

Antenatal kortikosteroidlerin neonatal mortalite ve morbidite üzerine etkileri

Didem Armanğil¹, Şule Yiğit², Gülsevin Tekinalp², Tekin Durukan³

Murat Yurdakök², Ayşe Korkmaz⁴

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Uzmanı, ²Pediyatri Profesörü, ³Kadın Hastalıkları ve Doğum Profesörü, ⁴Pediyatri Doçenti

SUMMARY: Armanğil D, Yiğit Ş, Tekinalp G, Durukan T, Yurdakök M, Korkmaz A. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). The effect of antenatal corticosteroids on neonatal mortality and morbidity. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2007; 50: 79-90.

In this retrospective study, our aim was to compare the complication rates and outcome in neonates who are or were not administered antenatal betamethasone and to evaluate the effects of whether to use single or multiple courses of therapy. 843 premature infants with gestational age ranging from 22 to 34 weeks between January 1995 and January 2005 were evaluated in our study. One hundred and seventeen (25.6%) 458 (54.3%) infants administered antenatal betamethasone and infants who did not receive betamethasone therapy developed RDS, and the difference between groups was statistically significant ($p<0.01$). The use of antenatal corticosteroid decreased the necessity of mechanical ventilation ($p<0.001$) and the need for surfactant therapy ($p<0.05$). Steroids are found to be effective in reducing RDS at 29 weeks and later ($p<0.05$) and relatively ineffective under 28 weeks. Sepsis was observed in 48 (10.5%) infants whose mothers received antenatal corticosteroid therapy and in 67 (17.4%) infants whose mothers did not receive antenatal corticosteroid therapy, and the difference was statistically significant ($p<0.01$). When single course and multiple course betamethasone treatment modality was compared, it was shown that repeated use of betamethasone is associated with a significant decrease in RDS, need of surfactant, necessity of mechanical ventilation ($p<0.05$) and in necrotizing enterocolitis ($p<0.01$). On the other hand, it is also associated with high rates of maternal infection ($p<0.05$). It should be kept in mind that antenatal glucocorticoid treatment with weekly courses may have adverse effects on the central nervous system and neuromotor development and should thus not be routinely used.

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

ÖZET: Bu retrospektif çalışmada amacımız; antenatal betametazon uygulanan ve uygulanmayan yenidoğan bebekler arasındaki farklılıkları araştırmak, ayrıca tek kür kortikosteroid tedavisi ile haftalık tekrarlayan (çoklu kür) antenatal kortikosteroid uygulamasını neonatal morbidite parametreleri açısından karşılaştırmaktı. Ocak 1995 ile Ocak 2005 arasında hastanemizde 22 ile 34. gebelik haftaları arasında doğan toplam 843 bebek çalışmaya alındı. Bunlardan 458'ine(%54.3) antenatal betametazon uygulanmıştı. RDS antenatal kortikosteroid tedavisi alan bebeklerin 117'sinde (%25.6), almayanların 133'ünde (%34.5) gelişti ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0.01$). Steroid uygulanan bebeklerde surfaktan ihtiyacında ($p<0.05$) ve mekanik ventilasyon kullanımında azalma olduğu görüldü ($p<0.001$). Yirmidokuz ve üzerindeki gebelik haftalarında steroidin RDS'yi önlemesi açısından etkin olduğu, 28 hafta altında bu etkinin belirgin olmadığı saptandı ($p<0.05$). Antenatal kortikosteroid tedavisi alan 48 (%10.5) bebekte, almayan grupta ise 67 (%17.4) bebekte sepsis gelişti ve aralarında istatistiksel olarak fark bulundu ($p<0.01$). Tek kür steroid tedavisi, haftalık tekrarlayan (çoklu kür) steroid uygulamalarıyla karşılaştırıldığında; çoklu kür

antenatal steroid tedavisinin RDS insidansında, surfaktan ihtiyacında, mekanik ventilasyon kullanımında ($p<0.05$) ve NEK insidansında ($p<0.01$) anlamlı azalmaya neden olduğu; ancak anne enfeksiyonlarının tek kür tedaviye kıyasla çoklu kür tedavi ile arttığı tesbit edildi ($p<0.05$). Haftalık tekrarlayan steroid uygulamasının maternal ve neonatal yan etkileri saptanmamış olsa da çoklu kür uygulamanın santral sinir sistemi ve nöromotor gelişimi olumsuz etkileyebilecek potansiyel yan etkilerinin olabileceği dikkate alınarak uygulamaya rutin olarak başvurulmaması gerektiği, prematür eylem riski olan gebeliklerde tek kür antenatal steroid uygulamasının yaygınlaştırılması gerektiği düşünüldü.

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

Son adet tarihine göre doğum ağırlığı dikkate alınmaksızın 37. gebelik haftasından önce sonlanan tüm gebeliklere prematüre doğum denilmektedir¹. Prematüre bebekler tüm yenidoğanların %10'unu oluşturmakla birlikte neonatal mortalite ve morbiditenin %80'i bu grupta görülmektedir. Antenatal dönemde kortikosteroidlerin kullanımı respiratuvar distres sendromu (RDS) riskini azaltmakla birlikte 1500 gr'ın altındaki yenidoğanlarda RDS insidansı halen %30 civarındadır. Özellikle RDS için en yüksek risk taşıyan 28 haftanın altındaki bebeklerde kortikosteroidlerin etkisinin az olduğu öne sürülmüş, prematüre doğum riskinin çok yüksek olduğu çoğul gebeliklerde antenatal kortikosteroid kullanımının yararı gösterilememiştir². Fetal ve neonatal mortalite ve morbiditenin başlıca nedenlerinden biri olan prematüriteye bağlı hastalıklar; RDS, intraventriküler kanama (İVK), periventriküler lökomalazi (PVL), nekrotizan enterokolit (NEK), sepsis, bronkopulmoner displazi (BPD), patent duktus arteriyozus (PDA), serebral palsy, mental retardasyon ve prematürel retinopatisidir (ROP)³.

Bu hastalıklara bağlı ortaya çıkan uzun dönem morbidite ekonomik ve etik açıdan da toplumu etkilemektedir. İlk kez Liggins ve Howie 1972'de yaptıkları klinik çalışma ile 34. haftadan küçük gebeliği olan prematüre eylemdeki gebelere betametazon uygulayarak yenidoğanlarda RDS'den ölüm oranlarının azaldığını gözlemlemişlerdir⁴. Bunu izleyen yirmi yıl boyunca yapılan çalışmalar sonucunda, 1995'de glukokortikoidlerin rutin olarak fetal tedavide kullanılması kabul edilmiştir⁵. İnsanları içine alan birçok çalışmada erken doğum riski olan annelere steroid verildiği zaman akciğerlerin anatomik, biyokimyasal ve fizyolojik matürasyonunun hızlandığı düşünülmüştür⁶. Glukokortikoidlerin RDS insidansını azaltmanın

