

Antenatal kortikosteroid uygulamalarındaki güncel gelişmeler

Meltem Antalyalı, Mekin Sezik.

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Isparta.

Özet

Preterm doğumları engellemede genel önlemler ve tokolitik tedaviler çoğunlukla başarısız olmaktadır. Doğum öncesi anneye verilen deksametazon ve betametazon, fetal akciğer gelişimini hızlandırarak erken doğan bebeklerde respiratuvar distres sendromu sıklığını azaltmaktadır. Mevcut derlemede, antenatal kortikosteroid tedavisine dair en son gelişmeler tartışılmıştır. Yeni bulgular, antenatal kortikosteroid tedavisinin deksametazon yerine betametazon kullanılarak 26–36. gebelik haftaları arasında, tek veya en az 14 gün aralık ile iki kür uygulama şeklinde yapılmasına işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: betametazon, kortikosteroid, preterm doğum, respiratuvar distres

Abstract

Current developments in antenatal corticosteroid administration

General measures and tocolytic treatments are usually unsuccessful for preventing preterm births. Dexamethasone or betamethasone, when administered maternally prior to delivery, accelerate fetal lung maturation and decrease the incidence of respiratory distress syndrome. In the present review, latest developments on antenatal corticosteroid therapy have been discussed. Recent data indicate that antenatal corticosteroid treatment would be completed as a single or rescue course at least 14 days apart between 26 to 36 weeks' gestation and by using betamethasone, but not dexamethasone.

Key words: betamethasone, corticosteroid, preterm birth, respiratory stress

Mevcut derlemede, Dr. Meltem Antalyalı'nın "Gebe Keçi Hayvan Modelinde İntraamniyotik ve Fetal İntramusküler Kortikosteroid Uygulamasının Fetal Akciğer Matürasyonu Üzerine Etkisi" isimli uzmanlık tezi çalışmasının genel bilgiler içeriğinin bazı altbölümleri kısmen temel alınmıştır.

Giriş

Preterm doğumlar, perinatal mortalitenin önde gelen nedenlerindedir. Preterm doğum, son adet tarihine göre doğum ağırlığı dikkate alınmaksızın 37. gebelik haftasından önce gebeliğin doğum ile sonlanması olarak tanımlanmaktadır. Prematürite, yenidoğanda en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Prematür yenidoğanlar tüm nüfusun %10'unu oluşturmakla birlikte neonatal mortalite ve morbiditeye katkısı %80'dir (1). Son 10 yıl içinde preterm doğum sıklığı artma eğilimindedir.

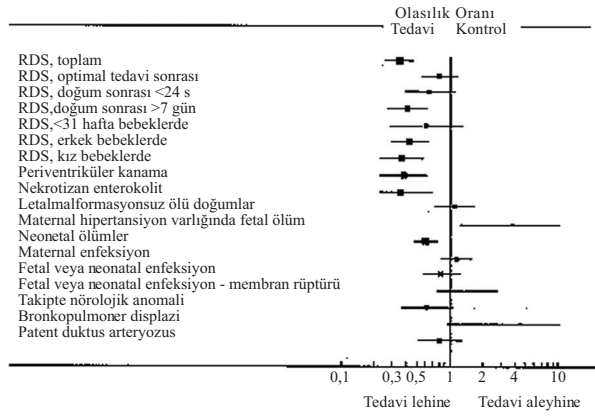
Prematüre bebeklerin hastanede kalış süreleri uzun, komplikasyon gelişme riski ve tedavi maliyetleri fazladır. Respiratuvar distres sendromu (RDS), intraventriküler kanama (İVK) ve nekrotizan enterokolit (NEK) gibi sorunlar prematür yenidoğanda, termdekilere göre daha sık

görülmektedir (2). Bu hastalıklara bağlı ortaya çıkan uzun dönem morbidite ekonomik ve etik açıdan da toplumu etkilemektedir (3). Ne yazık ki, preterm doğumları önlemeye yönelik girişimler başarısız olmaktadır. Mevcut tokolitik tedaviler, önemli yan etkilere yol açmakta ve perinatal mortalite oranlarını değiştirmemektedir. Dolayısıyla, fetüste akciğer gelişimini artıran antenatal kortikosteroid tedavileri günümüzde önem kazanmıştır.

