



Antenatal Kortikosteroid Tedavisi

Prof. Dr. Feride Söylemez

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Etki Mekanizması

- Antenatal steroidler yapısal ve biyokimyasal değişikliklerle akciğer mekanizmasını ve gaz alışverişini düzeltirler
- Tip I pneumosit: alveolda gaz alışverişi
- Tip II pneumosit: Surfaktan üretimi ve sekresyon

Antenatal Steroid İlaçlar

- Betamethasone
- Deksamethasone
- Hidrokortizon

Antenatal Steroid İlaçlar

- Betamethasone
 - 3 mg betamethasone sodyum fosfat
 - 3 mg betamethasone asetat
- Biyolojik yarılanma ömrü 35-54 saattir.
- Maternal enjeksiyonu takiben % 20'si kord kanında bulunur
- Sadece IM kullanılır

Antenatal Steroid İlaçlar

- Deksamethasone
- Sodyum fosfat ile bağlı olup hızlı etkilidir,
- Yarı ömrü kısadır, sık tekrar gerektirir
- Gastrointestinal yolla emilir, ancak güvenilirlik ve etki oral yolla fetal monitorizasyon çalışılmamıştır.

Antenatal Steroid İlaçlar

- Hidrokortizon
- Plasental enzimlerle metabolize edilir
- Faydalı fetal etki görülmesi azdır
- Doz: 500 mg IV 12 saat ara ile 4 doz verilmelidir.

Antenatal Steroid Uygulaması

Betametazon 2 doz 12 mg (IM) 24 st ara ile
veya
Deksametazon 4 doz 6 mg (IM) 12 st ara ile

Betametazonda etkinlik daha fazla

Lee BH, Pediatrics 2006

Betamethasone -Deksamethason

- Bu iki steroid de plasentada 11 beta-hidroksi steroid dehidrogenaz tip 2 ile daha az metabolize olurlar ve bu dozların %75-80'i fetüsün reseptörlerine bağlanır.
- Vücut kitle indeksi steroid dozunu etkiler mi?
 - Maternal ve kord kanında obez ve obez olmayanlarda aynı bulunmuştur.

Etkinlik

- 12 çalışmayı içeren bir derleme sonucunda;
 - Deksamethasone ve Betamethasone arasında RDS ve Neonatal ölüm riski açısından istatistiksel fark bulunamamıştır
 - Deksamethasone IVH'de daha etkin gibi gözükse de ciddi IVH ve periventriküler lokomalizide fark izlenmemektedir.
 - Uzun süreli deksamethasone takibi olmadığı için betamethasone önerilmektedir. Dexamethasone kullanacaksa koruyucu olarak sulfite içermeyen preparat kullanılmalıdır

Respiratuar Distress Sendromu (RDS)

- RDS azaltmada: 21 çalışma, 4038 yenidoğan ile yapılan çalışma sonucunda
 - RR: 0.66, (%95 CI 0.59-0.73)
- Ciddi orta dereceli RDS azaltmada: 6 çalışma 1686 yenidoğan ile yapılan çalışma sonucunda
 - RR: 0.55, (%95 CI 0.43-0.71)

24 saat sonra ve 7 günden az sürede istatistiksel azalma görülmektedir

IVH, NEC, NNM, Enfeksiyonda azalma

- İntraventriküler hemoraji (RR= 0.54 [%95 CI 0.43-0.64]; 13 çalışma 2872 infant)
- Nekrotizan enterokolit (RR= 0.46 [%95 CI 0.29-0.74]; 8 çalışma 1675 infant)

IVH, NEC, NNM, Enfeksiyonda azalma

- Neonatal mortalite (RR= 0.69 [%95 CI 0.58-0.81]; 18 çalışma 3956 infant)
- Sistemik enfeksiyon (RR= 0.56 [%95 CI 0.38-0.85]; 5 çalışma 1319 infant)

Antenatal Steroid Uygulaması

- Uygulama zamanı:
 - 23-34 hafta arası
 - 23-32 hafta arası (erken membran rüptörü)

Cochrane Database, 2006

Antenatal Steroid Uygulaması

- 22-25 haftalar arası 10.000 infantı kapsayan kohort çalışmada:
 - Perinatal sonuçlar üzerine ciddi olumlu etki
 - 18-22 aya kadar fetal ölüm riskinin azalması
 - Nörolojik hasarda anlamlı azalma görülmüştür
- Bu olumlu etkiler 22 hafta gebelikte izlenmemiştir