yanında prematüritenin diğer komplikasyonları arasında olan, İVK, PVL, ROP, NEK, PDA ve BPD insidansını da azalttıkları gösterilmiştir^{7,8}. Glukokortikoidler arasında betametazon ve deksametazon antenatal tedavi için tercih edilen hormonlardır. Bunlar benzer biyolojik aktiviteye sahip olup kolayca plasentayı geçerler ve bu esnada diğer kortikosteroidlere (hidrokortizon ve prednizolon) göre daha az miktarda yıkılırlar. Maternal steroidde fetusun en iyi cevabı 28-34. haftalar arasında olmaktadır⁹. Glukokortikoidlerin neonatal enfeksiyon riskinde artma ve adrenal süpresyon gibi potansiyel yan etkileri olmakla birlikte, yeterli gelişmiş fetuslarda bu yan etkilerin klinik olarak ortaya çıktığı gözlenmemiştir¹⁰. Antenatal dönemde glukokortikoid uygulanan çocukların uzun süreli izlemi sonucunda fiziksel ve psikomotor gelişme üzerinde olumsuz etkilerine rastlanmamıştır¹¹. Bütün bu gelişmelere rağmen antenatal steroid kullanımı için halen şüpheler bulunmaktadır. Kuzey Amerika kıtasında prematüre eylemlerin %20'sinde, İngiltere'de ise %12'sinde antenatal steroid verilmektedir¹². Doğum hekimleri arasındaki yaklaşım farklılıkları üzerine 1994 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan toplantıda (NIH Consensus Development Conference) prematüre eylemde kullanılan steroidlerin maternal ve fetal etkileri tartışılmış ve ortak bir karar alınarak antenatal kortikosteroid uygulamasının prematüriteliğe bağlı olarak gelişen komplikasyonları azalttığı belirtilmiştir⁵.

Bu çalışmada hastanemizde prematüre eylem riski olan gebeliklerde uygulanan antenatal steroidlerin prematür bebekler üzerine olan etkileri araştırılmış, betametazon uygulanan ve uygulanmayan prematüre yenidoğan bebekler arasındaki farklılıklar ortaya konulmuş ve literatür ile kıyaslanmıştır.

Materyal ve Metot

Bu çalışma 1995 Ocak ayı ile 2005 Ocak ayları arasında Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde 34. gebelik haftası ve öncesinde doğan 843 prematüre bebeğin hastane dosyaları incelenerek retrospektif olarak yürütüldü. Çalışmaya konjenital anomalisi olanlarla TORCH grubu enfeksiyon tanısı konulan vakalar alınmadı. Annenin yaşı, hastalıkları (enfeksiyon, diyabet, kronik hipertansiyon, preeklampsi), MgSO₄ kullanımı, erken membran rüptürü (EMR) varlığı, çoğul gebelik varlığı, antenatal kortikosteroid kullanımı, kortikosteroid kür sayısı ve steroidin doğumdan ne kadar önce verildiği ile ilgili bilgiler dosyalardan elde edildi. Doğan bebeklerin gebelik şekli, doğum şekli, gebelik haftası, cinsiyeti, doğum ağırlığı, beşinci dakika Apgar skorları, tanıları, uygulanan surfaktan dozu, pozitif basınçlı ventilasyon ihtiyacı ve süresi kaydedildi. Nörolojik anormal bulgular dosyalardaki bilgilerden öğrenilmeye çalışıldı.

Çalışmaya alınan 843 hastanın 458'ine antenatal betametazon tedavisinin verildiği, tek kür betametazon tedavisi için 12 mg betametazonun 24 saat ara ile iki kez intramusküler olarak uygulandığı öğrenildi. Bunlardan 150 hastanın tek kür, 308 hastanın çoklu kür antenatal steroid tedavisi aldığı belirlendi. Bu iki grup da kendi aralarında karşılaştırıldı.

Annede enfeksiyon varlığı; dört saat ara ile vücut sıcaklığının iki kez 38°C'den yüksek olması, uterus duyarlılığı ve kötü kokulu akıntının olması veya kan, idrar ve yara kültüründe üreme olması ile belirlendi¹³. RDS tanısı; yaşamın ilk saati içinde ortaya çıkıp en az 24 saat devam eden solunum sıkıntısı, sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) dahil mekanik ventilasyon desteği gerekmesi ve tipik akciğer radyolojik bulguları ile kondu. BPD tanısı, postnatal 28. günde oksijen bağımlılığı olması veya solunum desteği gerekmesi ile kondu¹⁴. NEK tanısı, klinik bulgular ve Bell kriterlerine göre ayakta abdomen grafisinde intestinal distansiyon ve/veya şüpheli ileus görüntüsü (evre I), pnömatosis intestinalis veya portal vende gaz (evre IIa/IIb), asit veya pnömoperitonium (evre IIIa/IIIb) varlığı ile belirlendi¹⁵. İVK ve PVL tanısı, kranial ultrasonografi bulgularına dayanılarak konuldu. ROP, fundoskopik muayene ile vaskularizasyonun tamamlanmadığı iskemik retina bölgesinde anormal damar oluşumlarının yol açtığı değişiklikler saptanarak belirlendi.

PDA tanısı, ekokardiografik çalışma ile belirlenip indometazin veya cerrahi kapatma ile tedavi edilen vakalarda tanımlandı. Sepsis tanısı, kan kültüründe üreme olup, klinik ve laboratuvar bulguları da olan hastalara konuldu. Bunun dışında pnömoni, üriner enfeksiyon veya omfalit gibi lokal enfeksiyonlar ayrıca değerlendirildi. Nörolojik prognoz belirlenirken hastalar taburculuk sonrası yenidoğan polikliniğinde neonatolog, pediatrik nörolog ve çocuk gelişim uzmanı tarafından belirli zaman aralıklarıyla incelenmişti. Bu incelemede hastalara nörolojik muayene yapılarak Denver gelişimsel tarama testi ile kişisel sosyal, ince motor, dil ve kaba motor alanlarında değerlendirmeler yapıldı¹⁶. Nörolojik anormal bulgu düzeltilmiş yaşına göre beklenen motor gelişimin olmaması, Denver testinde gerilik olması, dipleji, spastisite veya cerebral palsi olması durumunda tanımlandı.

Bulgular ortalama±standart sapma, sayı ve yüzde olarak verildi. Önce verilerin normal dağılım gösterip göstermedikleri incelendi, normal dağılıma uymayan verilerin analizinde parametrik olmayan yöntemler, ortalamaların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve Student t-testi, niteliksel değişkenlerin karşılaştırılmasında khi-kare testi kullanıldı. Risk faktörlerinin belirlenmesinde lojistik regresyon analizi kullanıldı. İki değişken arasındaki ilişkinin belirlenmesinde "point-biserial" korelasyon analizi kullanıldı. P değerlerinin 0.05'den küçük olması anlamlı kabul edildi.

Bulgular

1995 Ocak ile 2005 Ocak tarihleri arasında hastanemizde 34. haftadan önce doğan 843 bebek çalışma grubunu oluşturdu. Gebelik süreleri 22 ile 34 hafta arasında değişiyordu. Çalışma grubundaki bebeklerin (n=843) 433'ü (%51.4) erkek, 410'u (%48.6) kızdı; 661'i (%78.4) sezaryen, 182'si (%21.6) vajinal yolla doğmuştu. Gebeliklerin 582'si (%69) spontan yolla, 231'i (%27.4) intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu ile, 30'u (%3.6) in vitro fertilizasyonla oluşmuştu. Bebeklerin 475'i (%56.3) tek, 368'i (%43.7) çoğul gebelik sonucu doğmuştu.