Preterm doğum öncesi maternal kortikosteroid uygulamasının yenidoğanda RDS, İVK ve NEK sıklığını azalttığı bilinmektedir (Şekil 1). Fetal akciğer matürasyonunu uyarmak amacı ile 1970'li yıllarda başlayan antenatal glukokortikoid kullanımı günümüzde klinikte rutin bir yaklaşım haline gelmiştir. Bu amaçla, 12 mg betametazon (Celestone chronodose ampul®) i.m. 24 saat ara ile iki kez veya 6 mg deksametazon (Dekort ampul®) i.m. 12 saat ara ile dört kez uygulanmaktadır. Mevcut derlemede, bu tedavilere yönelik yeni gelişmeler özetlenecektir.

Yazışma Adresi: Doç. Dr. Mekin Sezik
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, 32260, Çünür, Isparta
Tel: 246.2119239
E-posta: msezik@med.sdu.edu.tr

Müracaat tarihi: 16.09.2010
Kabul tarihi: 28.02.2011



Şekil 1. Preterm doğum öncesi kortikosteroid kullanımının perinatal sonuçlara etkileri

Betametazon veya Deksametazon?

Antenatal kortikosteroid uygulamalarında stereoisomer olan betametazon (C16 β pozisyonunda) ve deksametazon (C16 α pozisyonunda) kullanılmaktadır (4). Bu iki molekülün tercih edilme nedeni plasentayı yüksek oranda geçerek, “hedef” olan fetal akciğere ulaşabilmeleridir. Yapılan çalışmalarda iki molekülün RDS’yi önlemedeki etkinlikleri benzer bulunmuştur (5). Ancak, son yıllarda betametazon tedavisinin daha etkili olabileceğine dair bazı kanıtlar biriktirmektedir. Betametazon molekülünün glukokortikoid reseptörlerine bağlanma eğiliminin fazla ve plazma yarılanma ömrünün uzun olması, etkisinin deksametazon molekülüne göre daha belirgin olmasını açıklamaktadır (6). İnsanlarda betametazonun maternal dolaşımdaki kabul edilen yarı ömrünün yaklaşık olarak 6 saat olduğu, fetal dolaşımdaki yarı ömrünün ise 12 saat civarında olduğu belirtilmektedir (7). Betametazonun pulmoner surfaktan üretimini artırıcı etkiye sahip olduğunu gösteren gebe tavşan modelinde; molekülün verilmesiyle fetal akciğerlerdeki elastin miktarında artma olduğu ve hava boşluğunda protein sızıntısında azalma olduğu gösterilmiştir (8). Bir diğer çalışmada betametazonun tavşan ve kuzularda yapısal akciğer gelişimini uyarıp, surfaktan üreten hücreleri, hava yolu epiteli ve pulmoner mezenşimal fibroblastların etkinliğini artırdığı gösterilmiştir. Yine, betametazon ve deksametazonun eşdeğer dozda fareye uygulandığı bir çalışmada betametazon uygulananlarda bellek işlevlerinde artış, deksametazon uygulananlarda ise azalma olduğu saptanmıştır. (9). Ayrıca, bazı hayvan deneylerinde deksametazona göre betametazonun fetal akciğer gelişimini daha fazla uyardığı ve orta dönemde nörogelişimi fazla etkilemediği sonuçlarına varılmıştır (10).

Dolayısıyla, fetal beyin dokusu gelişimindeki nöroprotektif etkisi ve müspet farmakokinetik özelliklerinden dolayı, antenatal akciğer gelişimini indüklemek için betametazon daha uygun bir tedavi seçeneği olarak gözükmektedir. Yeni bir Cochrane derlemesinde (11) ise deksametazon kullanımı betametazona göre intraventriküler kanama riskini daha fazla azaltmasına rağmen deksametazon grubundaki bebeklerin yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı yaklaşık 4 kat daha fazla bulunmuştur. Ancak, bu analizde uzun dönem etkiler değerlendirilmemiştir.

