

ANTENATAL BETAMETHASONE COMPARED WITH DEXAMETHASONE IN TERMS OF FETAL HEART RATE VARIABILITY AND FETAL BODY MOVEMENTS

PRETERM EYLEMDE BETAMETAZON ve DEKSAMETAZON UYGULAMASININ FETAL KALP HIZI DEĞİŞİMİ ve FETAL VÜCUT HAREKETLERİNE ETKİLERİ

Arzu YURCİ¹

ÖZET

Giriş: Preterm eylem 20. gebelik haftasından sonra 37. Gebelik haftasından önce, doğum kilosundan bağımsız olarak gerçekleşen doğum eylemine denir. Erken doğum insidansı giderek artmakta ve neonatal mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni olmaya devam etmektedir. Antenatal kortikosteroidler erken doğum riski olan gebelerde fetal akciğer matürasyonunu arttırmak ve prematür eylem sonucunda doğan bebekleri respiratuvar distres sendromundan koruyarak fetal ve neonatal morbidite ve mortaliteyi en aza indirmek amacıyla uygulanmaktadır. Bu çalışmamızda kliniğimize preterm eylem tanısı ile yatırılan hastalarda akciğer matürasyonunu arttırmak amacı ile kullanılan betametazon ve deksametazonun fetal kalp hızı değişimi ve fetal vücut hareketlerine etkilerinin değerlendirilmesi ve karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Kasım 2003-Mayıs 2004 tarihleri arasında preterm eylem riski nedeniyle yatırılıp tokolitik tedaviye başlanan ve akciğer matürasyonunu sağlamak için glukokortikoid uygulanan gebeler çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen gebeler rastgele iki gruba ayrıldı. Birinci gruptaki 20 gebeye 24 saat arayla 12 mg betametazon intramusküler yapıldı. İkinci gruptaki 20 gebeye ise 12 saat arayla 6 mg deksametazon intramusküler uygulandı. Daha sonra fetal iyilik halinin değerlendirilmesi için yapılan NST'leri ve bebek hareketleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Betametazon ve deksametazon gruplarındaki gebeler yaş, gravida, parite ve gebelik haftası yönünden karşılaştırıldıklarında, iki grup arasında anlamlı fark gözlenmedi ($p > 0.05$). Preterm eylem tanısı ile kliniğimize yatan gebelerin ilk başvuru anında (başlangıç) ve betametazon / deksametazon tedavisinin son dozundan 24 saat sonra, 3 gün süreyle (24. saat, 48. saat ve 72. saat) hergün sabah akşam bazal kalp hızı, akselerasyon, deselerasyon ve fetal hareket sayıları hesaplandı. Bazal kalp hızında; betametazon grubunda tedaviden sonra anlamlı bir artış gözlenirken deksametazon grubunda ise bazal kalp hızında herhangi bir değişiklik gözlenmedi. Akselerasyon sayısında; betametazon grubunda tedavi sonrası anlamlı bir artış gözlenirken deksametazon grubunda anlamlı değişiklik gözlenmedi. Fetal hareketlerde hem betametazon hemde deksametazon grubunda anlamlı değişiklikler gözlenmedi.

Sonuçlar: Antenatal kortikosteroid uygulaması (özellikle betametazon), fetal iyilik halini belirlemede kullanılan fetal hareket ve NST'de geçici bir baskılamaya neden olmaktadır. Bu geçici değişikliklerin fetal distress'e neden olmadıkları bilinmeli ve erken yapılacak müdahalelerde unutulmamalıdır. Gerek deksametazon gerekse betametazon preterm eylem tedavisinde akciğer matürasyonunu arttırmak amacıyla güvenle kullanılabilir ilaçlardır.

