

Akciğer Matürasyonu İçin Maternal Betametazon Uygulamasının Fetusta Doğum Kilosu ve Kafa Çevresi Üzerine Etkisi¹

EFFECTS OF MATERNAL BETHAMETHASONE ADMINISTRATION FOR LUNG MATURATION ON BIRTH WEIGHT AND HEAD CIRCUMFERENCE OF FETUSES

Yeşim BÜLBÜL BAYTUR*, Yıldız UYAR*, H.Tayfun ÖZÇAKIR*, Barış ÇOBAN**, Ümit SUNGURTEKİN İNCEBOZ***, Hüsnü ÇAĞLAR****

* Yrd.Doç.Dr.Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

** Araş.Gör.Dr.Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

*** Doç.Dr.Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

****Prof.Dr.Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, MANİSA

Özet

Amaç: 1997-2003 yılları arasında kliniğimize başvuran preterm doğum olgularında, tek ve tekrarlayan doz antenatal kortikosteroid uygulanan ve kortikosteroid uygulanmayan bebeklerin solunum sıkıntısı, sepsis, intraventriküler hemoraji ve ölüm riski, doğum kilosu ve baş çevresi açısından karşılaştırılması.

Gereç ve Yöntemler: Kliniğimize 1997-2003 yılları arasında preterm doğan fetusların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Preterm doğan fetuslar steroid uygulanmayanlar (n=27), tek doz steroid uygulananlar (n=33) ve multipl doz steroid uygulananlar (n=5) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Antenatal steroid uygulaması betametazon 12 mg 2x2 12 saat arayla İM enjeksiyon şeklinde gerçekleştirilken, multipl dozlar doğum gerçekleşmemesi durumunda 7 gün arayla tekrarlanmıştır. Gruplar, aralarında solunum sıkıntısı, sepsis, intraventriküler hemoraji ve ölüm riski açısından Fisher'in exact testi ve Pearson cross tab ile kilo ve baş çevresi açısından ise one-way Anova ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Her üç grup arasında solunum depresyonu, sepsis, intraventriküler hemoraji ve ölüm oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Sadece tek doz steroid yapılan fetusların doğum kiloları steroid uygulanmayan fetusların doğum kilolarına göre anlamlı olarak düşüktü (p=0.018). Multipl doz steroid uygulanan fetusların doğum kiloları uygulanmayanlara göre anlamlı olarak farklılık göstermiyordu (p>0.05). Ayrıca baş çevresi açısından da her üç grup arasında anlamlı farklılık yoktu (p>0.05).

Sonuç: Preterm doğumlarda tek doz betametazon uygulaması fetuslarda düşük doğum ağırlığına sebep olabilir. Ancak tek doz ve multipl doz steroid uygulamalarının yan etkilerini araştırarak çok merkezli, prospektif randomize çalışmalarına gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: Preterm doğum, Betametazon, Düşük doğum ağırlığı

T Klin Jineköl Obst 2004, 14:195-199

Summary

Objective: The aim of this study is to compare respiratory depression, sepsis, intraventricular hemorrhage and mortality risk together with the delivery weight and head circumference among preterm delivery cases applied to our clinic between 1997-2003 and received either single and multiple doses of antenatal corticosteroids or no corticosteroids.

Material and Methods: Files of preterm delivery fetus at our clinic between 1997-2003 were scanned retrospectively. Fetus delivered preterm were classified into 3 groups as receiving no steroid (n=27), receiving single dose steroid (n=33) and receiving multiple dose steroid (n=5). While antenatal steroid administration was performed as 12 mg 2x2 IM every 12 hours, multiple doses were repeated every 7 days in case the delivery was delayed. Groups were compared using Fisher's exact test and Pearson cross tab with respect to respiratory depression, sepsis, intraventricular hemorrhage and morbidity risk; and with one-way Anova with respect to weight and head circumference.

Results: Regarding respiratory depression, sepsis, intraventricular hemorrhage and morbidity rate, there was no statistically significant difference among the three groups. Only, birth weight of fetus injected with single dose steroid were significantly lower than the weight of those that are not injected with steroid (p=0.018). Birth weight of fetuses injected with multiple doses of steroid were not significantly different compared to the weight of those that did not receive steroid (p>0.05). Moreover, there was no difference among the groups with regard to head circumference (p>0.05).

Conclusion: Single dose betamethasone therapy in preterm delivery may cause low birth weight in fetuses. However, multiple center, prospective studies need to be carried out to investigate side effects of single and multiple doses of steroid.