Komplike Gebeliklerde Kullanım

Glukokortikoidlerin hipertansiyon, diyabet, çoğul gebelik, fetal büyüme kısıtlılığı ve fetal hidrops ile komplike gebeliklerde kullanımındaki etkinliği konusundaki bilgiler kısmen yetersiz olmakla beraber, bu gebeliklerde de güvenle uygulanabileceğine dair veriler biriktirmektedir (12). Bu konudaki en son Cochrane derlemesinde 21 randomize çalışma (yaklaşık 4000 kadın ve yenidoğan) değerlendirilmiştir (13). Antenatal kortikosteroidler ile tedavinin maternal mortaliteye herhangi bir etkisinin olmadığı, yaşamın ilk 48 saatinde neonatal mortalite, RDS, İVK ve NEK gelişim sıklığını azalttığı, respiratuvar destek ve sistemik enfeksiyon risklerini arttırmadığı gösterilmiştir.

Aynı zamanda, sonuçlar preterm erken membran rüptürü ve hipertansif bozukluğu olan gebelerde de kortikosteroidlerin etkili olduğunu göstermektedir (11). Klasik olarak koryoamniyonit, tüberküloz ve porfiri varlığı antenatal kortikosteroid uygulamaları için kontraendikasyon olarak kabul edilmektedir. Ancak, preterm doğum sonrası plasentaları incelenen 1200 prematür bebeğin yer aldığı bir çalışmada (14), koryoamniyonit varlığında bile neonatal sepsis sıklığını arttırmadan RDS, İVK ve periventriküler lökomalazi (PVL) sıklığını (dolayısıyla mortaliteyi) belirgin biçimde azaltarak kortikosteroidlerin güvenle kullanılabilirliği sonucuna varılmıştır.

Sonuç olarak, antenatal betametazon veya deksametazon tedavisinin membran rüptürü ve hatta koryoamniyonit gibi durumlarda enfeksiyon riskini arttıracağı endişesinin genelde bilimsel dayanaktan yoksun olduğu söylenebilir. Benzer şekilde, diyabet veya hipertansiyon ile komplike gebeliklerde de maternal steroid tedavisinin sonuçları kötüleştirildiğine dair veri bulunmamaktadır. Bunlar bir arada değerlendirildiğinde, preterm doğum riski olan

gebeliklerde teorik yan etki risklerine dayanarak tedaviden kaçınılması mantıklı gözükmemektedir.

Tek veya Çoklu Tekrarlayan Kürler

Yukarıda da belirtildiği üzere, antenatal kortikosteroid tedavi şeması anneye toplam 24 mg i.m. betametazon (24 saat ara ile ikiye bölünmüş şekilde) veya 24 mg i.m. deksametazon (12 saat aralar ile dörde bölünmüş şekilde) verilmesinden oluşmaktadır. Antenatal kortikosteroidlerin fetal akciğer üzerine RDS'yi önleyici etkisinin uygulamadan kaç gün sonra azaldığı ortaya konmuş değildir (15). Bu nedenle preterm doğum riski taşıyan gebelerde kortikosteroid dozlarının haftada bir tekrarlanması yoluna gidilmiştir. Çoklu kür steroid kullanımı ile surfaktan sentez enziminin tekrar tekrar artırılmasının mümkün olduğunun düşünülmesi, çoklu kür uygulamaların hızla yaygınlaşmasına ve doğuma (veya 34. gebelik haftasına) dek tedavi şemasının haftalık olarak tekrarlanmasına neden olmuştur (16).