Anahtar kelimeler: Antenatal kortikosteroid, erken doğum eylemi, akciğer matürasyonu, NST

ABSTRACT

Introduction: Preterm labor occurs between 20th and 37th gestational week which is regardless of the birth weight. The incidence of preterm birth is increasing and continues to be the leading cause of neonatal mortality and morbidity. Antenatal corticosteroids are used for pregnant women at risk of preterm labor to reduce fetal mortality and morbidity by increasing fetal lung maturation and preventing the fetus from respiratory distress syndrome. In this study, we aimed to evaluate the effects of antenatal dexamethasone and betamethasone on fetal heart rate variability and fetal body movements.

Material and method: The pregnant women applied to clinic due to the risk of preterm labor between November 2003 and May 2004 hospitalised due to the risk of preterm labor and tocolytic treatment. The glucocorticoids to be initiated and to provide lung maturation were included in the study. Included in the study pregnant women were randomly divided into two groups. 24 hours

¹ Memorial Kayseri Hospital, Department of Obstetrics & Gynecology, IVF Center, Kayseri., arzuurci@yahoo.com, ORCID-ID: 0000-0003-4808-9019



for 20 pregnant women in the first group, 12 mg betamethasone was administered intramuscularly. 20 in the second group 6 mg dexamethasone was administered intramuscularly every 12 hours. NSTs for later evaluation of fetal well-being and baby movements were compared.

Results: Pregnant women in betamethasone and dexamethasone groups compared in terms of age, gravida, parity and gestational week, there was no significant difference between the two groups ($p > 0.05$). At the time of first glucocorticoid application (onset) and 24 hours after the last dose of betamethasone/dexamethasone therapy, fetal heart rate, acceleration, deceleration and fetal movement counts were calculated for 3 days in the morning and evening. A significant increase was observed at heart rate in the betamethasone group after treatment, but there was no change in basal heart rate in the dexamethasone group. In the number of acceleration; significant increase was observed in betamethasone group while there was no statistically significant change was observed in the dexamethasone group. Fetal body movements were changed significantly in both groups compared with the basal movements.

Conclusion: Antenatal glucocorticoid application (especially betamethasone) caused a temporary suppression in the NST and fetal movements that were used to determine fetal well-being. It should be kept in mind that these temporary changes may be misdiagnosed as fetal distress. Both dexamethasone and betamethasone can be applied in preterm delivery as a safe manner.

Keywords: Antenatal corticosteroid, preterm labor, lung maturation, NST

1. GİRİŞ

Preterm eylem 20. gebelik haftasından sonra 37. gebelik haftasından önce olan doğum eylemi olarak tanımlanır (1). Preterm eylem ve preterm doğum tanımı içerisinde 20-37. gebelik haftaları (140-259. gebelik günleri) arası oluşan doğum eylemleri ve doğumlar girmektedir. Preterm eylem ve doğum insidansı çeşitli çalışmalara göre değişmekle beraber %6.1 ile % 10.7 arasındadır (2).

Konjenital malformasyonlar ile açıklanamayan fetal ölümlerin %75 inden sorumlu olan preterm doğum hem kısa hem de uzun dönem infantların mortalite ve morbiditesinde önemli rol oynamaktadır. Respiratuar distress sendromu (RDS), intraventriküler hemoraji (IVH), nekrotizan enterokolit (NEO), bronkopulmoner displazi (BPD), sepsis, patent duktus arteriosus (PDA) ve prematüre retinopatisi (ROP) gibi komplikasyonlar prematür infantlarda en sık görülen komplikasyonlardır (3). Bu komplikasyonlardan RDS akut dönemde problem oluştururken IVH ise yenidoğan ölümlerinin en sık sebebidir.