Annelerine prenatal kortikosteroid tedavisi verilen bebek sayısı 458 (%54.3) idi, bu grubun 237'si (%51.7) tek gebelik, 221'i (%48.3) çoğul gebelikti. Bu gebeliklerin 283'ü (%61.8) spontan yolla, 157'si (%34.3) intrasitoplazmik

sperm enjeksiyonu ile, 18'i (%3.9) in vitro fertilizasyonla oluşmuştu. Bu bebeklerin 369'unun (%80.6) doğum ağırlığı gebelik yaşına uygun (AGA), 73'ünün (%15.9) gebelik yaşına göre küçük (SGA), 16'sının (%3.5) gebelik yaşına göre büyük (LGA) olarak saptandı.

Annelerine prenatal kortikosteroid tedavisi verilmeyen bebek sayısı 385 (%45.7) idi; 238'si (%61.8) tek gebelik, 147'si (%38.2) çoğul gebelikti. Bu gebeliklerin 299'u (%77.7) spontan yolla, 74'ü (%19.2) intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu ile, 12'si (%3.1) in vitro fertilizasyonla doğmuştu. Bu bebeklerin 312'sinin (%81) doğum ağırlığı AGA, 61'i (%15.8) SGA, 11'i (%2.9) LGA olarak saptandı.

Steroid tedavisi alan bebeklerin 71'i (%15.5) vajinal, 387'si (%84.5) sezaryen ile; almayanların 111'i (%28.8) vajinal, 274'si (%71.2) sezaryen ile doğmuştu. Doğum şekli açısından bu iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptandı ($p<0.001$). Kortikosteroid alan ve almayan bebeklerin özellikleri Tablo I'de gösterilmiştir.

Antenatal kortikosteroid tedavisi alan bebeklerin annelerinin 128'inde (%27.9) magnezyum sülfat kullanımı söz konusu iken steroid almayanların annelerinin 41'inde (%10.6) magnezyum sülfat kullanımı vardı ($p<0.001$). Kortikosteroid alan bebeklerin annelerinin 107'sinde (%23.4), almayanların 28'inde (%7.3) EMR saptandı. Steroid alan ve almayan gruplar arasında annelerinde EMR varlığı açısından istatistiksel fark bulundu ($p<0.001$). Kortikosteroid tedavisi alan ve almayan annelerin özellikleri Tablo II'de gösterilmiştir.

Steroid tedavisinin gebelik haftalarına göre RDS üzerindeki etkinliğine bakıldı. Yirmiiki, 23, ve 24. gebelik haftalarında steroid almayan hastalar fazla olduğu için bu haftalar değerlendirmeye alınmadı; 25-28. gebelik haftalarında steroid alan ve almayan gruplar arasında RDS açısından anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$). Yirmidokuzuncu gebelik haftasında 46 bebeğe steroid verilmişken 20 bebeğe steroid verilmemişti. Steroid alanların 20'sinde (%30) RDS görülürken 26'sında (%39) RDS

Tablo I. Antenatal steroid alan ve almayan bebeklerin özellikleri.

	Steroid alan grup n=458	Steroid almayan grup n=385	p
Doğum ağırlığı (gr)	1490±481 (380-3010)	1524±536 (450-2750)	>0.05
Gebelik yaşı (hafta)	30.7±2.4 (23-34)	30.6±2.9 (22-34)	>0.05
Cinsiyet (erkek/kız)	233/225	200/185	>0.05
Doğum şekli (vajinal/sezaryen)	71/387	111/274	<0.001
SGA	73 (%15.9)	61 (%15.8)	>0.05
Beşinci dakika Apgar skoru >7	278 (%61.1)	195 (%55.1)	>0.05

Tablo II. Kortikosteroid tedavisi alan ve almayan annelerin özellikleri.

	Kortikosteroid alan grup n=458	Kortikosteroid almayan grup n=385	p
Anne yaşı (yıl)	30.3±5.3	29.3±5.9	>0.05
Gebelik diyabeti	31 (%6.8)	22 (%5.8)	>0.05
Korioamnionit	10 (%2.2)	10 (%2.6)	>0.05
Kronik hipertansiyon	23 (%5)	12 (%3.1)	>0.05
Preeklampsi	76 (%16.6)	54 (%14)	>0.05
Magnezyum sülfat kullanımı	128 (%27.9)	41 (%10.6)	<0.001
Anne enfeksiyonu*	55 (%12)	37 (%9.6)	>0.05
Erken membran rüptürü	107 (%23.4)	28 (%7.3)	<0.001

* Anne enfeksiyonu: dört saat ara ile vücut sıcaklığının iki kez 38°C'den yüksek olması, uterus duyarlılığı ve kötü kokulu akıntının olması veya kan, idrar ve yara kültüründe üreme olması ile belirlendi¹³.

görülmedi. Steroid almayanların 14'ünde (%21) RDS görülürken altısında (%9) RDS görülmedi ($p<0.05$). 30-34. gebelik haftalarında 326 bebek steroid almışken 271 bebek almamıştı. Bu gebelik haftalarında steroid alanların 284'ünde (%47) RDS görülmezken 42'sinde (%7) RDS görüldü. Steroid almayanların 211'inde (%35) RDS yokken 60'ında (%10) RDS vardı. 30-34. gebelik haftalarında steroid alan ve almayan hastalar arasında RDS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Kortikosteroid tedavisinin gebelik haftalarına göre RDS üzerine etkisi Tablo III'de gösterilmiştir.

Respiratuar distres sendromu, antenatal kortikosteroid tedavisi alan bebeklerin 117'sinde (%25.6), almayanların 133'ünde (%34.5) gelişti ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0.01$). Kortikosteroid tedavisi alan bebeklerin 117'si (%25.7) surfaktan ihtiyacı gösterirken almayanların 127'si (%33.2) surfaktan ihtiyacı gösterdi. Steroid kullanımı

ile surfaktan ihtiyacı arasında da anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Antenatal kortikosteroid tedavisi alan 209 (%45.7), almayan 228 (%59.7) bebek mekanik ventilasyona ihtiyaç duydu. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Steroid tedavisi alan bebeklerin 97'sinde (%21.2), almayanların 100'ünde (%26) enfeksiyon saptandı, bu enfeksiyonların %49'u sepsisti, lokalize enfeksiyonlarda artış görülmedi ($p>0.05$). Antenatal kortikosteroid tedavisi alan 48 (%10.5), almayan grupta ise 67 (%17.4) bebekte sepsis gelişti ve aralarında istatistiksel fark bulundu ($p<0.01$). Tablo IV'de antenatal kortikosteroid tedavisi alan ve almayan bebeklerin tanı ve tedavisine göre karşılaştırılması verilmektedir.

Antenatal kortikosteroid tedavisi alan bebeklerde RDS'yi önlemek için kortikosteroid tedavisinin uygulama zamanına bakıldığında; anneleri steroid tedavisi alıp tedaviden sonra 24 saat ile yedi gün içinde doğan 301 (%87.8)

Tablo III. Kortikosteroid tedavisinin gebelik haftalarına göre RDS üzerine etkisi.

