh TF. Effect of antenatal dexamethasone on the expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of postnatal pups. *Semin Perinatol* 2001; 25: 94-99.
- Frank L, Lewis PL, Sosenko IRS. Dexamethasone stimulation of fetal rat lung antioxidant enzyme activity in parallel with surfactant stimulation. *Pediatrics* 1985; 75: 569-574.
- Van Marter LJ, Allred EN, Leviton A, Pagano M, Parad R, Moore M. Antenatal glucocorticoid treatment does not reduce chronic lung disease among surviving preterm infants. *J Pediatr* 2001; 138: 198-204.
- Kotecha S, Wangoo A, Silverman M, Shaw RJ. Increase in transforming growth factor-beta<sub>1</sub> concentration in bronchoalveolar lavage fluid obtained from infants with chronic lung disease of prematurity. *J Pediatr* 1996; 128: 464-469.
- Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 322-335.
- Morales WJ, Angel JL, O'Brien WF, Knuppel RA. Use of ampicillin and corticosteroids in premature rupture of membranes: a randomized study. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 721-726.

25. Leviton A, Kuban KC, Pagano M, Allred EN, Van Marter L. Antenatal corticosteroids appear to reduce the risk of postnatal germinal matrix hemorrhage in intubated low birth weight newborns. *Pediatrics* 1993; 91: 1083-1088.
26. Schwab M, Roedel M, Anwar MA, et al. Effects of betamethasone administration to the fetal sheep in late gestation on fetal cerebral blood flow. *J Physiol* 2000; 528: 619-632.
27. Baud O, Foix-L'Hélias L, Kaminski M, et al. Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants. *N Engl J Med* 1999; 341: 1190-1196.
28. Canterino JC, Verma U, Visintainer PF, Elimian A, Klein SA, Tejani N. Antenatal steroids and neonatal periventricular leukomalacia. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 135-139.
29. Bauer CR, Morrison JC, Poole WK, et al. A decreased incidence of necrotizing enterocolitis after prenatal glucocorticoid therapy. *Pediatrics* 1984; 73: 682-688.
30. Bloom SL, Sheffield JS, McIntire DD, Leveno KJ. Antenatal dexamethasone and decreased birth weight. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 485-490.
31. Shekhawat PS, Garland JS, Alex C, Sasidharan P, Mick G, McCormick KL. Cord blood and postnatal serum leptin and its relationship to steroid use and growth in sick preterm infants. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 1571-1576.
32. Karlsson R, Kallio J, Toppari J, Scheinin M, Kero P. Antenatal and early dexamethasone treatment decreases cortisol secretion in preterm infants. *Horm Res* 2000; 53: 170-176.
33. Kavelaars A, van der Pompe G, Bakker JM, 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: 306-312.
34. Demarini S, Dollberg S, Hoath SB, Ho M, Donovan EF. Effects of antenatal corticosteroids on blood pressure in very low birth weight infants during the first 24 hours of life. *J Perinatol* 1999; 19: 419-425.
35. LeFlore JL, Engle WD, Rosenfeld CR. Determinants of blood pressure in very low birth weight neonates: lack of effect of antenatal steroids. *Early Hum Dev* 2000; 59: 37-50.
36. Doyle LW, Ford GW, Davis NM, Callanan C. Antenatal corticosteroid therapy and blood pressure at 14 years of age in preterm children. *Clin Sci* 2000; 98: 137-142.
37. Huang WL, Beazley LD, Quinlivan JA, Evans SF, Newnham JP, Dunlop SA. Effect of corticosteroids on brain growth in fetal sheep. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 213-218.
38. Smolders-de-Haas H, Neuvel J, Schmand B, Treffers P, Koppe J, Hoeks J. Physical development and medical history of children who were treated antenatally with corticosteroids to prevent respiratory distress syndrome: a 10-12 year follow-up. *Pediatrics* 1990; 86: 65-70.
39. McArthur B, Howie M, Dezoete J, Elkins J. School progress and cognitive development of 6-year old children whose mothers were treated antenatally with betamethasone. *Pediatrics* 1982; 70: 99-105.
40. Collaborative Group on Antenatal Steroid Therapy. Effects of antenatal dexamethasone administration in the infant: long term follow-up. *J Pediatr* 1984; 104: 259-267.
41. Dessens AB, Haas HS, Koppe JG. Twenty-year follow-up of antenatal corticosteroid treatment. *Pediatrics* 2000; 105: e 77.