Key Words: Preterm delivery, Bethamethasone, Low birth weight

T Klin J Gynecol Obst 2004, 14:195-199

Antenatal kortikosteroid tedavisinin preterm infantlar üzerinde büyük oranda AC matürasyonu ile ilgili olmak üzere çok önemli yararları vardır (1). Antenatal glukokortikoidler 34. gebelik haftasından önce preterm doğum riski olan kadınlara respiratuar distress sendromu başta olmak üzere prematürite komplikasyonlarının şiddeti ve insidansını azaltmak ve preterm bebek ölümlerini önlemek amacıyla rutin olarak verilmektedir. Randomize çalışmaların çoğunluğu 1982'den beri yapılan bu tedaviyi desteklemektedir ancak bu çalışmalar 28. gebelik haftası öncesi preterm doğumu çok az kapsamaktadır. Bununla birlikte son zamanlarda neonatal ve obstetrik bakımın düzelmesi daha immatür infantların yaşam olasılığını arttırmıştır ve 22. gebelik haftası üzerinde preterm doğum riski olan kadınların da sıklıkla glukokortikoidlerle tedavi edilmesine yol açmıştır (2).

Plasental kortikotropin releasing hormon plasental kan akımının lokal düzenlenmesini sağlayan fetoplasental sirkülasyonun güçlü bir vazodilatör ajanıdır. Kortikosteroidlerin antenatal verilmesi CRH'nin sekresyonunu ve plasental ekspresyonunu düzenleyerek preterm doğum riskindeki gebeliklerde perinatal sonuçları iyileştirmekte ve fetal matürasyonun gelişimini arttırmaktadır. Yüksek riskli gebeliklerin %5'i ve tüm gebeliklerin yaklaşık %0.3'ü umbilikal arterde end-diastolik akım yokluğunun görüldüğü artmış plasental vasküler rezistans ile karakterizedir. Doppler USG ile artmış plasental vasküler rezistansın saptandığı yüksek riskli bu gebeliklerin büyük bir bölümünde betametazon verilmesini takip eden birkaç gün içerisinde dalga formunun geri döndüğü gözlenmiş ve umbilikal arter akımı dalga formundaki bu değişikliklerin steroidlerin indüklediği artmış CRH sekresyonuna bağlı olduğu düşünülmüştür (3).

Liggins'in ilk çalışmalarından bu yana randomize kontrollü çalışmaların metaanalizi erken doğum riskindeki kadınlarda tek doz glukokortikoid verilmesinin yenidoğanda intraventricüler hemoraji, nekrotizan enterokolit ve respiratuar distress sendromu riskini azalttığını göstermiştir (4). Tek doz glukokortikoid tedavisinin yararlı etkileri biliniyor olmakla birlikte persiste preterm do-

ğum riskinde olan vakalarda tekrarlayan dozlarda kortikosteroid verilmesi obstetrisyenler arasında yaygın hale gelmiştir. Deneysel olarak koyunlarda tekrarlayan glukokortikoid enjeksiyonlarının fetal ağırlığı azalttığı gösterilmiştir, ancak günümüzde bu enjeksiyonların insandaki etkileri konusundaki deliller çelişkilidir (5).

Biz bu çalışmada preterm doğum riski olan fetuslarda akciğer matürasyonunu sağlamak amacıyla antenatal dönemde tek doz ya da multipl doz kortikosteroid uygulamasının fetal ağırlık ve baş çevresi üzerine etkisini araştırarak intrauterin gelişme geriliğine yol açıp açmadığını ve solunum sıkıntısı, sepsis, intraventricüler hemoraji ve ölüm oranlarını karşılaştırarak doğum sonrası fetal morbidite ve mortaliteyi arttırıp arttırmadığını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı kliniğinde Şubat 1997-Mayıs 2003 yılları arasında preterm olarak doğan fetusların kayıtlarına dosyaların retrospektif olarak taranması yoluyla ulaşıldı. Preterm doğan tüm fetuslar antenatal dönemde kortikosteroid uygulamalarına göre 3 gruba ayrıldı.

- 1.grup; steroid uygulanmayanlar (n=27)
- 2.grup; tek doz steroid uygulananlar (n=33)
- 3.grup; multipl doz steroid uygulananlar (n=5)

Kortikosteroid uygulaması betametazon 12 mg (2x2) intramuskular enjeksiyon şeklinde yapılırken multipl dozlar doğumun gerçekleşmemesi durumunda aynı şekilde 1 hafta arayla tekrarlanmıştı. 28.gebelik haftasından önce ve 34.gebelik haftasından sonra doğan bebeklerle ikiz gebelikler, preeklampatik, hipertansif, diyabetik ve diğer sistemik hastalığı olan annelerden doğan bebekler çalışmadan çıkarıldı. Preterm doğan fetusların dosyalarının incelenmesi ile kilo ve baş çevreleri yanında doğum sonrası bebekte solunum sıkıntısı, sepsis, intraventricüler hemoraji veya fetal ölüm olup olmadığı öğrenildi.