Ancak, yapılan hayvan çalışmalarında tekrarlayan dozlar sonrasında doğum ağırlığı ve baş ölçümlerinin küçüldüğü gösterilmiştir (17). Yine hayvan deneylerinde tekrarlanan dozlarda glukokortikoidlerin sinir hücrelerinin gelişimini ve miyelinizasyonunu engellediği ve mitotik aktiviteyi düşürerek oluşan nöron sayısını azalttığı bildirilmiştir (18). Bu çalışmalardan sonra antenatal kortikosteroid tedavisinde doz tekrarının etkinlik ve güvenliği sorgulanır hale gelmiş ve randomize klinik çalışmalara dayanan bilimsel verilerin yeterli olmaması nedeniyle rutin olarak uygulanmaması gerektiği önerisinde bulunulmuştur (19). Dolayısıyla, çoklu kür uygulamalarının kullanım alanı günümüzde randomize kontrollü çalışmalar kapsamındaki olgular ile sınırlı kalma eğilimindedir. Çoklu kür betametazon tedavisinin mortalite ve morbitide ilişkisini araştıran çalışmalarda, bu yaklaşımın tek kür uygulamasına göre daha etkin olmayabileceği de belirtilmektedir (20).

Son yıllarda araştırma konusu olan bir uygulama ise "rescue course" olarak tanımlanan kurtarma tedavisidir. Bu uygulamada, tek kür antenatal kortikosteroid tedavisinden sonra 14 gün içinde doğum yapmayan gebelerde preterm doğum tehdidi mevcut ise ikinci bir (kurtarma) kürü uygulanmaktadır. Bu yöntemin ilk bulguları umut verici olup, randomize kontrollü iki yeni çalışmada (21, 22) "rescue" tedavisi ile doğum ağırlığı ve baş çevresinde olumsuz bir etkiye yol açmadan RDS sıklığında ve tüm nedenlere bağlı morbiditede azalma ile respiratuvar kompliyansa

artış saptanmıştır. Bu tedavi seçeneği, tek ve çoklu uygulamalar arasında bir "orta yol" bularak etkinliği artırıcı yardımcı olabilir.

Geç Preterm Doğum Öncesi Kullanım

Son adet tarihine göre 34 ila 37. hafta arasında gerçekleşen doğumlar "geç preterm" olarak adlandırılmaktadır. Bu bebeklerde mortalite önemli bir sorun olarak algılanmamakla beraber, RDS başta olmak üzere birçok neonatal komplikasyonun artması nedeni ile "kendine has" özellikler gösteren bir hasta grubu olarak ele alınmaya başlanmıştır. Klasik bilgi ve uygulamada, antenatal kortikosteroid tedavisinin 34. gebelik haftasına dek uygulanması önerilmektedir. Bir Cochrane derlemesinde (13), maternal kortikosteroid tedavisinin gebeliğin 26 ile 35. haftaları arasında yararları olduğunu düşündürecek bulgular olduğu vurgulanmaktadır. Bu veriler, RDS'nin 26. hafta üzerindeki tüm gebelik haftalarında azaldığını göstermektedir. Ayrıca, 26–30. gebelik haftaları arası dönemde uygulanan kortikosteroid tedavisi sonrasında İVK ve neonatal ölümlerde önemli bir düşüş saptanmıştır (13). Yapılan diğer çalışmalar da bu bulguları desteklemektedir (23).

Otuz dördüncü gebelik haftasından sonra ise kortikosteroidlerin akciğer gelişimi için kullanımı ile RDS, İVK ve neonatal ölümlerde azalma tüm çalışmalarda gösterilememiştir. Bununla beraber antenatal kortikosteroidlerin 35. gebelik haftasından sonra kullanıldığı bir çalışmada elektif sezaryen ile doğurtulan yenidoğanlarda RDS ve yenidoğan geçici takipnesinde anlamlı bir azalma olduğu saptanmıştır (24). Daha yeni bir çalışmada da 34–37 gebelik haftasında doğan 548 yenidoğanda morbidite oranı, antenatal steroid uygulanmayanlarda 4 kat fazla bulunmuştur (25). Bu güncel veriler, aslında 34. gebelik haftasından sonra da antenatal steroid tedavisinin pulmoner ve diğer komplikasyonları önlemede yeri olabileceğini düşündürmektedir. Yine de geç preterm grubunda tek bir RDS vakasını önlemek için tedavi edilmesi gereken kadınların sayısı daha yüksek olacaktır. Yazarların görüşü, 34 ila 36. gebelik haftaları arasında erken doğum riski yüksek olan gebeliklere tek kür betametazon uygulaması yapılması yönündedir. Yirmi altıncı gebelik haftası öncesinde sınırda yarar gösteren veriler olmakla beraber, bunun daha fazla araştırılması gerekmektedir.