Erken doğum eylemleri için düzenli ve ağırlı kontraksiyonların olması gerekmektedir (4). Erken doğum riskini arttıran başlıca faktörler şunlardır (5,6):

Major risk faktörleri:

- Çoğul gebelik
- DES kullanımı
- Polihidroamnios
- Uterus anomalisi
- 32. gebelik haftasında 1 cm den fazla dilatasyon
- 2 kere 2.trimestir erken doğum öyküsü
- Önceki gebelikte erken doğum
- Önceki gebelikte erken doğum eylemi ve term doğum
- Gebelikte abdominal cerrahi
- Konizasyon öyküsü
- 32. gebelik haftasında 1 cm den fazla servikal kısalma
- Uterus hassasiyeti
- Kokain kullanımı

Minör risk faktörleri:

- Ateşli hastalık
- 12. gebelik haftasından sonra kanama
- Piyelonefrit öyküsü
- Sigara kullanımı (10 tane/gün)
- 1 kere 2.trimestir erken doğum öyküsü
- 2 den fazla 1.trimester düşük öyküsü

Preterm doğum insidansında önemli bir düşüş olmakla birlikte halen preterm doğum perinatal morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni olmaya devam etmektedir (1). Antenatal tedavi uygulanan ve yoğun bakım üniteleri bulunan merkezlerde ise preterm doğumda morbidite ve mortaliteyi azaltmakta önemli ölçüde başarı sağlanmıştır (7). Neonatal mortalitedeki düşüş %40 lara kadar bildirilmiştir.

Bu konuda uygulanan başarılı tedavilerden birisi de tokolitik tedavi yanında veya tokolitik tedavi olmaksızın antenatal kortikosteroid uygulamalarıdır. Akciğer maturasyonunu arttırmak için kullanılan deksametazon ve betametazon yapı ve fonksiyon bakımından benzer steroidlerdir. Bu çalışmada kliniğimize preterm eylem tanısı ile yatırılan hastalarda akciğer maturasyonunu arttırmak amacı ile kullanılan betametazon ve deoksametaonun fetal kalp hızı paterni üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. MATERYAL METOD

Kasım 2003-Mayıs 2004 tarihleri arasında Okmeydanı Eğitim Araştırma Hastanesi .Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde preterm eylem riski nedeniyle yatırılıp tokolitik tedavi başlanan ve akciğer maturasyonunu sağlamak için glukokortikoid tedavi uygulanan gebeler çalışmaya dahil edildi. 28 ile 34. gebelik haftalarında olan toplam 40 gebe çalışmaya alındı. Çoğul gebelik, preeklampsi, oligohidramnios, plasenta previa, prematür membran rüptürü, servikal yetmezlik, servikal açıklığı 3 cm'den fazla olan ve IUGR gibi gebelik komplikasyonlarından herhangi



birinin olmaması şartı arandı. Çalışmaya eksternal tokodinamometrede 20 dakikada 4 veya 60 dakikada 8 kontraksiyonu olan ve en az 30 saniye süren kontraksiyonların istirahat ve hidrasyona rağmen durmaması ile nidilat tokolizine başlanan tekil gebelikler alındı.

Preterm eylem tanısı ile yatırılan gebelerin maternal yaş, parite, gebelik haftası, preterm eylem nedeni, kullandığı ilaçlar ve özgeçmiş kaydedildi. Vajinal muayene, obstetrik ultrasonografi, hemogram, tam idrar tahlili ve rutin biyokimya tetkikleri yapıldı. Obstetrik ultrasonografi Toshiba 270A cihazı ile ve 3.5 MHZ konveks prob kullanılarak yapıldı. Fetal ölçümlerin son adet tarihine uyumlu olup olmadığına bakıldı. Daha sonra Portocorder Nihon Kohten kardiyotokografi cihazı ile eksternal monitorizasyon yapıldı.

Çalışmaya dahil edilen gebeler rastgele 2 gruba ayrıldı. Birinci gruptaki gebelere 24 saat arayla 12 mg betametazon intramusküler yapıldı. İkinci gruptaki gebelere 12 saat arayla 6mg deksametazon intramusküler olarak uygulandı. Böylece 20 hastadan oluşan betametazon ve 20 hastadan oluşan deksametazon grupları oluşturuldu. Her iki grupta da hastaların tokoliz tedavisi nidilat ile yapıldı.