Gebelik yaşı		Kortikosteroid alan grup (n=454)	Kortikosteroid almayan grup (n=368)	p
25-28 hafta (n=159)	RDS var	53 (%33)	30 (%19)	>0.05
	RDS yok	29 (%18)	47 (%30)	
29 hafta (n=66)	RDS var	20 (%30)	14 (%21)	<0.05
	RDS yok	26 (%40)	6 (%9)	
30-34 hafta (n=597)	RDS var	42 (%7)	60 (%10)	<0.05
	RDS yok	284 (%48)	211 (%35)	

Tablo IV. Antenatal kortikosteroid tedavisi alan ve almayan bebeklerin tanı ve tedavisine göre karşılaştırılması.

	Kortikosteroid alan bebekler (n=458)	Kortikosteroid almayan bebekler (n=385)	p
RDS	117 (%25.6)	133 (%34.5)	<0.01
Surfaktan kullanımı	117 (%25.7)	127 (%33.2)	<0.05
BPD	33 (%7.2)	37 (%9.6)	>0.05
NEK	30 (%6.6)	24 (%6.2)	>0.05
İVK(evre III/IV)	12 (%2.6)	14 (%3.7)	>0.05
ROP(evre III/IV)	18 (%3.9)	14 (%3.7)	>0.05
PDA	83 (%18.1)	76 (%19.7)	>0.05
24 saatten uzun mekanik ventilasyon uygulanan vaka sayısı	209 (%45.7)	228 (%59.7)	<0.001
Mekanik ventilasyon süresi (gün)	7.5±12.8	7.9±13.95	>0.05
Enfeksiyon*	97 (%21.2)	100 (%25.9)	>0.05
Eksitus	85 (%18.6)	91 (%23.6)	>0.05

* Enfeksiyon: sepsis, pnömoni, omfalit, üriner enfeksiyon.

bebek, tedavinin yedi gün sonrasında doğan 42 (%12.2) bebek vardı. Aralarında RDS gelişmesi açısından fark bulunmadı ($p>0.05$).

Antenatal kortikosteroidlerin tek ve çoğul gebeliklerdeki RDS'yi önlemeye yönelik etkisine bakıldığında antenatal kortikosteroid tedavisi alan grupta tek gebeliklerin 179'unda (%75.8) RDS görülmezken çoğul gebeliklerin 161'inde (%72.9) RDS görülmedi ve aralarında istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p>0.05$).

Respiratuar distres sendromu (RDS) gelişme riskini azaltan faktörlere bakıldığında; gebelik yaşı, doğum ağırlığı, EMR varlığı, beşinci dakika Apgar skorunun sekiz ve üzerinde olması ve antenatal steroid kullanımı önemli faktörler olarak lojistik regresyon analizinde bulundu (Tablo V).

Nörolojik izleme bakıldığında vakaların 114'ünün (%13.5) bir yaş ve üzerinde izlendiği görüldü. Bir yaş ve üzerinde izlenen hastaların 67'sinin (%58) steroid aldığı 47'sinin (%41) steroid almadığı saptandı ve steroid alanların

15'inde (%22.4), almayanların 12'sinde (%25.5) nörolojik anormal bulgu saptandı. Bu iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Antenatal kortikosteroid tedavisi alan bebeklerin 150'si (%32.8) tek kür tedavi alırken, 308'inin (%67.2) çoklu kür tedavi aldığı saptandı. Anne enfeksiyonu tek kür alanların 11'inde (%7.3) varken, çoklu kür alanların 44'ünde (%14.3) görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Çoklu kür steroid tedavisi alan grupta anne enfeksiyonu insidansında artış olduğu belirlendi. Tek kür ve çoklu kür steroid uygulamaları arasında RDS'nin önlenmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$) ve bu da çoklu kür tedavinin RDS'yi azalttığı yönündeydi. Ayrıca kür sayısı arttıkça RDS'nin azaldığı ve bunun kendi aralarında bir korelasyon gösterdiği saptandı ($r=-0.15$, $p<0.001$). Tek kür antenatal steroid tedavisi alanların 18'inde (%12) çoklu kür alanların 12'sinde (%4) NEK görüldü. Bu da çoklu kür tedavi ile NEK insidansının istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde

Tablo V. RDS'yi etkileyen risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi ile incelenmesi.

	RDS yok (n=592)	RDS var (n=250)	p	OR	OR için %95 güven aralığı
Gebelik yaşı (hafta)					
<28	38 (%33.6)	75 (%66.4)			
28-32	315 (%68.2)	147 (%31.8)	$p=0.000$	0.410	0.280-0.600
>32	238 (%89.5)	28 (%10.5)			
Doğum ağırlığı (gr)	1620±467	1233±496	$p=0.001$	0.999	0.999-1.000
Gebelik diyabeti					
yok	557	232			
var	35	18	$p>0.05$	1.419	0.727-2.771
Preeklampsi					
yok	502	210			
var	90	40	$p>0.05$	0.639	0.387-1.057
EMR					
yok	487	219			
var	104	31	$p=0.026$	0.551	0.327-0.930
5. dk Apgar>7	402	71	$p=0.000$	0.301	0.209-0.434
Erkek/kız	304/288	128/122	$p>0.05$	1.08	0.758-1.539
Steroid almayan	252	133			
Steroid alan					
tek kür	102	48			
çoklu kür	238	69	$p=0.011$	0.768	0.626-0.942

azaldığını göstermektedir ($p < 0.01$). Tek kür steroid tedavisi alanların %52.3'ünde, çoklu kür alanların %65.4'ünde beşinci dakika Apgar skoru sekiz ve üzerinde saptandı ($p < 0.01$).

Tek kür ve çoklu kür antenatal steroid tedavisi alan bebekler arasında; BPD, İVK, ROP, PDA, neonatal mortalite ve nörolojik anormal bulgu açısından farklılık saptanmadı.

Tartışma

Respiratuar distres sendromu prematüre bebeklerin mortalite ve ciddi morbidite nedenlerinin başında gelmektedir¹. Bu konuda uygulanan başarılı tedavilerden biri de antenatal kortikosteroid uygulamalarıdır. Antenatal kortikosteroid tedavisi fetal matürasyonda etkili olmakta perinatal mortalite, pulmoner ve serebral morbiditeyi prematüre doğan bebeklerde azaltmaktadır^{5,8}. Vermont-Oxford Trails Network raporlarında, 36 yoğun bakım ünitesinden alınan bilgilere göre antenatal kortikosteroid kullanım oranının %0 ile %55 arasında değiştiğini, steroid tedavisi uygulamalarının tokolitik tedavi uygulanan ve sezaryen ile doğum yapılan gebeliklerde daha fazla olduğunu ve yine steroidün küçük merkezlere göre büyük merkezlerde daha sık kullanıldığını bildirilmiştir¹⁷. Hastanemizde 34. gebelik haftasının altındaki prematüre bebeklerin % 54.3'ünün antenatal kortikosteroid tedavisi aldığı görüldü. Verilerimize göre steroid tedavisi alan grupta magnezyum sülfat gibi tokolitik tedavinin daha fazla kullanılmış olması, doğum şeklinin daha fazla sezaryen olması ve EMR'nin daha fazla olması annelerin daha iyi prenatal bakım aldığını düşündürdü. Gebelik haftaları 23-34 arasında olan 514 yenidoğanda yapılan bir çalışmada antenatal steroid alanlarda birinci ve beşinci dakika Apgar skorlarının daha iyi olduğu ve mekanik ventilasyon ihtiyacının da daha az olduğu gösterilmiştir¹⁸. Verilerimizde beşinci dakika Apgar skorunda steroid alan ve almayan hastalar arasında istatistiksel fark saptanmamasına karşın, steroid kullanan hastalar arasında çoklu kür alanlarda beşinci dakika Apgar skorunun anlamlı şekilde yüksek olduğu gözlemlendi.