Antenatal Kortikosteroidlerin Fetal Etkileri

Antenatal kortikosteroid uygulaması fetal solunum ve hareketler ile bazal kalp hızı varyabilitesini

azaltarak fetal biyofizik parametrelerini olumsuz etkileyebilir. Bu bulguların 4 ila 7 gün sürebileceği ve geçici olduğu belirtilmektedir (26). Antenatal betametazon tedavisinden sonra daha belirgin olmak üzere, uygulamanın 24–48 saat sonrasında biyofizik skor ve fetal kalp hızı değerlendirmesinde değişiklikler saptanabilmektedir (27). Bu durumun oluşabileceğini bilmek, fetal değerlendirmede yanlış sonuçlara varılmasını önleyecektir.

Genel olarak hayvan deneylerinde antenatal betametazonun orta dönemde nörogelişimi etkileyebileceği belirtilmektedir (9). Ayrıca, insan çalışmalarında antenatal kortikosteroid uygulanmış çocuklarda zekâ seviyeleri ve adaptif davranışların farklı olmadığı hatta serebral palsi sıklığının azalabileceği ortaya konmuştur (28). Tek kür betametazon uygulaması sonrası pubertal, cinsel, reproduktif ve nöropsikiyatrik değerlendirmeleri içeren 20 yıllık uzun dönem sonuçlarında da bozulma gösterilememiştir (29).

Özellikle tekrarlayan antenatal kortikosteroid uygulamalarına bazı açılardan karşı çıkan görüşler de bulunmaktadır (30). Bunlar, gebelikte uzun dönem kortikosteroid tedavisinin uzamış neonatal adrenal supresyon ve maternal adrenal yetmezliğe yol açabileceğini savunmaktadır (31, 32). Haftalık 7 dozdan sonra görülen neonatal cushingoid sendromun tanımlandığı bir olgu sunumuna (33) rağmen, daha kapsamlı araştırmalar (34, 35) bunu desteklememiştir. Teorik bir riskin steroid kullanımına ikincil maternal osteoporoz veya fetal kemik gelişiminin olumsuz etkilenmesi olduğu belirtilmektedir (30). Bu konuda yeterli veri bulunmamakla beraber, bir çalışmada (36) deksametazon uygulamasından sonra maternal kemik oluşumunun geçici olarak baskılanma sonrasında arttığı saptanmıştır.

Tekrarlayan tedavilerin maternal enfeksiyöz morbidite ve erken başlangıçlı sepsis riskini artırabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır (37). Ancak, histolojik koryoamniyonit varlığında bile antenatal steroidlerin neonatal sepsis oranlarını artırmadığını saptayan literatür de mevcuttur (14). Bunlara ek olarak, vaka serileri olarak yenidoğanda geçici hipertrofik kardiyomiyopati (38, 39) ve erken duktal konstriksiyon (40) antenatal steroid kullanımı ile ilişkilendirilmiştir. Bu bağıntıları, geniş çalışmalar desteklememiştir.

Antenatal steroidlerin istenmeyen etkilerinin, genellikle çok sayıda tekrarlanan uygulamalara bağlı olduğu söylenebilir. Kanımızca, “rescue” olarak tanımlanan tedavi şekli ile yeterli fetal akciğer gelişimi

sağlanırken, potansiyel olumsuz etkilerden de korunmak mümkün olabilir.

