

## بررسی اثر استروئید درمانی قبل از تولد در نوزادان زودرس جهت پیشگیری از سندرم دیسترس تنفسی در بیمارستان دکتر شریعتی

دکتر اشرف جمال، استادیار گروه زنان و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی تهران

### THE EFFICACY OF ANTENATAL STEROID THERAPY IN PRETERM NEONATES IN SHARIATI HOSPITAL

#### ABSTRACT

The newborn who is born before term is a candidate for the development of idiopathic respiratory distress syndrome.

The intense hypoxia and acidosis that ensue as the consequence of inadequate alveolar-capillary exchange of oxygen and carbon dioxide may prove fatal. Antenatal steroid therapy can affect RDS (Respiratory Distress Syndrome) and its complications.

The newborn before 34 weeks have a significantly lowered incidence of RDS and neonatal mortality from RDS with antenatal steroid therapy.

In a retrospective study we compared 37 preterm infants whose mothers had received corticosteroids to 29 similar but untreated infants.

The study showed that antenatal steroid therapy reduced neonatal mortality from RDS more than reducing the incidence of RDS and further it was concluded that this beneficial effect was more significant in female fetus than male fetus, but it was not significant statistically.

#### مقدمه

سندرم دیسترس تنفسی هنوز علت اصلی مرگ و میر نوزادان زودرس می باشد (۱). این سندرم همزمان با کاهش دادن مرز قابل حیات جنین شایعتر و مشکل سازتر میشود. تا چندی پیش مرز قابل حیات جنین ۲۸ هفته حاملگی بود که اخیراً به ۲۶ هفتهگی تقلیل یافته است. بدین معنی که در مواردی که محیط داخل رحمی به دلیل بیماریهای خاص مادر، مانند فشار خون بالا و غیره نامناسب جهت رشد جنین باشد و یا ادامه حاملگی به حال مادر مضر باشد ولی به دلایلی حیات جنین هم باید در نظر گرفته شود، متخصصین مامایی میتوانند در ۲۶ هفتهگی حاملگی را خاتمه دهند (۲). البته باید برحسب شرایط و امکانات بخش نوزادان جهت نگهداری نوزادان خیلی کم وزن این تصمیم گرفته شود و لازم به ذکر است که در کشور ما به دلیل امکانات موجود این مرز حیات قابل قبول نمیباشند و باید تاکید شود که این مرز شامل «سزارین انتخابی» نمیشود و سزارین انتخابی باید در ترم انجام شود. از آنجایی که شروع سندرم دیسترس تنفسی نوزاد در ۳۹ هفته حاملگی

#### چکیده

نوزادان زودرس برحسب سن حاملگی در معرض پیدایش سندرم دیسترس تنفسی ناشناخته میباشند. این بیماری هنوز علت اصلی مرگ و میر نوزادان می باشد و علت مرگ و میر در نتیجه هیپوکسی اسیدوز ناشی از تبادل ناکافی گازها در سطح آلوئولها و عروق می باشد. استروئید درمانی مادر قبل از تولد (در مطالعات مختلف) اثرات جلوگیری کننده از این سندرم را داشته است. در این مطالعه جهت بررسی اثر کورتیکواستروئید روی سندرم دیسترس تنفسی ۳۷ نوزاد زودرس درمان شده با ۲۹ نوزاد زودرس مشابه از نظر سن حاملگی که درمان نشده بودند از نظر پیدایش بیماری و مرگ ناشی از آن مقایسه گردیدند و در نتیجه مشاهده شد که دارو کاهش خفیفی در پیشگیری از سندرم دیسترس تنفسی دارد ولی اثرش در پیشگیری از مرگ ناشی از بیماری بیشتر است و بعلاوه اثر مثبت آن در نوزادان دختر بیشتر از پسر می باشد.

۴ - نوزادانی که آزمایشهای لازم جهت رد سپتیمیسی نداشته‌اند و یا آنالیز گازهای خون و رادیوگرافی ریه در موردشان انجام نشده بود بدلیل اینکه تشخیص بیماری دیسترس تنفسی را زیر سؤال میبرد از مطالعه خارج شدند.

بقیه نوزادان واجد شرایط از نظر بروز سندرم دیسترس تنفسی و مرگ و میر ناشی از آن به تفکیک سن حاملگی و جنس نوزاد با هم مقایسه گردیدند.

سندرم دیسترس تنفسی براساس علائم زیر تشخیص داده شد (۱).