Hastalara ilk müracaatlarından başlayarak glukokortikoid tedavisinin son dozundan 72 saat sonraya kadar olmak üzere (başlangıç, 24. saat, 48. saat ve 72. saat) NST yapıldı. Fetal hareket sayısı tespit edilip kaydedildi. Anneye sabah akşam 1 saat bebek hareketleri saydırılarak fetal hareket sayısı tespit edildi.

Çalışmada istatistiksel analizler GraphPad Prisma V.3 paket programı ile yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tamamlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra çoklu grupların tekrarlayan ölçümlerinde eşlendirilmiş varyans analizi, alt grup karşılaştırmalarında Newman Keuls çoklu karşılaştırma testi, ikili grupların karşılaştırma testi, ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi kullanılmıştır.

3. BULGULAR

Hastaların demografik ve klinik özellikleri tablo 1'de sunulmaktadır. Betametazon ve deksametazon gruplarındaki gebeler yaş, gravida, parite ve gebelik haftası yönünden karşılaştırıldıklarında iki grup arasında anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$).

Tablo 1: Betametazon ve deksametazon gruplarının demografik ve klinik özellikleri

	Betametazon Grubu	Deksametazon Grubu	t	p
Olgu sayısı	20	20		
Yaş	26,50±5,54	26,20±4,36	0,19	>0,05
Gravida	1,75±0,79	1,90±0,97	0,24	>0,05
Parite	0,65±0,67	0,70±0,66	-0,24	>0,05
Gebelik Haftası	31,85±2,39	31,20±2,09	0,92	>0,05

Preterm eylem tanısı ile kliniğimize yatan gebelerin ilk başvuru anında (başlangıç) ve betametazon/deksametazon tedavisinin son dozundan 24 saat sonra, 3 gün süreyle (24. saat, 48. saat ve 72. saat) hergün sabah akşam bazal kalp hızı, akselerasyon, deselerasyon ve fetal hareket sayıları hesaplandı. Betametazon grubu ve deksametazon grubunun; başlangıç, 24., 48. ve 72. saat verileri, hem kendi içlerinde bağımsız gruplar olarak hem de gruplararası karşılaştırma yapılmak sureti ile istatistiksel olarak analiz edildi.

Bazal kalp hızı verilerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırmalarında her iki grup arasında bazal kalp hızı değerlerinde başlangıçta anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).

Betametazon grubu kalp hızı verileri kendi içinde değerlendirildiğinde; başlangıca göre takip eden saatlerde anlamlı kalp hızı değişiklikleri olduğu gözlemlendi ($p<0,0001$). Kalp hızı başlangıca göre 24., 48. ve 72. saatte anlamlı olarak artmış bulundu.

Deksametazon grubu kalp hızı verileri kendi içinde değerlendirildiğinde; başlangıca göre takip eden saatlerde anlamlı kalp hızı değişiklikleri saptanmadı ($p>0,05$).

Her iki grup birbiriyle karşılaştırıldığında; başlangıç, 24. ve 72. saatteki kalp hızlarında iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). 48. saatte ise betametazon grubunda kalp hızının deksametazon grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,0001$).

Betametazon grubu akselerasyon verileri kendi içinde değerlendirildiğinde; başlangıca göre takip eden saatlerde anlamlı değişiklikler olduğu gözlemlendi ($p<0,0001$). Başlangıca göre 24. ve 48. saatlerde akselerasyonda anlamlı azalma (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$) gözlenirken, 72. saatte başlangıca göre akselerasyon sayısı artmış olmakla birlikte aralarında anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).

Deksametazon grubunun akselerasyon verileri kendi içinde değerlendirildiğinde; başlangıca göre takip eden saatlerde anlamlı değişiklik saptanmadı ($p>0,05$).

Her iki grup birbiriyle karşılaştırıldığında; başlangıç, 24. ve 72. saatteki akselerasyon sayılarında iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). 48. saatte ise betametazon grubunda akselerasyon sayısının deksametazon grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü ($p<0,05$).