Sonuç

Preterm doğumlar, önlemedeki başarısızlık ve tokolitik ilaç tedavilerinin kısıtlı etkisi nedeni ile önemli bir sorun haline gelmiştir. Preterm akciğer matürasyonunun sağlanmasında antenatal dönemde anneye uygulanarak fetal akciğeri hedef alan betametazon ve deksametazon tedavileri, doğum sonrası mortalite ve morbiditenin azaltılmasında önem kazanmıştır. Yeni bulgular, antenatal kortikosteroid tedavisinin deksametazon yerine betametazon kullanılarak 26–36. gebelik haftaları arasında, tek veya tercihen “rescue” uygulama şeklinde yapılmasına işaret etmektedir. Ayrıca membran rüptürü, diyabet, hipertansiyon ve çoğul gebelikler gibi komplikasyonlar antenatal steroid tedavisi verilmesini engellememelidir.

Kaynaklar

1. Derbent A, Turhan A, Öztürk N. Erken doğum riski ve tahmini. *Yeni Tıp Dergisi* 2009; 26: 139-144
2. Bülbül A, Okan F, Şahin S, Nuhoglu A. Düşük doğum ağırlıklı erken doğmuş bebeklerde erken dönem hastalık ve ölüm oranı sonuçları. *Türk Pediatri Arşivi* 2008; 43: 94-98
3. Şahin NH, Oskay Ü. Prematüre bebekleri yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan ebeveynlerde ortaya çıkan stresörler. *Çocuk Dergisi* 2008; 8: 108-113
4. Kream J, Mulay S, Fukushima DK, Solomon S. Determination of plasma dexamethasone in the mother and the newborn after administration of the hormone in a clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983; 56: 127-33
5. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD000065
6. Mulder EJ, Derks JB, Visser GH. Antenatal corticosteroid therapy and fetal behavior: a randomised study of the effects of betamethasone and dexamethasone. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997; 104: 1239-47
7. Ballard PL, Granberg P, Ballard RA. Glucocorticoid levels in maternal and cord serum after prenatal betamethasone therapy to prevent respiratory distress syndrome. *J Clin. Invest* 1975; 56: 1548-54
8. Anceschi MM, Palmerini CA, Codini M, Luzi P, Cosmi EV. Collagen and elastin in rabbit fetal lung: Ontogeny and effects of steroids. *J Dev Physiol* 1992; 18: 233-6
9. Rayburn WF, Christensen HD, Gonzalez CL. A placebo-controlled comparison between betamethasone and dexamethasone for fetal maturation: differences in neurobehavioral development of mice offspring. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 842-50

10. Rayburn WF, Christensen HD, Gonzalez CL. A placebo-controlled comparison between betamethasone and dexamethasone for fetal maturation: differences in neurobehavioral development of mice offspring. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 842-51
11. Brownfoot FC, Crowther CA, Middleton P. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; 4: CD006764
12. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. *JAMA* 1995; 273: 413-8
13. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006, Issue 3. Art. No: CD004454. DOI: 10.1002/14651858
14. Elimian A, Verma U, Beneck D, Cipriano R, Visintainer P, Tejani N. Histologic chorioamnionitis, antenatal steroids, and perinatal outcomes. *Obstet Gynecol*. 2000; 96: 333-6
15. Murphy K, Aghajafari F. Single versus repetitive courses of corticosteroids: what do we know? *Clin Obstet Gynecol* 2003; 46: 161-73
16. D'Amore A, Ahluwalia J, Cheema I, Prentice A, Kaptoge S, Kelsall W. The effect of antenatal corticosteroids on fetal growth, survival, and neurodevelopmental outcome in triplet pregnancies. *Am J Perinatol*. 2004; 21: 1-8
17. Jobe AH, Wada N, Berry LM, Ikegami M, Ervin MG. Single and repetitive glucocorticoid exposures reduce fetal growth in sheep. *Am J Obstet Gynecol*. 1998; 178: 880-5
18. 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: 415-25
19. National Institutes of Health Consensus Development Panel: Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses-National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement, August 17-18, 2000. *Obstet Gynecol*. 2001; 98: 144-50
20. 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: 1581-7
21. Garite TJ, Kurtzman J, Maurel K, Clark R; Obstetrix Collaborative Research Network. Impact of a 'rescue course' of antenatal corticosteroids: a multicenter randomized placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2009; 200: 248.e1-9
22. McEvoy C, Schilling D, Peters D, Tillotson C, Spitale P, Wallen L, Segel S, et al. Respiratory compliance in preterm infants after a single rescue course of antenatal steroids: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2010; 202 :544.e1-9.
23. Ballard PL, Ballard RA. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. *Int J Gynaecol Obstet*. 1996; 52: 326
24. Stutchfield P, Whitaker R, Russell I; Antenatal Steroids for Term Elective Caesarean Section (ASTECS) Research Team. Antenatal betamethasone and incidence of neonatal respiratory distress after elective caesarean section: pragmatic randomised trial. *BMJ* 2005; 331: 662-7
25. Dimitriou G, Fouzas S, Georgakis V, Vervenioti A, Papadopoulos VG, Decavalas G, et al. Determinants of morbidity in late preterm infants. *Early Hum Dev*. 2010; 86: 587-91
26. Mulder EJ, Derks JB, Visser GH. Antenatal corticosteroid therapy and fetal behavior: a randomised study of the effects of betamethasone and dexamethasone. *BJOG*. 1997; 104: 1239-47
27. Kelly MK, Schneider EP, Petrikovsky BM, Lesser ML. Effect of antenatal steroid administration on the fetal biophysical profile. *J Clin Ultrasound*. 2000; 28: 224-6
28. O'Shea TM, Doyle LW. Perinatal glucocorticoid therapy and neurodevelopmental outcome: an epidemiologic perspective. *Semin Neonatol*. 2001; 6: 293-307
29. Dessens AB, Haas HS, Koppe JG. Twenty-year follow-up of antenatal corticosteroid treatment. *Pediatrics*. 2000; 105: E77
30. Vidaeff AC, Mastrobattista JM. Controversies in the use of antenatal steroids for fetal maturation. *Semin Perinatol*. 2001; 25: 385-96
31. Elliman D, Browning MCK, Forsyth CC. Adrenal axis suppression due to maternal corticosteroid therapy. *Pediatr Res*. 1981; 15: 1187
32. 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: 669-73
33. Bradley BS, Kumar SP, Mehta PN, Ezhuthachan SG. Neonatal cushingoid syndrome resulting from serial courses of antenatal betamethasone. *Obstet Gynecol*. 1994; 83: 869-72.
34. Terrone DA, Smith LG Jr, Wolf EJ, Uzbay LA, Sun S, Miller RC. Neonatal effects and serum cortisol levels after multiple courses of maternal corticosteroids. *Obstet Gynecol*. 1997; 90: 819-23
35. Terrone DA, Rinehart BK, Rhodes PG, Roberts WE, Miller RC, Martin JN Jr. Multiple courses of betamethasone to enhance fetal lung maturation do not suppress neonatal adrenal response. *Am J Obstet Gynecol*. 1999; 180: 1349-53
36. Ogueh O, Khastgir G, Studd JW, Jones J, Alaghband-Zadeh J, Johnson MR. Antenatal corticosteroid therapy

- and risk of osteoporosis. *BJOG*. 1998; 105: 551-5
37. Rotmensch S, Vishne TH, Celentano C, Dan M, Ben-Rafael Z. Maternal infectious morbidity following multiple courses of betamethasone. *J Infect*. 1999; 39: 49-54
38. Yunis KA, Bitar FF, Hayek P, Mroueh SM, Mikati M. Transient hypertrophic cardiomyopathy in the newborn following multiple doses of antenatal corticosteroids. *Am J Perinatol*. 1999; 16: 17-21
39. Wood CE, Cheung CY, Brace RA. Fetal heart rate, arterial pressure, and blood volume responses to cortisol infusion. *Am J Physiol*. 1987; 253: R904-9
40. Azancot-Benisty A, Benifla JL, Matias A, De Crépy A, Madelenat P. Constriction of the fetal ductus arteriosus during prenatal betamethasone therapy. *Obstet Gynecol*. 1995; 85: 874-6.