42. Kelly MK, Schneider EP, Petrikovsky BM, Lesser ML. Effect of antenatal steroid administration on the fetal biophysical profile. *J Clin Ultrasound* 2000; 28: 224-226.
43. Enkin R. *Guide to Effective Care in Pregnancy and Childbirth* (2nd ed). Oxford: Oxford University Press, 1995.
44. McEvoy C, Bowling S, Williamson K, Collins J, Tolaymat L, Maher J. Timing of antenatal corticosteroids and neonatal pulmonary mechanics. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 895-899.
45. Riva M, Fumagalli F, Racagni G. Opposite regulation of basic fibroblast growth factor and nerve growth factor gene expression in rat cortical astrocytes following dexamethasone administration. *J Neurochem* 1995; 64: 2526-2533.
46. Murphy DJ. Effect of antenatal corticosteroids on postmortem brain weight of preterm babies. *Early Hum Dev* 2001; 63: 113-122.
47. Modi N, Lewis H, Al-Naqeeb N, Ajayi-Obe M, Dore CJ, Rutherford M. The effects of repeated antenatal glucocorticoid therapy on the developing brain. *Pediatr Res* 2001; 50: 581-585.
48. McCabe L, Marash D, Li A, Matthews SG. Repeated antenatal glucocorticoid treatment decreases hypothalamic corticotropin releasing hormone mRNA but not corticosteroid receptor mRNA expression in the fetal guinea-pig brain. *J Neuroendocrinol* 2001; 13: 425-431.
49. McKenna DS, Wittber GM, Nagaraja HN, Samuels P. The effects of repeat doses of antenatal corticosteroids on maternal adrenal function. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 669-673.
50. Thorp JA, Jones AM, Hunt C, Clark R. The effect of multidose antenatal betamethasone on maternal and infant outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 196-202.
51. Terrone DA, Smith LG, Wolf EJ, Uzbay LA, Sun S, Miller RC. Neonatal effects and serum cortisol levels after multiple courses of maternal corticosteroids. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 819-823.
52. Bradley BS, Kumar SP, Mehta PN, Ezhuthachan SG. Neonatal cushingoid syndrome resulting from serial courses of antenatal betamethasone. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 869-872.
53. Banks BA, Cnaan A, Morgan MA, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids and outcome of premature neonates. North American Thyrotropin-Releasing Hormone Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 709-717.
54. Yunis KA, Bitar FF, Hayek P, Mrouch SM, Mikati M. Transient hypertrophic cardiomyopathy in the newborn following multiple doses of antenatal corticosteroids. *Am J Perinatol* 1999; 16: 17-21.



55. French NP, Hagan R, Evans SF, Godfrey M, Newnham JP. Repeated antenatal corticosteroids: size at birth and subsequent development. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 114-121.
56. Guinn DA, Atkinson MW, Sullivan L, et al. Single vs weekly courses of antenatal corticosteroids for women at risk of preterm delivery. A randomised controlled trial. *JAMA* 2001; 286: 1581-1587.
57. Pratt L, Waschbusch L, Ladd W, Gangnon R, Hendricks SK. Multiple vs. single betamethasone therapy: neonatal and maternal effects. *J Reprod Med* 1999; 44: 257-264.
58. Elimian A, Verma U, Visintainer P, Tejani N. Effectiveness of multidose antenatal steroids. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 34-36.
59. Vermillion ST, Soper DE, Newman RB. Neonatal sepsis and death after multiple courses of antenatal betamethasone therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 810-814.
60. Smith LM, Qureshi N, Chao CR. Effects of single and multiple courses of antenatal glucocorticoids in preterm newborns less than 30 weeks' gestation. *J Matern Fetal Med* 2000; 9: 131-135.
61. Jazayeri A, Gavrilu D, Sincich T. Repeated antenatal corticosteroid treatments. Do they reduce neonatal morbidity? *J Reprod Med* 2001; 46: 788-790.
62. Esplin M, Fausett M, Smith S. Multiple courses of antenatal steroids are associated with a delay in long-term psychomotor development in children with birth weights  $\leq 1500$  grams. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 524.
63. Hasbargen U, Reber D, Versmold H, Schulze A. Growth and development of children to 4 years of age after repeated antenatal steroid administration. *Eur J Pediatr* 2001; 160: 552-555.
64. Kay HH, Bird IM, Coe CL, Dudley DJ. Antenatal steroid treatment and adverse fetal effects: what is the evidence? *J Soc Gynecol Investig* 2000; 7: 269-278.
65. Walfisch A, Hallak M, Mazor M. Multiple courses of antenatal steroids: risks and benefits. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 491-497.