Olgulardan elde edilen tüm veriler SPSS (11.0 for Windows) programı kullanılarak analiz edildi.

İstatistiki değerlendirmede sonuçlar solunum sıkıntısı, sepsis, intraventricüler hemoraji ve ölüm riski açısından Fisher'in exact testi ve Pearson cross tab ile kilo ve baş çevresi açısından ise one-way Anova ile karşılaştırıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

1997-2003 yılları arası obstetrik dosyalarının retrospektif olarak taranması ile 65 tanesinin preterm doğum olduğu öğrenildi. Preterm doğum yapan annelerin ortalama yaşı 26.7, ortalama gestasyonel hafta ise 32.7 idi. Annelerin %48.7'si ilkökul, % 33'ü ortaokul, %18.3'ü lise ve yüksekökul mezunuydu. Olguların %77 gibi anlamlı bir çoğunluğunda idrar yolu enfeksiyonu saptanmıştı, idrar yolu enfeksiyonu olan tüm olgularda maternal antibiyotik alımı sözkonusuydu (Tablo 1).

Preterm doğan 65 fetusun 27'sine (%41.5) antenatal dönemde kortikosteroid uygulaması yapılmamıştı. 33 fetusa (%50.7) tek doz kortikosteroid uygulaması yapılırken, 5 fetusa (%7.8) 7 gün arayla tekrar edilmek suretiyle multipl doz steroid uygulaması yapılmıştı (Tablo 2).

Üç grup arasında solunum depresyonu, sepsis, intraventricüler hemoraji ve ölüm oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Baş çevresi açısından da anlamlı bir fark bulunamazken ($p > 0.05$); doğum kiloları açısından tek doz kortikosteroid yapılan fetusların doğum kiloları steroid uygulanmayan fetusların doğum kilolarına göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p = 0.018$). Multipl doz steroid uygulanan fetusların doğum kiloları uygulanmayanlara göre anlamlı olarak farklılık göstermiyordu ($p > 0.05$) (Tablo 3).

Tartışma

Antenatal glukokortikoidlerin preterm infantlarda respiratuar distres sendromu insidansı ve şiddetini azalttığı (6), deneysel çalışmalarda (7) akciğer kompliyansında düzelme sağladığı gösterilmiştir. Bu durum steroidlerin fetal akciğer üzerine matürasyon sağlayıcı etkisini açıklamaktadır. Bununla birlikte doğumun 7 veya daha fazla gün içerisinde gerçekleşmemesi durumunda tek doz uygulamaya göre ek yararlı etkileri tam olarak

Tablo 1. Olguların genel özellikleri

Değişken	Ortalama	%x
Yaş	26.7	
Gestasyonel Yaş	32.7	
Öğrenim Durumu		
İlkökul		48.7
Ortaokul		33
Lise ve yüksekökul		18.3
İdrar Yolu Enfeksiyonu Varlığı		77

Tablo 2. Preterm doğan fetuslara steroid uygulama oranları

Değişken	Sayı	%x
Streoid uygulanmayan	27	41.5
Tek doz steroid uygulanan	33	50.7
Multipl doz steroid uygulanan	5	7.8
Toplam	65	100

Tablo 3. Değişkenler ve p değerleri

	Tek doz steroid uygulanan	Multipl doz steroid uygulanan
Steroid uygulanmayan (Doğum kilosu)	$P = 0.018$	$p > 0.05$
Steroid uygulanmayan (Baş çevresi)	$p > 0.05$	$p > 0.05$
Steroid uygulanmayan (Fetal morbidite ve mort.)	$p > 0.05$	$p > 0.05$

bilinmiyor olsa da klinik pratikte glukokortikoidlerin tekrarlayan dozlarda uygulanımı oldukça yaygındır. Bu uygulama Howie ve Liggins'in (8) ve Gamsu ve ark.'larının (9) 7-10 gün sonra steroidlerin etkilerinin kaybolduğunu bildiren yayınları temel alınarak yapılmaktadır. Crowley (10) tarafından yapılan bir metaanalizde de tedavi sonrası 7 günden sonra doğan infantlarda respiratuar distres sendromu insidansında anlamlı bir azalma olmadığı gösterilmiştir. Maalesef insanlarda tekrar edilen antenatal glukokortikoidlerin risklerini ya da

yararlarını değerlendiren prospektif, randomize çalışmalar bulunmamaktadır. Tekrarlanan antenatal steroid tedavileri ile ilgili kliniksel deneyimleri değerlendiren son retrospektif çalışmalar steroidlerin termde respiratuar distress sendromu ve ölüm oranlarında ve ayrıca baş çevresi ve doğum kilosunda azalmaya yol açıp açmadığı konusunda çelişkili sonuçlar vermektedir (11,12).