الف - علائم بالینی شامل تنفس سریع و سطحی و ناله و ررتراکسیون بین دنده‌ای که پس از ۶ ساعت اولیه تولد ادامه یابد.

ب - دریافت‌های رادیولوژیک بصورت تصاویر رتیکولر و گرانولر ظریف در پارانشیم ریه همراه برنکوگرام هوایی.

ج - آنالیز گازهای خون

دیسترس تنفسی نوزاد توسط متخصصین نوزاد تشخیص داده شده بود و مرگ ناشی از سندرم هم به تأیید اساتید بخش رسیده بود. شرایط بخش نوزادان برای کلیه نوزادان یکسان و همه از اقدامات نگهدارنده، حمایت اکسیژن، تنظیم و کنترل درجه حرارت، تنظیم مایعات، بالانس اسید و باز، استفاده از آنتی بیوتیک و انجام کشت‌های لازم بطور یکسان بهره‌مند شده بودند.

درمورد تشخیص افتراقی بیماری، سپتیمیسیها با انجام کشت خون و ادرار و کشت مایع مغزی نخاعی رد شدند. بیماریهای سیانوتیک قلب که در تشخیص افتراقی این بیمار مطرح می‌شوند با آنالیز گازهای خون رد شدند و پنوموتسوراکیس و پلورال افیوژن و هرنی دیافراگم و سایر ناهنجاریها هم با رادیوگرافی ریه کنار گذاشته شدند و بالاخره تاکی پنه موقتی نوزادان هم با توجه به سیر بالینی خفیف و کوتاه مدت رد شده بودند.

### نتیجه

۳۷ نوزاد درمان شده با استروئید قبل از تولد با ۲۹ نوزاد درمان نشده مشابه از نظر سن حاملگی مقایسه شدند که نتایج آن در جدول آمده است جهت تعیین ارتباطهای آماری از آزمون کای دو و فیشر استفاده شده است.

جدول شماره ۱ فراوانی نسبی سندرم دیسترس تنفسی نوزاد را برحسب استروئید درمانی مادر نشان میدهد. ۳۷/۸ درصد نوزادان درمان شده‌اند و ۴۴/۸ درصد نوزادان درمان نشده‌اند و مبتلا به RDS شده‌اند. این اختلاف از نظر آماری معنی دار نیست.

جدول شماره (۱): فراوانی مطلق و نسبی سندرم دیسترس تنفسی نوزادان بر حسب درمان مادر.

بیمارستان دکتر شریعتی (۷۲ - ۱۳۷۱)

RDS	دارد		ندارد		جمع
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
درمان شده	۱۲	۳۷/۸	۲۳	۶۲/۲	۳۷
بدون	۱۳	۴۴/۸	۱۶	۵۵/۲	۲۹
جمع	۲۷	۴۰/۹	۳۹	۵۹/۱	۶۶

نزدیک صفر میرسد بنابراین کلیه نوزادان قبل از ۳۸ هفته (ترم) برحسب سن حاملگی به درجاتی در معرض پیدایش این سندرم میباشند بطوریکه شیوع آن در ۳۳ هفته ۳۱ درصد و در ۳۴ هفته ۱۳ درصد و بین ۳۵ هفته تا ترم حدود ۶ درصد میباشد (۳).

علیرغم کاهش مرگ و میر ناشی از این سندرم با استفاده از درمانهای جدید مثل سورفکتانت هنوز تغییری در جهت کاهش عوارض دیگر زودرس نوزاد مانند بیماریهای مزمن ریوی، آتروکولیت نکروز دهنده و رتیئوپاتی داده نشده است (۱۲).

یکی از استراتژیهای درمانی جهت پیشگیری از سندرم دیسترس تنفسی نوزاد تجویز کورتیکواستروئید به مادر است از آنجائیکه شیوع این سندرم پس از ۳۴ هفته حاملگی کم میشود بنابراین قبل از این سن حاملگی از اثرات مثبت این دارو استفاده می‌شود و لازم است جهت اثر بخشی دارو، زایمان حداقل ۲۴ ساعت پس از آخرین دوز دارو به تأخیر افتد. در این مطالعه دو ساله اثر کورتیکواستروئید قبل از تولد در سندرم دیسترس تنفسی نوزادان بیمارستان دکتر شریعتی مورد بررسی قرار گرفت.