Carla WA, JAMA, 2011

Doğum zamanlaması

- Antenatal steroidi 34 haftanın altında 1 doz alan infantlarda sonuçlar hiç almayanlara göre daha iyidir

ASTECS

(Antenatal Steroid Term Sezaryen Çalışması)

- 998 kadın >37 sezaryen ile doğum planlananlarda 48 saat önce antenatal steroid
- Solunum problemi antenatal steroid kullananlarda 2.4 vs 5.1 (RR= 0.46 [%95 CI 0.23-0.93])
- 34-37 haftalarda antenatal akciğer immatüritesi gösterilmiş olgularda steroid kullanımında en azından bir akciğer maturasyon testinin seviyesini ciddi oranda arttırmıştır

Brezilya Çalışması (plasebo kontrollü çalışma)

- 34-36 haftalar arasında betamethasone kullanımında RDS, Neonatal morbidite, hastanede kalış süresi açısından bir fayda gösterilememiştir.
- Haftalara göre de fayda gösterilememiştir
- Sarılık nedeni ile fototerapi alan bebek sayısı azalmıştır

>34 Hafta Antenatal Steroid Kullanımının Uzun süreli Neonatal etkisi?

- Erken gebelik antenatal steroid miyelinizasyonu geciktirirken
- Terme yakın beyin daha fazla mitotik aktiviteye sahiptir, steroid hücre ölümünü ve ciddi beyin büyüme ve fonksiyon bozukluğuna yol açabilir
- Ancak ASTECS çalışmasında 8-15 yıl sonra 37-38 haftalarda betamethasone almış grupta herhangi bir yan etki gösterilmemiştir.

- 34 hafta sonrası ACOG antenatal kortikosteroid kullanımını önermezken RCOG elektif sezaryen için 39 hafta altında önermektedir.

Antenatal Steroidlerin Yan Etkileri

- FHR paterninde değişiklikler (4-7 günde normale döner)
- Fetal solunum ve hareketler azalır
- Non-reaktif NST görülebilir
- Geçici olarak umblikal arter end diastolik akımda düzelme %63-71 vakada görülür (8 saat sonra ortalama 3 gün)

Uzun süreli Yan Etkiler

- Tek doz antenatal steroid kullanımı fetus üzerinde herhangi bir olumsuz etkiyi arttırmaz

Roberts D. Cochrane Database 2006

- 3-6-12-22-30 yıllık takiplerde büyüme, akciğer fonksiyonları, psikoseksüel, motor, zihinsel, nörolojik ve oftalmolojik yan etki gösterilmemiştir.

Dessensino. Pediatrics 2000

Dalziel SR. BMJ 2005

Uzun süreli Yan Etkiler

- 209 term doğan antenatal steroid almış çocuk içeren çalışmada
 - 6-11 yıl sonra akut psikososyal strese karşı kortizol reaktif artış görülmüştür

Alexander N. J Clin Endocrinol Metab 2012

Uzun süreli Yan Etkiler

- Aucland Steroid çalışmasında 253 betamethasone alan erişkin ile 281 plasebo alan erişkin 30 yıl sonra değerlendirilmiş;
 - Antenatal steroidin insülin rezistansını arttırdığı fakat kardiovasküler riskte fark olmadığı görülmüştür

Danziel SR. Lancet 2005

Uzun süreli Yan Etkiler

- Betamethasone ile ilgili diğer bir çalışmada aortik ark sertliğinde artış ve glukoz metabolizmasında değişiklikler gösterilmiştir.

Kelly BA. Pediatrics 2012

Maternal Yan Etkiler

- Maternal tek doz antenatal steroid tolransı iyidir. Maternal ölüm, koryoamniyonit veya puerperal sepsis artışı yoktur

Roberts D. Cochrane Database 2006

- Hafif mineralokortikoid aktivitesine sahip olduğu için Betamethasone hipertansiyonda kullanılmasında kontrendikasyon yoktur

Amorim MM. Am J Obstet Gynecol 1999

Maternal Yan Etkiler

- Geçici hiperglisemiye yol açabilir. Takriben 12. saatte başlar ilk 5 günde sonlanır

Gürbüz A. Am J Perinatol 2004

- Lokosit sayısı ilk 24 saatte Betamethasone ile %30 artar. Lenfosit sayısı düşer. 3 gün sonra normale döner

Vaisbach E. J Perinat Med 2002

Kortikosteroidler

- Koryoamniyotis, porfiri, tüberküloz ve kontrolsüz maternal diyabet durumunda kortikosteroidler kontrendikedir.