İnsan çalışmaları gibi hayvan çalışmalarında da kullanılan steroid tipine ve deney hayvanı tipine göre değişen farklı sonuçlar alınmıştır. Jobe ve ark. (13) gebe koyunlar üzerinde yaptıkları çalışmalarında, betametazon uygulaması sonrası preterm doğan fetuslarda tek doz grubunda plaseboya göre %11 daha düşük doğum ağırlığı tespit ederken, 3 doz uygulama sonrası %25 daha düşük doğum ağırlığı bulmuşlardır. Engle ve ark. (14) ise maymunlar üzerinde deksametazon ile yaptıkları çalışmada, tek veya multipl doz steroid uygulaması ile doğum ağırlığında bir düşüş saptamamışlardır. Buna karşılık Willet ve ark.'ları (7) gebe koyunlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada gebeliğin farklı günlerinde maternal betametazon uygulamışlar ve multipl steroid uygulaması sonrası fonksiyonel akciğer volümünde anlamlı artış saptarken ilerleyen gebelik ayıyla birlikte doğum kilosunda anlamlı azalma tespit etmişlerdir. Multipl glukokortikoid uygulamasının parankimal ve nonparankimal yapısal değişikliklere yol açarak gaz değişimi ve kompliyansı düzelttiğini ve sürfaktan sentezi ile birlikte akciğerde yapısal değişiklikleri sağlayarak da akciğer matürasyonunu kolaylaştırdığını ifade etmişlerdir.

Ancak literatürdeki hayvan deneylerinden farklı olarak bizim taramamızda postpartum dönemde solunum depresyonu açısından tüm gruplar arasında anlamlı farklılık saptanamamıştır. Ayrıca intraventriküler hemoraji ve ölüm oranları açısından da betametazon uygulamasının yararı kendi hastanemizdeki pratiğimizde gösterilememiştir.

Preterm doğum sonrası akciğer fonksiyonlarında iyileşme sağlamak amacıyla antenatal kortikosteroid uygulaması yapılmasının düşük doğum ağırlığına yol açtığına saptanması düşündürücüdür. Çünkü düşük doğum ağırlığının yaşa-

mın ilerleyen dönemlerinde hipertansiyon ve diyabet gibi hastalıklarla olan yakın ilişkisi çok iyi bilinmektedir. Ratlarda gebeliğin son haftalarında glukokortikoide maruz kalma düşük doğum ağırlığına yol açtığı gibi yetişkin dönemlerinde kan basıncında artış ve glukoz intoleransına sebep olmuştur (15). Plasentada maternal glukokortikoidlerin inaktif formlara dönüşünü sağlayan ve böylece fetal sirkülasyonda steroidlerin yükselmesini engelleyen bir enzim olan 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 (11 β HSD2) inhibisyonu ile rat fetusunun maternal glukokortikoidlere aşırı maruz kalması postnatal hiperglisemi gelişimi ve kan basıncında artışın da eşlik ettiği düşük doğum ağırlığına neden olmuştur (16, 17). Doğum ağırlığı ve glukoz toleransı üzerine 11 β HSD2 inhibisyonunun bu etkileri maternal glukokortikoidlerle ilişkilidir, çünkü maternal adrenalectomi, 11 β HSD2 inhibitörü karbenoksalon uygulanan gebe ratların yavrularında hem doğum ağırlığı hem de glukoz toleransını düzeltmiştir (17). Ancak glukoz toleransı ve arteriyal kan basıncındaki bu değişikliklerin intruterin gelişme geriliğinin bir sonucu olarak indirekt etkiye mi sekonder yoksa artmış glukokortikoidlerin direkt etkisine mi sekonder olduğunu ayırtetmek mümkün değildir. Antenatal steroid tedavisinin düşük doğum ağırlığına yol açıp açmadığı hatta tek doz veya multipl doz uygulamalarının hangisinin daha fazla düşük doğum ağırlığına yol açtığı konusunda ki literatür bilgileri ve hayvan çalışmaları çok çelişkili sonuçlar vermekle birlikte genel kanı multipl doz steroid uygulamasının daha çok düşük doğum ağırlığına yol açtığı şeklindedir.

Bizim çalışmamızda hayvan deneylerinden farklı olarak tek doz betametazon uygulanan grupta doğum ağırlığının düşük olmasına rağmen, multipl doz uygulanan grupta farksız çıkması multipl uygulama yapılan grupta sayının düşük olmasından kaynaklanabilir. Bunun yanısıra tek doz betametazon yapılanlarda daha düşük doğum ağırlığı bulunması dikkat çekicidir.

Sonuç olarak; tek doz antenatal betametazon uygulaması insanlarda düşük doğum ağırlığına yol açabilir. Ancak bu derece çelişkili literatür bilgile-

rimizin olduğu bir konuda tek doz ve multipl doz uygulamalarının yan etkileri açısından insanda gerçekleştirilecek çok merkezli, prospektif, randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Moss TJM, Harding R, Newnham JP. Lung function, arterial pressure and growth in sheep during early postnatal life following single and repeated prenatal corticosteroid treatments. *Early Human Development* 2002; 66:11-24.
2. Jobe AH, Newnham J, Willet K, Sly P, Ikegami M. Fetal versus maternal and gestational age effects of repetitive antenatal glucocorticoids. *Pediatrics* 1998; 102(5):1116-24.
3. Wallece EM, Baker LS. Effect of antenatal betamethasone administration on placental vascular resistance. *The Lancet* 1999; 353(24):1404-07.
4. Moss TJM, Sloboda DM, Gurrin LC, Harding R, Challis JRG, Newnham JP. Programming effects in sheep of prenatal growth restriction and glucocorticoid exposure. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 2001; 281:960-70.
5. Mirabile C, Draper M, Veille JC, Mueller-Heubach F. Single versus multiple course glucocorticoid administration and effects on fetal growth. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 178-83.
6. National Institutes of Health. Consensus development panel on the effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. *JAMA*, 1995; 273:413-8.
7. Willet KE, Jobe AH, Ikegami M, Kovar J, Sly PD. Lung morphometry after repetitive antenatal glucocorticoid treatment in preterm sheep. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1437-43.
8. Howie RN, Liggins GC. The New Zealand study of antepartum glucocorticoid treatment. Lung development. *Biological and Clinical Perspectives* 1982; 255-65.
9. Gamsu HR, Mullinger BM, Donnai P, Dash CH. Antenatal administration of betamethasone to prevent respiratory distress syndrome in preterm infants. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96:401-10.
10. Crowley P. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials-1972-1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:322-35.
11. Allen VM, Allen AC, Usher RH, Liston RM. The effect of multiple courses of maternal antenatal steroids on the prevention of complications of prematurity. *AM J Obstet Gynecol*. 1997; 176-48.
12. Abbasi S, Tolosa J, Debss R, Grous MK, Gerdeas JS. Effect of single versus serial courses of antenatal steroids on neonatal and maternal outcome. *Pediatr Res*. 1997; 41:135A.
13. Jobe AH, Wada N, Berry LM, Ikegami M, Ervin MG. Single and repetitive maternal glucocorticoid exposures reduce fetal growth in sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:880-5.
14. Engle MJ, Kemnitz JW, Rao IJ, Perelman RH, Fannel PM. Effects of maternal dexamethasone therapy on fetal lung development in the rhesus monkey. *Am J Perinatol* 1996; 13:399-407.
15. Nyirenda MJ, Lindsay RS, Kenyon CJ, Burchell A, Seckl JR. Glucocorticoid exposure in late gestation permanently programs rat hepatic phosphoenolpyruvate carboxykinase and glucocorticoid receptor expression and causes glucose intolerance in adult offspring. *J Clin Invest* 1998; 101:2174-81.
16. Lindsay RS, Lindsay RM, Edwards CR, Seckl JR. Inhibition of 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase in pregnant rats and the programming of blood pressure in the offspring. *Hypertension* 1996; 27:1200-04.
17. Lindsay RS, Lindsay RM, Waddell BJ, Seckl JR. Prenatal glucocorticoid exposure leads to offspring hyperglycaemia in the rat: studies with the 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase inhibitor carbenoxolone. *Diabetologia* 1996; 39:1299-305.

Geliş Tarihi: 30.12.2003

Yazışma Adresi: Dr.Yeşim BÜLBÜL BAYTUR
Erzene Mah. 113/5 Sok.
Çamlıca Sitesi B Blok Daire 3
35040 Bornova-İZMİR
yesimbülbul@yahoo.com.

*9-12 Ekim 2003 tarihleri arasında Çeşme/İzmir'de Perinatal Tıp 2003-Perinatal Medicine 2003 kongresinde poster olarak sunulmuştur.