### روش کار

این مطالعه گذشته نگر با مراجعه به بخش نوزادان و اطاق زایمان بیمارستان دکتر شریعتی انجام گرفت بدین ترتیب که در مقطع زمانی ۱۳۷۲/۱/۱ الی ۱۳۷۳/۱۲/۲۹ کلیه نوزادان زودرس متولد شده مشخص شدند.

نوزاد زودرس بر طبق تعریف نوزاد است که قبل از هفته ۳۷ حاملگی متولد شود (۳) سپس این نوزادان زودرس از نظر سابقه استروئید درمانی به دو گروه تقسیم شدند. توضیح اینکه کلیه موارد زایمانهای زودرس قبل از ۳۴ هفته حاملگی که فرصت کافی برای تجویز دارو داشته و ممنوعیتی جهت مصرف کورتیکواستروئید نداشته جهت پیشگیری از سندرم دیسترس تنفسی نوزاد با دگزامتازون ۵ میلی گرم هر ۱۲ ساعت تا ۴ دوز درمان می‌شدند و در صورت عدم وقوع زایمان تا یک هفته، دارو تکرار می‌شد.

گروه نوزادان درمان نشده آنهايي بودند که یا بطور اورژانس زایمان کرده‌اند و یا فرصت کافی برای تجویز دارو نداشته‌اند مثلاً دیلاتاسیون بیش از ۴ سانتیمتر داشته و یا منع مصرف کورتیکواستروئید داشته‌اند. با مطالعه دقیق پرونده‌های زایمانی مادران و نوزادان موارد زیر از مطالعه حذف شدند:

۱ - نوزادانی که مادرانشان دچار پارگی زودرس کیسه آب شده بودند به جهت اینکه پارگی کیسه آب هم می‌تواند سبب تسریع رسیدگی ریه شود و هم نوزاد را مستعد عفونت کند از مطالعه خارج شدند.

۲ - نوزادان مادران مبتلا به فشار خون، کم خونی شدید، چند قلوبی و تأخیر رشد داخل رحمی بعلا اینکه در این موارد احتمال تسریع رسیدگی ریه چنین وجود دارد و ممکنست اثر بخشی کورتیکواستروئید را مخدوش کند از مطالعه خارج شدند.

۳ - نوزادانی که سن حاملگی مطمئن با توجه به آخرین قاعدگی و یا سونوگرافی قابل اطمینان از نظر تعیین سن چنین نداشتند بدلیل اینکه سن حاملگی معیار مهمی برای ما بود از مطالعه حذف شدند.

جدول شماره ۲ اثر استروئید درمانی مادر را بر حسب سن حاملگی نشان میدهد. در گروه سنی ۳۰ - ۲۸ هفتگی در گروه درمان حاملگی نشان میدهد. ۷۵ درصد در مقابل ۵۰ درصد میباشد. این اختلاف از نظر آماری معنی دار نیست.

جدول شماره (۲): فراوانی مطلق و نسبی RDS بر حسب درمان و سن حاملگی - بیمارستان دکتر شریعتی (۷۲ - ۱۳۷۱)

RDS	سن حاملگی		۲۸ - ۳۰				۳۱ - ۳۳				۳۴ - ۳۶	
	استروئید		خیر		بلی		خیر		بلی		خیر	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
دارد	۶	۷۵	۹	۱۰۰	۸	۵۷/۱	۳	۵۰	۰	۰	۱	۷/۱
ندارد	۲	۲۵	۰	۰	۶	۴۲/۸	۳	۵۰	۰	۰	۲۸	۹۲/۹
جمع	۸	۱۰۰	۹	۱۰۰	۱۴	۱۰۰	۶	۱۰۰	۰	۰	۲۹	۱۰۰

جدول شماره ۳ میزان مرگ ناشی از دیسترس تنفسی را در مقابل ۸۴/۶ درصد در گروه درمان نشده میباشد ( $P < ۰/۰۵$ ).

بر حسب درمان نشان میدهد. در گروه درمان شده ۴۲/۹ درصد مرگ

جدول شماره (۳): فراوانی مطلق و نسبی سندرم دیسترس تنفسی بر حسب سابقه درمان مادر - بیمارستان دکتر شریعتی (۷۲ - ۱۳۷۱)

وضعیت حیاتی	درمان		خیر		بلی		جمع	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
زنده	۸	۵۷/۱	۲	۱۵/۴	۱۰	۳۷		
مرد	۶	۴۲/۹	۱۱	۸۲/۶	۱۷	۶۳		
جمع	۱۴	۱۰۰	۱۳	۱۰۰	۲۷	۱۰۰		

جدول شماره ۴ فراوانی نسبی مرگ ناشی از دیسترس تنفسی را سنی ۳۰ - ۲۸ هفتگی نسبت مرگ به طور معنی داری در گروه درمان

بر حسب سن حاملگی و سابقه درمان مادر نشان میدهد. در گروه نشده بیشتر بوده است ( $P = ۰/۰۳۸$ ).