Haran K, Acta Obstet Gynecol Scand 2003

Doz Tekrarı

- Mükerrer doz tekrarı
 - Maternal Fetal Medicine Unit
 - SGA'yı %10 persantil ve %5 persantilde ciddi oranda arttırır
(%10 persantilde 19.3 – 8.4, %5 persantilde 10.4 – 4.7)
 - 32. gebelik haftasından sonra tekrarlayan dozlar plasental ağırlığı azaltır
 - Serebral palsy ??

Wagner RJ. Am J Obstet Gynecol 2006

Doz Tekrarı

- Diğer bir randomize çalışmada da tekrarlayan dozların doz sayısına bağlı olarak fetal büyümede azalmaya neden olduğu gösterilmiştir.
- Ancak maternal yan etkiye veya fetal ölüm/yaşamda, nörogelişimsel hastalığı ilk 5 yıl içinde ilişkili bulunmamıştır

Murphy KE, Obstet Gynecol 2012

Murphy KE, J Obstet Gynaecol Can 2011

Asztalos EV, JAMA Pediatr 2013

Antenatal Steroid Uygulaması

- Tek Doz tekrarı:
- 7 gün içinde doğum yapacak yüksek riskli grupta tek doz tekrarı RDS riskini yan etkileri arttırmadan azaltmaktadır
- Gebelik haftası 34'ün altında ,ilk yapılan steroid dozu 7-14 gün geçmiş ise *kurtarma dozu* önerilmektedir.

ACOG 2011

ACOG 2012

Tek Doz Tekrarı

- Annede ciddi koryoamniyonit ve puerperal sepsis artışı yoktur
- Gençlerde 18 ay-2 yıl düzeltilmiş yaşlarda zararlı ve faydalı ciddi bir etki yoktur

Kurtarma Tedavisi

- 3 plasebo kontrollü randomize çalışmada etki araştırılmıştır
 - 299 gebe de betamethasone RDS'nin azalmasında etki gösterilmemiştir. (%52 – %48)
 - 437 gebe RDS ciddi oranda azalmıştır (%41.4 - %61.6)
 - 85 plasebo kontrollü randomize çalışmada kurtarma tedavisi 34. gebelik haftasının altında ciddi olarak RDS azaltmaktadır (%34 - %56)
 - Bu tedavilerin hiçbirinde artmış yan etki gösterilmemiştir

Peltoniemi OM. Pediatric 2007

Gantte TJ. Am J Obstet Gynecol 2009

Mc Evay C. Am J Obstet Gynecol 2010

ACTORD

(Australasian Colloborative Trial of Repeat Doses of Steroids)

- Tekrarlayan dozlarda tek dozun 2'li enjeksiyon kadar etkili olduğu gösterilmiştir

Up-to-Date 2014

Özet

- Neonatal akciğer fonksiyonlarını düzeltir
- RDS, IVH, NE, sepsis ve neonatal mortaliteyi %50 civarında azaltır
- EMR veya erken doğum tedavisi alan grupta veya bir hafta içerisinde maternal veya fetal nedenlerle doğum yaptırılacak 34 hafta altındaki gebelerde kullanılmalıdır
- Betamethasone 12 mg 24 saat ara ile 2 doz IM
Deksamethasone 6 mg 12 saat ara ile 4 doz IM

Özet

- Alt hudut 23 hafta kabul edilmelidir
Üst hudut 34 hafta kabul edilmektedir
Eğer fetal pulmoner immaturite dökümante edilirse 34 hafta üstünde de kullanılabilir
- Doz tekrarı: 34. gebelik haftanın altında, steroid doz alımı 7-14 günden önce ise doğum 7 gün içerisinde ön görülüyor ise tek doz steroid uygulanabilir.



ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
EZDİN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

Teşekkürler