Deselerasyon verilerinin gruplar arası karşılaştırmaları yapıldığında, her iki grup deselerasyon sayılarında başlangıçta anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Takip eden günlerde de 24., 48. ve 72. saatlerde gerek betametazon ve deksametazon grupları içerisinde gerekse gruplar arası deselerasyon sayılarının karşılaştırılmasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

Fetal hareketlerin gruplar arası ve grup içi karşılaştırmaları tablo 2'de verilmektedir. Her iki grupta fetal hareketlerde başlangıçta anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).



Tablo 2 : Fetal hareketlerin betametazon ve deksametazon gruplarında karşılaştırılması

Bebek Hareketleri	Betametazon Grubu	Deksametazon Grubu	t	p
Başlangıç	17,65±4,73	16,30±4,95	0,88	>0,05
24. Saat	13,05±4,12	16,75±4,39	-2,75	<0,01
48. Saat	11,35±3,65	17,75±5,23	-4,49	<0,0001
72. Saat	18,25±5,35	17,65±5,10	0,36	>0,05
F	139	4,07		
P	<0,0001	<0,05		

4. TARTIŞMA ve SONUÇ

Preterm eylem tedavisinde, akciğer matürasyonunu artırmak amacıyla 24-34 gebelik haftalarında glukokortikoid tedavi kullanılmaktadır. Uzun yarı ömürleri (72 saat kadar) ve biyoaktif formlarının plasentayı geçmesi sebebiyle betametazon ve deksametazon bu amaç için ideal kortikosteroidlerdir.

Akciğer matürasyonu için kullanılan betametazon ve deksametazonun intrapartum dönemde önemli yan etkilerinin olmadığı gösterilmiştir (8). Bunun yanında bu ilaçların intrauterin dönemde fetüs üzerindeki yan etkileri konusunda çok fazla çalışma yapılmamıştır.

1994 yılında ilk kez Dawes ve arkadaşları deksametazonun fetal kalp hızı, fetal kap hızında artmaya neden olduğunu bulmuşlardır (9). 1997 yılında Mulder ve arkadaşları betametazon ve deksametazonun bazal kalp hızına, fetal harekete, akselerasyon, deselerasyon, fetal solunum ve fetal kalp hızındaki uzun dönem ve kısa dönem varyabilitesine olan etkilerinin araştırıldığı prospektif randomize bir çalışma yaptılar (10). 1998'de Senat ve arkadaşları preterm doğum riski olan toplam 80 gebede betametazon ve deksametazonun fetal kalp hızı üzerine etkilerini araştırmak amacıyla bir çalışma yapmışlardır (11).

Çalışmamızdaki tüm parametreler bir arada değerlendirildiğinde deksametazon grubunda sadece bebek hareketlerinde sınırdan anlamlı artış görülmesine rağmen betametazon grubunda bazal kalp hızı, akselerasyon ve fetal vücut hareketlerinde 48. saatte maksimum seviyeye ulaşan değişiklikler görüldü. Ancak tüm bu değişikliklerin 72. saatte tekrar bazal değerlere döndüğü veya dönmeye başladığı tespit edildi. Bizim çalışmamızla benzer şekilde Mulder ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da fetal vücut hareketleri ve fetal solunum hareketlerinin 2. günde belirgin azaldığı bildirilmiştir (10).

Çalışmamızda elde edilen veriler betametazonun, fetal iyilik halini belirlemede kullanılan; fetal hareket ve NST'ye geçici bir baskılayıcı etkisinin olduğunu göstermektedir. Bu geçici etki 48. saatte maksimum düzeye ulaşmaktadır. Deksametazon grubunda ise bu şekilde baskılayıcı bir etki gözlenmemiştir.