جدول شماره (۴): فراوانی مطلق و نسبی مرگ ناشی از دیسترس تنفسی بر حسب سن حاملگی و سابقه استروئید درمانی مادر - بیمارستان دکتر شریعتی (۷۲ - ۱۳۷۱)

وضعیت حیاتی	سن حاملگی		۲۸ - ۳۰				۳۱ - ۳۳				جمع	
	استروئید درمانی		خیر		بلی		خیر		بلی		جمع	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
زنده	۴	۵۰	۰	۰	۱۲	۸۵/۷	۴	۶۶/۷	۲۰	۷۶/۹		
مرد	۴	۵۰	۸	۱۰۰	۲	۱۴/۳	۲	۳۳/۳	۱۶	۲۳/۱		
جمع	۸	۱۰۰	۸	۱۰۰	۱۴	۱۰۰	۶	۱۰۰	۲۶	۱۰۰		

جدول شماره ۵ فراوانی نسبی سندرم دیسترس تنفسی را به بیماری در دختران نصف میزان بروز آن در پسران میباشد.

تفکیک جنس نوزاد و سابقه درمان نشان میدهد. میزان ابتلاء به

جدول شماره (۵): فراوانی مطلق و نسبی سندرم دیسترس تنفسی به تفکیک جنس نوزاد و سابقه درمان مادر - بیمارستان دکتر شریعتی (۷۲ - ۱۳۷۱)

ابتلاء به RDS	جنس		پسر				دختر				جمع	
	استروئید درمانی		خیر		بلی		خیر		بلی		جمع	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
دارد	۱۰	۴۵/۴	۸	۶۱/۵	۴	۲۶/۷	۵	۳۱/۳	۲۷	۴۰/۹		
ندارد	۱۲	۵۴/۶	۵	۳۸/۵	۱۱	۷۳/۳	۱۱	۶۸/۷	۳۹	۵۹/۱		
جمع	۲۲	۱۰۰	۱۳	۱۰۰	۱۵	۱۰۰	۱۶	۱۰۰	۶۶	۱۰۰		

جدول شماره ۶ فراوانی نسبی مرگ ناشی از سندرم دیسترس تنفسی نوزاد را برحسب جنس و درمان نشان میدهد. میزان مرگ در دختران با سابقه درمان صفر درصد در مقابل ۴۰ درصد میزان مرگ در پسران درمان شده میباشد.

جدول شماره ۶: فراوانی نسبی مرگ ناشی از RDS بر حسب جنس، نوزاد و سابقه درمان مادر - بیمارستان دکتر شریعتی (۱۳۷۱ - ۷۲)

وضعیت حیاتی	جنس		پسر				دختر			
	استروئیددرمانی		بله		خیر		بله		خیر	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
زنده	۶	۶۰	۱	۱۲/۵	۴	۱۰۰	۱	۲۰	۱۱	۴۰/۷
مرد	۴	۴۰	۷	۸۷/۵	۰	۰	۴	۸۰	۱۶	۵۹/۳
جمع	۱۰	۱۰۰	۸	۱۰۰	۴	۱۰۰	۵	۱۰۰	۲۷	۱۰۰

## بحث

شیوع RDS در گروه درمان شده کمتر است ( $P=0/008$ ). همینطور شیوه خونریزی داخل مغزی و شیوع مرگ ناشی از بیماری در گروه درمان شده بطور مشخصی کمتر بود. در مطالعه ما فقط یک مورد خونریزی داخل مغزی وجود داشت که غیرقابل بررسی بود. پس بدنبال نتایج فوق می توان نتیجه گرفت که اثرات مثبت دارو شامل گروه نوزادان خیلی کم وزن هم میشود.

درمورد اثر دارو برحسب جنس نوزاد Anery و همکارانش در سال ۱۹۸۶ فقط اثر مفید دارو را در مورد دختران گزارش نمودند (۳) که البته در مطالعه ما میزان ابتلا به RDS نصف میزان ابتلا در پسران میباشد و همینطور مرگ ناشی از آن در دختران کمتر از پسران بدست آمد که بدلیل تعداد کم بودن موارد نمیتوان اظهار نظر قطعی نمود.