Prenatal steroid tedavisinin fetal akciğer matürasyonunu artırdığına dair bugüne kadar birçok çalışma yapılmıştır¹⁹. Crowley ve arkadaşlarının²⁰ metaanalizinde antenatal steroid tedavisi ile RDS'nin %50 azaldığı bildirilmiştir. Kari ve arkadaşlarının²¹

çalışması ve Brezilya'dan 514 yenidoğanda yapılan bir çalışmada da steroid tedavisi ile RDS'de azalmanın yanında surfaktan kullanım ihtiyacının ve mekanik ventilasyon kullanımının azaldığı bildirilmiştir¹⁸. NIH (National Institute of Health)⁵ konsensus raporu ile Crowley ve arkadaşlarının²⁰ metaanaliz sonuçlarına uygun olarak çalışmamızda da antenatal kortikosteroid tedavisi ile RDS'nin, surfaktan ihtiyacının ve mekanik ventilasyon uygulamasının istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmış olduğunu göstermiş olduk.

Çalışmalarda antenatal glukokortikoid tedavisinin etkinliğinin en fazla tedaviden sonraki 24 saat ile yedi gün arasındaki dönemde olduğu bildirilmesine karşın^{4,5,8}, McNamara ve Bottoms²² antenatal steroid uygulamasının üzerinden yedi gün geçtiğinde bile RDS sıklığının artmadığını göstermişlerdir. Vermillion ve arkadaşları²³ da antenatal bir kür betametazon tedavisinden sonra yedi gün içinde doğan prematür bebeklerde 8-14. günlerde doğanlar arasında RDS, İVK ve perinatal enfeksiyon sıklığı açısından fark bulunmadığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da steroid tedavisi alıp 24 saat ile yedi gün içinde doğan bebeklerle tedavinin yedi gün sonrasında doğan bebekler arasında RDS gelişmesi açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı. Bizim bulgularımız da antenatal glukokortikoid tedavisinin fetal akciğer matürasyonunu hızlandırıcı etkisinin tedaviden yedi gün sonrasında da devam ettiğini desteklemektedir.

Gebelik yaşı da antenatal kortikosteroid uygulamasında üzerinde çok tartışılan bir konu olmuştur. Yapılan birçok çalışmada prenatal betametazon veya deksametazonun RDS'yi önlemeye yönelik etkisinin en erken 26. gebelik haftasında olduğu ve 36. gebelik haftasına kadar da kullanılabilmesi belirtilmiştir^{12,19}. 1994 yılında yayınlanan NIH konsensus raporu da prematüre doğum riski olan 24-34. gebelik haftaları arasındaki tüm fetusları steroid tedavisi için aday göstermiştir⁵. Garite ve arkadaşlarının²⁴ 24-28. gebelik haftalarında steroid alan 77 prematüre yenidoğanda yaptıkları randomize plasebo kontrollü çalışmada antenatal kortikosteroidlerin RDS insidansını etkilemediği, ancak ciddiyetini azalttığı ortaya konmuş, antenatal kortikosteroidin 28. gebelik haftasının altında RDS'yi azaltmada yetersiz kaldığı gösterilmiştir. Gebelik haftası 26-36 arasında olan 300 prematüreyi içeren Madarek

ve Najati'nin²⁵ çalışmasında da antenatal kortikosteroidin 29-34. gebelik haftalarında RDS'yi önlemede etkili olduğu gösterilmiştir. Biz de çalışmamızda Garite ve arkadaşları²⁴ ile Madarek ve Najati'nin²⁵ çalışmalarına benzer olarak steroidin RDS'yi önlemesi açısından etkinliğinin 29. ve üzerindeki gebelik haftalarında olduğunu gösterdik. Yirmidokuzuncu gebelik haftasından önce steroid tedavisinin RDS'yi azaltmamasının nedeni erken gebelik haftalarda fetusların ilaçlara cevaplarının farklılık göstermesi olabilirken bir diğer nedeni de tip 2 alveolar hücrelerde steroid reseptörlerinin gebelik ilerledikçe artış göstermesi olabilir²⁶. Ayrıca erken gebelik haftasında akciğer daha tübüler yapıda olduğu için ve daha az alveolar yapısı olduğu için kortikosteroidde yeterli cevap oluşturmayabilir²⁴.

Antenatal kortikosteroidlerin çoğul gebelikler üzerindeki etkileri de birçok çalışmada araştırılmıştır. Ancak çoğul gebeliklerdeki steroid uygulamaları tam olarak açıklığa kavuşmamıştır⁵. Antenatal kortikosteroid uygulamasının çoğul gebeliklerde RDS'nin şiddetini ve sıklığını azaltmadaki etkinliği tek fetuslu gebeliklerdeki kadar fazla olmadığı, bunun özellikle çoğul gebeliklerde annede oluşan plazma hacminin genişlemesine sekonder gelişen serum ilaç düzeyindeki yetersizliğe bağlı olduğu belirtilmiştir²⁷. 1995-1999 yılları arasında 3717 tek, 1394 ikiz ve 483 üçüz gebelikte yapılan bir çalışmada da antenatal steroid uygulanmasına rağmen çoğul gebeliklerde RDS insidansının daha yüksek olduğu ve çoğul gebeliklerde steroid tedavisinin etkinliğinin azalmış olabileceği bildirilmiştir²⁸. Gebelik haftaları 24-34 arasında olan prematürelde yapılan bir başka çalışmada da çoklu kür steroid uygulaması ile çoğul gebelikte RDS insidansının azaldığı gösterilmiştir²⁹. Çalışmamızda antenatal steroid tedavisinin tek gebeliklerle çoğul gebeliklerdeki RDS'yi önlemeye yönelik etkisine baktığımızda steroid tedavisi ile her iki grupta RDS insidansının benzer oranlarda azaldığını gördük.

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda antenatal steroidlerin yenidoğanda RDS riskini %50 azaltmasına karşın, BPD riskini değiştirmediği ortaya konmuştur. Hatta antenatal olarak üç veya daha fazla steroid verilmesinin BPD sıklığını artırdığı bildirilmiştir³⁰. Verilerimizden steroid alan hastalarda BPD sıklığının steroid

almayan hastalarla kıyaslandığında değişmediği görülmüş, antenatal kortikosteroid tedavisinin BPD insidansını etkilemediği saptanmıştır.

Kortikosteroidin İVK'yı azaltıcı etkinliği ilk kez Liggins ve Howie⁴ tarafından 1972 yılında bildirilmiştir. Garite ve arkadaşları²⁴ tarafından 24-28 gebelik haftaları arasında doğan bebeklerde antenatal steroid tedavisi ile İVK'nın %25'ten %3'e düştüğü, bu azalmanın da betametazonun fragil germinal matriks kapillerleri üzerinde stabilize edici etkisinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Kortikosteroidlerin İVK ve PVL'yi azaltıcı etkisinin periventriküler germinal matriksteki vasküler bütünlüğü artırmasından kaynaklandığı³¹ ve bu etkinin prematüre bebeklerin mortalite ve morbiditelerinin önemli oranda azalmasına katkıda bulunduğu bildirilmiştir^{5,8}. Antenatal betametazon uygulanmış koyun fetuslarında vazokonstriktif etkiye bağlı olarak serebral kan akımının %25-30 oranında azaldığı ve bu mekanizmanın fetusu İVK'dan koruduğu düşünülmüştür³². Ancak bugüne kadar yapılan bazı çalışmalarda antenatal kortikosteroid tedavisinin İVK ve PVL insidansını değiştirmediği bildirilmiştir. Gebelik haftaları 23-34 arasında olan 514 prematüreyi içeren retrospektif bir çalışmada steroid alan ve almayan hastalar arasında İVK açısından fark saptanmamış¹⁸, Smrcek ve arkadaşlarının³³ çalışmasında da antenatal kortikosteroidin PVL üzerinde etkisinin olmadığı bildirilmiştir. Literatürde antenatal kortikosteroidin İVK'yı azaltmada etkisinin olabileceği belirtilmiş olmasına rağmen biz çalışmamızda steroid alan bebeklerin İVK insidansında değişiklik olmadığını gördük. Antenatal glukokortikoidin benzer mekanizmalarla NEK sıklığını azalttığı da bildirilmiştir³⁴. NEK insidansının; Halac ve arkadaşlarının³⁵ 960 yenidoğanda yaptıkları prospektif çalışmasında prenatal betametazon ile azaldığı, Bauer ve arkadaşlarının³⁴ çalışmasında %7.1'den %2'ye düştüğü, Crowley'in¹² metaanalizinde de %65 azaldığı bildirilmiştir. Doğum ağırlıkları 1500 gr'ın altında 365 yenidoğanda yapılan retrospektif bir çalışmada da antenatal steroid tedavisi ile NEK görülme sıklığının azaldığı³³, bu etkinin steroidin vasküler matürasyonu artırıcı etkisine bağlandığı bildirilmiştir³⁶. Antenatal kortikosteroidin NEK insidansını azaltıcı etkisi gösterilmiş olmasına rağmen bazı çalışmalarda da NEK insidansını etkilemediği ortaya konmuştur^{18,37}. Biz de

verilerimizden antenatal kortikosteroid tedavisi ile yenidoğan bebeklerde NEK insidansının etkilenmediğini gördük.

Kortikosteroid kullanılmasına bağlı artmış maternal enfeksiyon riski ve immünolojik yanıtta değişiklikler bazı yayınlarda bildirilmiştir. Her ne kadar steroid uygulanan gebelerde korioamnionit ve endometrit riskinin artabileceği ileri sürülse de metaanalizlerde EMR durumunda bile maternal enfeksiyöz morbidite açısından olumsuzluk gösterilememiştir³⁸. EMR'si olan gebelerde steroid kullanılmasının yararları ile ilgili yapılan çalışmalarda enfeksiyonun artmayacağı yönünde görüşler bildirilmekle birlikte, maternal enfeksiyon ve neonatal sepsis insidanslarının arttığını gösteren çalışmalar da vardır. Nelson ve arkadaşları³⁹ 28-34 haftalar arasında EMR olan steroid verilen hastalarda neonatal sepsis oranının daha fazla olduğunu görmüştür. NIH konsensus raporunda EMR'de korioamnionit gelişmediği sürece antenatal kortikosteroidin verilmesinin faydalı olduğu görüşüne varılmıştır⁵. Liggins ve Howie⁴ maternal ve neonatal enfeksiyon sıklığında antenatal steroid tedavisi ile artış bildirmemişler; Morales ve arkadaşları⁴⁰ ile Gamsu ve arkadaşlarının⁴¹ prospektif randomize çalışmalarında betametazonla maternal enfeksiyon veya neonatal sepsiste artış saptanmamıştır. Crowley'nin¹² metaanalizinde de maternal enfeksiyon sıklığı steroid alan ve almayan grupta farklı bulunmamıştır. Çalışmamızda bu çalışmalara benzer şekilde antenatal steroid kullanımı ile maternal enfeksiyonda ve neonatal enfeksiyonda artış gözlenmedi. Vermillon ve arkadaşlarının⁴² 374 EMR'li hastada yaptıkları çalışmada çoklu kür steroid ile endometrit, korioamnionit ve neonatal sepsiste artış olduğu bildirilmiştir. Abbasi ve arkadaşlarının⁴³ çalışmasında da çoklu kür steroid tedavisi ile maternal enfeksiyonun ve neonatal sepsisin arttığı gösterilmiştir. Bu iki çalışmada olduğu gibi, tek kür ve çoklu kür steroid uygulaması karşılaştırıldığında çoklu kür antenatal steroid tedavisi ile maternal enfeksiyonların istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığını saptadık. Bu etki Caudle ve arkadaşlarının⁴⁴ belirttiği gibi betametazonun makrofaj fonksiyonlarını bozmasına; Shea ve Morse'nin⁴⁵ belirttiği gibi de antenatal glukokortikoidin nötrofil kemotaksisini bozmasına bağlanabilir. Bazı çalışmalarda antenatal steroid tedavisi ile neonatal sepsis

riskinin artmış olması saptanmasına rağmen bizim verilerimizde neonatal sepsis insidansının anlamlı olarak düşük olduğu görüldü. Bu azalmanın antenatal steroid tedavisi alan grupta RDS insidansındaki azalmayla ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Çünkü RDS olan bebeklerde nazokomial enfeksiyon riskini artıran invaziv girişimler daha fazla yapılmaktadır.

Antenatal glukokortikoidlerin olumlu etkilerinden birisi de yenidoğan bebeklerde PDA'nın kapanmasını sağlayıcı etkisidir⁴⁶. Glukokortikoidlerin duktus arteriozus kasının matürasyonunu artırarak etki ettiğine inanılmaktadır. Bauer ve arkadaşları³⁴ antenatal steroid tedavisi ile PDA insidansının %12.5'ten %7.5'e düştüğünü göstermiş olmasına rağmen, Garite ve arkadaşları²⁴ steroidin PDA insidansını değiştirmediğini bildirmişlerdir. Azancot-Benisty ve arkadaşlarının⁴⁷ çalışmasında da çoklu kür steroid tedavi ile PDA'nın kapandığı bildirilmiştir. Çalışmamızın verilerine göre antenatal steroidin tek kür veya çoklu kür dozlarının PDA'nın kapanması üzerine etkisini gösteremedik.