Betametazonun fetal bazal kalp hızı paterni ve fetal hareketlerde deksametazona göre daha belirgin etkilerinin olması ve bunun sonucunda fetal sağlığın

değerlendirilmesinde güçlük çıkartabileceği düşüncesi deksametazonun öncelikle tercih edilebileceği kanaatini uyandırmakla birlikte betametazonun bu yan etkileri yanında deksametazona göre üstün olan faydalı etkilerinin olduğu da tedavi seçiminde dikkate alınmalıdır. Betametazonun yarılanma ömrü deksametazona göre daha uzun, klirensi daha yavaş ve dağılım hacmi daha geniştir. 2017 yılında 30 çalışmanın dahil edildiği bir meta analizde betametazon, deksametazon ve hidrokortizon kullanımının tedavi almayan ve ya plasebo kullanılan pretermlere göre perinatal ölüm, neonatal ölüm, RDS, İVH, NEO, mekanik ventilasyon ihtiyacı ve ilk 48 saatteki infeksiyonlar gibi prematürite ile ilişkili komplikasyonları azalttığı saptanmıştır (12). Tedavinin dozu ve süresi ile ilgili literatürde tam bir fikir birliği olmamakla birlikte prematürite ile ilgili komplikasyonları azaltması nedeniyle anne ölümünü de azaltması benzer şekilde beklenir.

Sonuçta preterm eylemde betametazon ve deksametazon kullanımını fetal iyilik halini belirlemede kullanılan testlerde geçici değişikliklere neden olmaktadır. Fakat bu geçici değişikliklerin geriye dönüşümlü olduğu unutulmamalıdır. Antenatal kortikosteroid uygulaması (özellikle betametazon), fetal iyilik halini belirlemede kullanılan fetal hareket ve NST'de geçici bir baskılanmaya neden olmaktadır. Bu geçici değişikliklerin fetal distress'e neden olmadıkları bilinmeli ve erken yapılacak müdahalelerde unutulmamalıdır. Betametazon ve deksametazon fetal akciğer matürasyonunu artırmak için güvenle kullanılabilir ilaçlar olup preterm doğuma bağlı neonatal komplikasyonlardan korunmak için etkili ilaçlardır.

5. REFERANS

- 1.Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ. Intrapartum Assessment. Williams Obstetrics. 21. ed. McGraw-Hill Company, International edition, 2001; 331-360.
- 2.Creasy RK. Preterm Labor and Delivery. Creasy RK, Resnik R (eds): Maternal Fetal Medicine 3rd ed. W.B.Saunders Company, Philadelphia, 1994; 449-520.
3. Devoe LD. Antenatal Fetal Assessment. Clinics in Perinatology. W.B.Saunders, 1994.
- 4.Beksaç MS, Demir N, Koç A. Maternal Fetal TIP ve Perinatoloji 2001; 1149-1155.
- 5.Meis PS, Michielutte R, Peters TS, Wells HB, Sands E, et al. Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales, 2. indicated and spontaneous preterm birth. Am J Obstet Gynecol, 1995; 173:597-607.
- 6.Lettieri L, Yintzileos RN, Rodis SF, Albini SM, et al. Does 'Idiopathic' preterm labor resulting in preterm birth exist? Am J Obstet Gynecol, 1993; 168:1480-1493.
- 7.Crowley P. Update on the antenatal steroid meta-analysis. Am J Obstet Gynecol, 1995; 173:322.
- 8.Cosmi EV, Anceschi MM, Piazze JG, Marinoni E. Prevention of fetal and neonatal lung immaturity. Textbook



of Perinatal Medicine. 1st ed. Carnforth, The Parthenon Publishing Group, 1998; 1382-92.

9.Dawes GS, Serra V, Moulden M. Dexamethasone and fetal heart rate variation. *Br J Obstet Gynecol*, 1994; 101:675.

10.Mulder EJH, Derks JB, Visser Gerard HA. Antenatal corticosteroid therapy and fetal behaviour: a randomised study of the effects of bethamethasone and dexamethasone. *Br J Obstet Gynaecol*, 1997; 104:1239.

11.Senat VM, Minoui S, Multon O, et al. Effect of dexamethasone and bethamethasone on fetal heart rate variability in preterm labour: a randomised study. *Br J Obstet Gynaecol*, 1998; 105:749.

12. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017; 21:3(3):CD004454.