مطالعه Croall J نشان داد که اثر خوب دارو محدود به جنس، نژاد و سن حاملگی نمیباشد بنابراین پیشنهاد میشود مادر در مورد کلیه مادران در ریسک زایمان زودرس قبل از ۳۴ هفته حاملگی که سابقه زایمان زودرس دارند یا سابقه نوزاد مبتلا به RDS یا عوارض آن را ذکر میکنند یا تهدید به زایمان زودرس میباشند و یا به دلایل دیگر از نظر سابقه مامایی پر خطر بوده و منع مصرف کورتیکواستروئید را ندارند استروئید درمانی، انجام شود. متأسفانه نوزادان درمان شده ما تمایلی به پیگیری ندارند و همکاری لازم را نمیکنند اما پیگیریهای تا ۱۲ ساله نوزادان درمان شده اختلاف یا اثر سویی در تکامل هوشی، حرکتی، حسی، روانی، تطابق اجتماعی، پیشرفت در مدرسه را نشان نمیدهد (۴). فقط بعضی مطالعات میزان موارد بستری شدن به دلیل بیماریهای عفونی در اوایل طفولیت را بیشتر نشان میدهد.

امید است با مطالعاتی در مقیاس وسیعتر و نتایج قاطعتر با پیگیری طولانی راهگشای این مهم باشیم.

## مراجع

- Behrman RE. textbook of pediatrics 463 14th Edition 1992; USA. Saunders Company .
- Wittle FR, Louis G. Textbook of prematurity 185. First Edition 1993; USA, Little, Brown .

این مطالعه (در بیمارستان دکتر شریعتی) که در مدت دو سال ۳۷ نوزاد زودرس درمان شده با استروئید قبل از تولد را با ۲۹ نوزاد درمان نشده مشابه از نظر سن حاملگی مورد مقایسه قرار داده است نتایج آن با گزارشهای منتشر شده از کشورهای خارجی تفاوت عمدهای ندارد.

اولین بار در سال ۱۹۷۴ Liggins اثر گلوکوکورتیکوئیدها را روی نوزادان زودرس بررسی نمود و میزان ابتلا به سندرم دیسترس تنفسی و مرگ و میر کمتری را گزارش نمود. اما Quirk و همکارانش در سال ۱۹۷۹ هیچ اختلافی در عاقبت نوزادان درمان نشده و درمان شده پیدا نکردند (۳) شیوع RDS را ۱۵ درصد و میزان بقای نوزاد را ۸۷ درصد در دو گروه نوزادان یکسان گزارش نمودند. مطالعه وسیعتری توسط انستیتوی بین المللی بهداشت در سال ۱۹۷۶ شروع شد و نتایج آن در سال ۱۹۸۱ بر روی ۷۲ نوزاد بین ۲۶ تا ۳۷ هفتگی انجام گرفت و مشخص گردید که شیوع RDS در نوزادان درمان شده ۱۳ درصد در مقابل ۱۸ درصد در گروه درمان نشده بوده است که مشابه مطالعه ما میباشد شیوع RDS در مطالعه ما در گروه درمان شده ۳۷/۸ درصد در مقابل ۴۴/۸ درصد در گروه درمان نشده است که بنظر میرسد به دلیل کم بودن موارد اختلاف معنی داری نباشد اما میزان مرگ ناشی از بیماری درگروه درمان شده بطور معنی داری کمتر بوده است ( $P<0/05$ ) که مشابه نتیجه Liggins در سال ۱۹۷۴ است (۳).

در این مطالعه (اگر اثر مثبت دارو را برحسب سن حاملگی بررسی کنیم) میزان RDS در نوزادان ۳۰ - ۲۸ هفتگی ۷۵ درصد درگروه درمان شده در مقابل ۱۰۰ درصد درگروه درمان نشده است. این نتایج مشابه بررسی Maher J میباشد (۴). وی ۶۷ نوزاد با وزن خیلی کم را با ۳۶۵ نوزاد مشابه درمان نشده از نظر میزان RDS و مرگ ناشی از آن و خونریزی مغزی مقایسه نمود (۴) و نتیجه گرفت

3. Cunningham F, Mac Donald P, Gant N, Leveno K, Gilstrap L. Williams obstetrics 864, 19th Edition 1993; New Jersey Appleton & Lange.
4. Maher J, Goldenberg R. Outcome of very - low - birth weight infants after maternal corticosteroid therapy. