

Antenatal Kortikosteroidlerin Kullanımı Hakkında Görüş

Hazırlayanlar: Dr. İnanç Mendilcioğlu, Dr. Cem Y. Sanhal
Türkiye Maternal Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği

Özet

Antenatal kortikosteroidler günümüzde yenidoğan ve sonraki dönemlerde preterm doğuma bağlı gelişebilecek olası olumsuz sonuçların azaltılması amacıyla uygulanmaktadır. Gebeliklerinin 24 - 33+6 haftaları arasında ve 7 gün içerisinde preterm doğum riski ile karşı karşıya kalan hastalara çeşitli protokollerle uygulanan antenatal kortikosteroidlerin, neonatal morbidite-mortalite üzerine olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Uluslararası ve ulusal dernekler tarafından yayınlanan birçok kılavuzda geç preterm dönemde (34 - 36+6 hafta arası) doğum riski olan gruplarda da kullanımı önerilmektedir. Diğer yandan, ülkemizde antenatal kortikosteroidlerin gereksiz kullanımları da yapılmaktadır. Özellikle riskli gebelerde (preterm doğum öyküsü, çoğul gebelikler, fetal gelişme kısıtlılığı vs.) uygun tedavinin yapılması için gerekli şartlar oluşmadan, erken - koruyucu amaçlı uygulamalar gözlenebilmektedir. Erken yapılan uygulamalar tekrar dozları arttırabilmektedir. Bu ilaçların anne ve bebekte ortaya çıkarabileceği potansiyel sorunlar akılda tutulmalıdır. Türkiye Maternal Fetal ve Perinatoloji Derneği, antenatal kortikosteroidlerin uygun ve gerekli endikasyonlar oluşmadan koruyucu amaçlı olarak uygulanmalarını önermemektedir.

► Antenatal Kortikosteroidlerin faydaları nelerdir ?

Antenatal kortikosteroidler preterm doğum tehdidi ile karşı karşıya kalan gebelere, preterm doğumun yenidoğan üzerine olabilecek olumsuz etkilerini azaltmak amacı ile uygulanırlar. Antenatal kortikosteroidlerin yenidoğan üzerine olan kısa dönem faydaları son dönemde yayınlanan bir derlemede kapsamlı bir şekilde bildirilmiştir (Tablo 1) (1).

Tablo 1. Antenatal Kortikosteroidlerin Kısa Dönem Faydaları

Respiratuvar distres sendromunda (RDS) azalma	<ul style="list-style-type: none">• RDS 'de azalma (rölatif risk [RR] 0.66, 95% CI 0.56-0.77; 28 çalışma, 7764 yenidoğan)• Orta - şiddetli RDS'de azalma (RR 0.59, 95% CI 0.38-0.91; 6 çalışma, 1686 yenidoğan)• Mekanik ventilasyon ihtiyacında azalma (RR 0.68, 95% CI 0.56-0.84; 9 çalışma, 1368 yenidoğan)
Diğer etkiler	<ul style="list-style-type: none">• Intraventriküler kanamada azalma (RR 0.55, 95% CI 0.40-0.76; 16 çalışma, 6083 yenidoğan)• Nekrotizan enterokolitte azalma (RR 0.50, 95% CI 0.32-0.78; 10 çalışma, 4602 yenidoğan)• Neonatal mortalitede azalma (RR 0.69, 95% CI 0.59-0.81; 22 çalışma, 7188 yenidoğan)• İlk 48 saatteki sistemik enfeksiyonda azalma (RR 0.60, 95% CI 0.41-0.88; 8 çalışma, 1753 yenidoğan)

► Gebelere Hangi Durumlarda Antenatal Kortikosteroid Uygulanmalıdır ?

Antenatal kortikosteroidler, gebelik haftası **24+0 ile 33+6 haftalar** arasında kalan ve **7 gün içerisinde doğum riski olan gebelere** uygulanmalıdır. Bu koşullardaki çoğul gebeliklerde, hipertansif hastalarda, fetal gelişme kısıtlılığı saptanan vakalarda ve erken membran rüptürü durumunda da tedavi uygulanmalıdır (2,3,4). Bu haftalar arasında pregestasyonel ve gestasyonel diyabet tanısı almış gebelerde 7 gün içerisinde erken doğum riski varsa antenatal kortikosteroidler uygulanmalıdır, ancak annenin kan glukoz seviyeleri sıkı kontrol edilmelidir (3,4). Son dönemde bazı öneriler, gebelik haftası 23+0 Hf ve üzeri olan gruba da aile istemi olursa tedavi uygulanmasına işaret etmektedir (2).

En sık kullanılan tedavi şemaları;

- 1) 24 saat ara ile, 2 doz, 12 mg, intramuskuler betametazon veya
- 2) 12 saat ara ile, 4 doz, 6 mg, intramuskuler deksametazondur (5).

Betametazon ile deksametazon arasında tercih açısından belirgin farklar bulunmamaktadır (2,3). **Bu kortikosteroid uygulamaları tek kür olarak yapılmalıdır. Haftalık tekrarlanmalardan kaçınılmalıdır.**

► Tekrar yada Kurtarma Dozu Yapılmalı mıdır ?

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 24-34 hafta arası tek kür antenatal kortikosteroid tedavisi sonrası 7 gün içinde preterm doğum olmaz ise ve sonraki 7 gün içinde preterm doğum riski yüksek ise tek sefer olmak üzere ek bir kür antenatal kortikosteroid tedavisi önermektedir(3). American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) ise(2), aynı şartlarda ilk kürden sonra 14 gün içinde doğum olmazsa tek seferlik ek bir kür önermektedir. Bu yaklaşımda tekrar kür yerine tekrar tek doz betametazon uygulamasını tercih edenler de vardır (6).

► Geç Preterm Dönemde Antenatal Kortikosteroid Yapılmalı mıdır ?

Geç preterm döneme yönelik dernek önerileri Tablo 2 'de verilmiştir. Gebelik haftaları 34+0 ile 36+6 arasında olan gebelere uygulanacak tedavi konusunda farklı görüşler vardır (**Tablo 2**).

► Antenatal Kortikosteroidlerin Olumsuz Etkileri Nelerdir ?

Tek kür antenatal kortikosteroidler, yenidoğan ve infantil dönem ile ilgili olumsuz sonuçlarda artışa yol açmamaktadır(1). Tekrarlayan dozlarda uygulanan antenatal kortikosteroidlerin (özellikle 4 doz sonrası), düşük doğum ağırlıklı bebek oranını arttırdığını bildiren yayınlar vardır (9,10). Öte yandan, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da tekrarlayan dozların artmış serebral palsi sıklığı (RR 5.68, 95% CI 0.69-46.7) ile birlikte olduğu bildirilmiştir(11). Gestasyonel haftaları 34+0 ile 36+6 arasında olan gebelere uygulanan betametazon tedavisine maruz kalmış çocuklar ile ilgili uzun dönem nöro-gelişimsel sonuçlar bilinmemektedir. Bir çalışmada, ≥ 37 gestasyonel haftada betametazona maruz kalan gebelerin 8 - 15 yaş arasındaki

çocuklarının okul başarıları incelenmiştir. Her ne kadar objektif bir değerlendirme metodu kullanılsa ve ulusal standardizasyon birimine göre net olarak fark saptanmasa da, betametazona maruz kalmış çocukların okul başarıları en düşük gruba dahil oldukları bildirilmiştir (12).

Tablo 2. Derneklerin Geç Preterm Döneme Yönelik Antenatal Kortikosteroid Önerileri

		Öneri
ACOG (2)	Gestasyonel haftaları 34+0 ve 36+6 olan tekil gebelere, 7 gün içerisinde doğum riski yüksekse ve koryoamnionit bulguları yoksa tek kür betametazon önerilir. Betametazon için zaman kazanma amacı ile tokoliz yapılmamalıdır. Daha önce antenatal kortikosteroid yapılmış hastalara uygulanmamalıdır. Yenidoğan şiddetli ve dirençli hipoglisemi açısından takip edilmelidir.	Var
NICE (7)	Gestasyonel haftaları 34+0 ve 35+6 olan ve preterm eylem şüphesi veya tanısı olan veya preterm erken membran rüptürü olan gebelere betametazon önerisinin düşünülebileceğini bildirmiştir.	Var (34+0-35+6 haftalar arası)
SMFM (8)	Gestasyonel haftaları 34+0 ve 36+6 olan tekil gebelere, 7 gün içerisinde doğum riski yüksekse tek kür betametazon uygulanmalıdır. Betametazon için zaman kazanma amacı ile tokoliz yapılmamalıdır.	Var
WHO (3)	Gestasyonel haftaları 34+0 ve 36+6 olup sezaryen planlanan tekil gebelere antenatal kortikosteroid tedavisi önerilmemektedir.	Yok
FIGO (4)	Gestasyonel haftaları 34+0 ve 36+6 olan tekil gebelere, 7 gün içerisinde doğum riski yüksekse ve daha önceden kortikosteroid almadı ise tek kür betametazon önerilir.	Var

NICE: National Institute of Health and Care Excellence, **SMFM:** Society of Maternal-Fetal Medicine, **FIGO:** International Federation of Gynecology and Obstetrics.