Steroidlerin serum leptin düzeyini artırdığına, bunun da kilo alımını azalttığına inanılmaktadır⁴⁸. Verilerimizde steroid tedavisi alan ve almayan bebeklerin doğum ağırlıklarında farklılık yoktu ve steroidin doğum ağırlığını azaltıcı bir etkisi olduğunu gözlemedik.

Elimian ve arkadaşları⁴⁹ çoklu kür steroid tedavisi ile büyümede etkilenme ve neonatal sepsiste artma olmadan RDS insidansının ve surfaktan ihtiyacının azaldığını göstermiştir. Çalışmamızda tek kür steroid tedavisi çoklu kür tedavi ile karşılaştırıldığında, çoklu kür steroid tedavisi ile Elimian ve arkadaşlarının⁴⁹ çalışmasına benzer şekilde RDS insidansının ve surfaktan ihtiyacının istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı ve doz sayısı arttıkça RDS'deki azalma ile korelasyon gösterdiği görüldü.

Tek kür ve çoklu kür betametazon uygulamaları neonatal ölüm, sepsis, İVK, NEK, ROP, BPD ve PDA gibi çeşitli neonatal morbidite ve mortalite parametreleri açısından karşılaştırıldığında genellikle anlamlı farklar olmadığı ve çoklu kür uygulamanın en az tek kür uygulama kadar iyi tolere edildiği gösterilmiştir⁵⁰⁻⁵². Yakın zamanda 319 çok düşük doğum ağırlıklı bebekte yapılan çalışmada çoklu kür steroid tedavisi ile surfaktan kullanımı, BPD, İVK, PVL, PDA, NEK, ROP ve sepsis açısından farklılık

saptanmamış, ancak çoklu kürle doğum ağırlığı ve baş çevresinde anlamlı azalma olduğu gösterilerek çoklu kür antenatal steroid uygulamasının neonatal morbiditeye faydalı etki göstermeden çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin olmasına neden olduğu vurgulanmıştır⁵³. Verilerimizden hastanemizde uygulanmış olan çoklu kür antenatal steroid tedavisi tek kür tedavi ile karşılaştırıldığında İVK, PVL, BPD, PDA, ROP, neonatal sepsis ve neonatal ölüm açısından fark tesbit edilmediği; NEK insidansının istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu görüldü. NEK insidansının azalmasında; glukokortikoid enjeksiyonu sonrasında intestinal hücre proliferasyonunun ve intestinal matürasyonun artırılmasının rolü olduğu, ayrıca adrenektomi sonrasında da intestinal mukozal atrofinin olduğu bilinmektedir³⁴.

Çoklu kür steroidlerin uzun dönemde etkileri tartışmalıdır. Çoklu kür antenatal betametazon tedavisinin nöromotor gelişime olan etkisi değerlendirildiğinde; hayvan modellerinde akson myelinizasyonunda azalma ve gecikmeye, beyin, beyin sapı ve serebellum ağırlıklarında belirgin azalmaya neden olduğu gösterilmiştir⁵⁴. Kortikosteroidlerin beyin gelişimine etki eden mekanizmalarından en önemlisi büyüme faktörlerini inhibe etmesi ve apoptozisi kolaylaştırmasıdır⁵⁵. French ve arkadaşları³⁰ çoklu kür antenatal steroid tedavisi alan hastaları üç ve altı yaşlarında incelediklerinde serebral palsy insidansının azaldığını, ancak agresif ve hiperkinetik davranış bozukluğunun arttığını saptamışlardır. Burada hayvan modellerinde gösterilmiş olan çoklu kür glukokortikoid uygulamasının myelinizasyonu geciktirmesinin rolü olabileceği sorumlu tutulmuştur⁵⁶. Kumar ve arkadaşlarının⁵⁷ 24-34 haftalarda doğan çok düşük doğum ağırlıklı 126 bebekte yaptığı çalışmada da tek kür ve çoklu kür steroid tedavisi sonrası beş yıllık izlemlerinde nörogelişimsel açıdan iki grup arasında farklılık bulunmamıştır. Çalışmamızda Kumar ve arkadaşlarının⁵⁷ bulgularına benzer şekilde antenatal çoklu kür steroid uygulaması ile nörolojik anormal bulgular açısından farklılık saptamadık. Kür sayısı arttıkça nörolojik anormallikler açısından da korelasyon gözlenmedi. Ancak bizim tüm hastalarımızın nörolojik yönden uzun süreli izlenmediğini gözönünde tutarsak bu konuda kesin yorum yapmamız doğru olmayabilir.

Tek kür antenatal kortikosteroidin 34. gebelik haftasının altında preterm doğum riski taşıyan gebeliklerdeki yararlı etkilerinden

dolayı kullanımı açıktır. Ancak çoklu kür antenatal kortikosteroidin riskleri ve yararları göz önüne alındığında kullanımı tam açıklığa kavuşmamıştır. Çoklu kür antenatal steroid uygulamasının uzun dönemdeki psikomotor ve nörogelişimsel 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 olabileceği⁵⁸ gözönüne alınmalıdır. Çoklu kür antenatal kortikosteroid uygulamasının tek kür uygulamaya göre fetal akciğer matürasyonu ve neonatal morbidite parametreleri açısından fazla üstünlüğünün olmadığı dikkate alınmalı ve çoklu kür uygulamaya rutin olarak başvurulmamalıdır. Çoklu kür uygulamaların etkinliği konusunda kuşku olmasa da güvenilirliğine yönelik prospektif, kontrollü ve randomize çalışmaların gerçekleştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Creasy RK, Iams JD. Preterm labor and delivery. In: Creasy RK, Resnik R (eds). *Maternal Fetal Medicine* (4th ed). Philadelphia: WB Saunders, 2000: 498-509.
2. Collaborative group on antenatal steroid therapy. Effect of antenatal dexamethasone administration on the prevention of respiratory distress syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141: 276-287.
3. Ramsey PS, Goldenberg RL. Obstetric management of prematurity. In: Fanaroff AA, Martin RJ (eds). *Neonatal-Perinatal Medicine* (7th ed). St Louis: Mosby, 2002: 287-319.
4. 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.
5. NIH Consensus Development Conference Statement. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. *JAMA* 1995; 273: 413-418.
6. Taeusch HW Jr. Glucocorticoid prophylaxis for respiratory distress syndrome: a review of potential toxicity. *J Pediatr* 1975; 87: 617-623.
7. Cosmi EV. Prenatal prevention of respiratory distress syndrome: new pharmacologic approaches. *Early Hum Dev* 1992; 29: 283-286.
8. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD000065.
9. Albert J, Morrison JC. Glucocorticoids and fetal pulmonary maturity. In: *Drug Therapy in Obstetrics and Gynecology* (3rd ed). St Louis: Mosby, 1992: 90-102.
10. Cosmi EV, Anceschi MM. Prevention of fetal and neonatal lung immaturity. In: *Textbook of Perinatal Medicine* (1st ed). Carnforth: The Parthenon Publishing Group Ltd, 1998: 1382-1392.