► Uygunsuz Antenatal Kortikosteroid Kullanımları Nelerdir ?

- Rutin olarak tüm gebelere koruyucu amaç ile uygulanması.
- Çoğul gebelere, sadece çoğul oldukları ve erken doğum riski olmadığı halde sadece erken doğum riskiyle karşılaşabilecekleri için uygulanması.

- Riskli gebelerde (gebeliğin hipertansif durumları, erken doğum öyküsü, intrauterin gelişme kısıtlılığı vs.) uygun koşullar oluşmadan koruyucu amaç ile uygulanması.
- Yapılması gerekenden erken olarak antenatal kortikosteroid uygulanması ve sonucunda tekrarlayan doz uygulanma zorunluluğu oluşması. Tedavinin en etkili olduğu dönem uygulama sonrasında 24 saat ile 7 günlük periyottur. Kısa dönem olumlu etkiler saatler içinde başlamaktadır (13). Diğer taraftan 7. günden sonra fayda önemli derecede azalmaktadır (14,15).
- Preterm doğumun kaçınılmaz olduğu durumlarda doz aralıklarının kısaltılması. Bu yaklaşımın ek bir katkısı gösterilememiştir (2).

Kaynaklar

1. Roberts D, Brown J, Medley N, et al. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev. 2017;3:CD004454.
2. Committee Opinion No. 713: Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. Obstet Gynecol. 2017;130(2):e102.
3. WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes Highlights and Key Messages from the World Health Organization's 2015 Global Recommendations http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/preterm-birth-highlights/en/.
4. FIGO Working Group on Good Clinical Practice in Maternal-Fetal Medicine. Good clinical practice advice: Antenatal corticosteroids for fetal lung maturation. Int J Gynaecol Obstet. 2019;144(3):352-355.
5. Jobe AH, Goldenberg RL. Antenatal corticosteroids: an assessment of anticipated benefits and potential risks. Am J Obstet Gynecol. 2018;219(1):62-74.
6. Lee MJ and Guinn D. Antenatal corticosteroid therapy for reduction of neonatal respiratory morbidity and mortality from preterm delivery. In: UpToDate, Lockwood CJ, Martin R (Ed), UpToDate, 2019.
7. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng25/chapter/Recommendations#maternal-corticosteroids>..

8. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Publications Committee. Implementation of the use of antenatal corticosteroids in the late preterm birth period in women at risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(2):B13.
9. Wapner RJ, Sorokin Y, Thom EA, et al. Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids: evaluation of safety and efficacy. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195:633.
10. Murphy KE, Willan AR, Hannah ME, et al. Effect of antenatal corticosteroids on fetal growth and gestational age at birth. *Obstet Gynecol* 2012; 119:917.
11. Wapner RJ, Sorokin Y, Mele L, et al. Long-term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *N Engl J Med* 2007;357:1190-8.
12. Stutchfield PR, Whitaker R, Gliddon AE, et al. Behavioural, educational and respiratory outcomes of antenatal betamethasone for term caesarean section (ASTECS trial). *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;98(3):F195.
13. Norman M, Piedvache A, Børch K, et al. Association of Short Antenatal Corticosteroid Administration-to-Birth Intervals With Survival and Morbidity Among Very Preterm Infants: Results From the EPICE Cohort. *JAMA Pediatr* 2017; 171:678.
14. Melamed N, Shah J, Soraisham A, et al. Association Between Antenatal Corticosteroid Administration-to-Birth Interval and Outcomes of Preterm Neonates. *Obstet Gynecol* 2015; 125:1377.
15. Wilms FF, Vis JY, Pattinaja DA, et al. Relationship between the time interval from antenatal corticosteroid administration until preterm birth and the occurrence of respiratory morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205:49.e1.