11. Schmand B, Neuvel J, Smolders-de Haas H, Hoeks J, Treffers PE, Koppe JG. Psychological development of children who were treated antenatally with corticosteroids to prevent respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1990; 86: 58-64.
12. Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 322-335.
13. 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.
14. Bancalari E, Gerhardt T. Bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Clin North Am* 1986; 33: 1-23.
15. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am* 1986; 33: 179-201.
16. Frankenburg WK, Dodds JB. Denver II Screening Manual. Denver: Denver Developmental Materials, Inc; 1990.
17. The Vermont-Oxford Trials Network. The Vermont-Oxford Trials Network: very low birth weight outcomes for 1990. *Pediatrics* 1993; 91: 540-545.
18. Brazilian Neonatal Research Network. Antenatal corticosteroid use and clinical evolution of preterm newborn infants. *J Pediatr (Rio J)* 2004; 80: 277-284.
19. Ward RM. Pharmacologic enhancement of fetal lung maturation. *Clin Perinatol* 1994; 21: 523-542.
20. Crowley P, Chalmers I, Keirse MJ. The effects of corticosteroid administration before preterm delivery: an overview of the evidence from controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 11-25.
21. Kari MA, Hallman M, Eronen M, et al. Prenatal dexamethasone treatment in conjunction with rescue therapy of human surfactant: a randomized placebo-controlled multicenter study. *Pediatrics* 1994; 93: 730-736.
22. McNamara MF, Bottoms SF. The incidence of respiratory distress syndrome does not increase when preterm delivery occurs greater than seven days after steroid administration. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1998; 38: 8-10.
23. Vermillion ST, Soper DE, Newman RB. Is betamethasone effective longer than seven days after treatment? *Obstet Gynecol* 2001; 97: 491-493.
24. Garite TJ, Rumney PJ, Briggs GG, et al. A randomized, placebo-controlled trial of betamethasone for the prevention of respiratory distress syndrome at 24 to 28 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 646-651.
25. Madarek EO, Najati N. The effect of glucocorticoid therapy in preventing early neonatal complications in preterm delivery. *J Perinat Med* 2003; 31: 441-443.
26. Ballard PL, Ballard RA. Cytoplasmic receptor for glucocorticoids in lung of the human fetus and neonate. *J Clin Invest* 1974; 53: 477-486.
27. Quist-Therson EC, Myhr TL, Ohlsson A. Antenatal steroids to prevent respiratory distress syndrome: multiple gestation as an effect modifier. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 388-392.
28. Shinwell ES, Blickstein I, Lusky A, Reichman B. Excess risk of mortality in very low birthweight triplets: a national, population based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88: F36-40.
29. Al-Yatama MK, Al Essa M, Omu AE, Al-Shamali I, Egbase P, Rashwan N. Effect of repeated doses of dexamethasone on the incidence and severity of respiratory distress syndrome in multifetal gestation between 24 and 34 weeks. *Gynecol Obstet Invest* 2001; 52: 26-33.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. Smrcek JM, Schwartz N, Kohl M, et al. Antenatal corticosteroid therapy in premature infants. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 271: 26-32.
34. Bauer CR, Morrison JC, Poole WK, et al. A decreased incidence of necrotizing enterocolitis after prenatal glucocorticoid therapy. *Pediatrics* 1984; 73: 682-688.
35. Halac E, Halac J, Begue EF, et al. Prenatal and postnatal corticosteroid therapy to prevent neonatal necrotizing enterocolitis: a controlled trial. *J Pediatr* 1990; 117: 132-138.
36. Stonestreet BS, Petersson KH, Sadowska GB, Pettigrew KD, Patlak CS. Antenatal steroids decrease blood-brain barrier permeability in the ovine fetus. *Am J Physiol* 1999; 276: 283-289.
37. Sehdev HM, Abbasi S, Robertson P, et al. The effects of the time interval from antenatal corticosteroid exposure to delivery on neonatal outcome of very low birth weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1409-1413.
38. Murphy K, Aghajafari F. Single versus repetitive courses of corticosteroids: what do we know? *Clin Obstet Gynecol* 2003; 46: 161-173.
39. Nelson LH, Meis PJ, Hatjis CG, Ernest JM, Dillard R, Schey HM. Premature rupture of membranes: a prospective, randomized evaluation of steroids, latent phase, and expectant management. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 55-58.
40. Morales WJ, Diebel ND, Lazar AJ, Zadrozny D. The effect of antenatal dexamethasone administration on the prevention of respiratory distress syndrome in preterm gestations with premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 591-595.
41. Gamsu HR, Mullinger BM, Donnai P, Dash CH. Antenatal administration of betamethasone to prevent respiratory distress syndrome in preterm infants: report of a UK multicentre trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 401-410.

42. Vermillion ST, Soper DE, Chasedunn-Roark J. Neonatal sepsis after betamethasone administration to patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 320-327.
43. Abbasi S, Hirsch D, Davis J, et al. Effect of single versus multiple courses of antenatal corticosteroids on maternal and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1243-1249.
44. Caudle MR, Harbert GM Jr, Singhas CA. Effect of betamethasone on fetal macrophage function: depression of adherence of immunoglobulin-coated red blood cells. *Am J Reprod Immunol* 1981; 1: 182-184.
45. Shea C, Morse ED. Inhibition of human neutrophil chemotaxis by corticosteroids. *Ann Clin Lab Sci* 1978; 8: 30-33.
46. Eronen M, Kari A, Pesonen E, Hallman M. The effect of antenatal dexamethasone administration on the fetal and neonatal ductus arteriosus: a randomized double-blind study. *Am J Dis Child* 1993; 147: 187-192.
47. Azancot-Benisty A, Benifla JL, Matias A, De Crepy A, Madelenat P. Constriction of the fetal ductus arteriosus during prenatal betamethasone therapy. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 874-876.
48. 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.
49. Elimian A, Verma U, Visintainer P, Tejani N. Effectiveness of multidose antenatal steroids. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 34-36.
50. Guinn DA, Atkinson MW, Sullivan L, et al. Single vs weekly courses of antenatal corticosteroids for women at risk of preterm delivery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286: 1581-1587.
51. Thorp JA, Jones AM, Hunt C, Clark R. The effect of multidose antenatal betamethasone on maternal and infant outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 1276-1277.
52. 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.
53. Kumar P, Seshadri R. Neonatal morbidity and growth in very low birth-weight infants after multiple courses of antenatal steroids. *J Perinatol* 2005; 25: 698-702.
54. 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.
55. Riva MA, Fumagalli F, Racagni G. Opposite regulation of basic fibroblast growth factor and nerve growth factor gene expression in rat cortical astrocytes following dexamethasone treatment. *J Neurochem* 1995; 64: 2526-2533.
56. Huang WL, Harper CG, Evans SF, Newnham JP, Dunlop SA. Repeated prenatal corticosteroid administration delays myelination of the corpus callosum in fetal sheep. *Int J Dev Neurosci* 2001; 19: 415-425.
57. Kumar P, Seshadri R, Kumar P, Seshadri R, Grobman WA. Neurodevelopmental outcome of very low birth weight infants after multiple courses of antenatal corticosteroids. *J Soc Gynecol Investig* 2004; 11: 483-487.
58. Kay HH, Bird IM. 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.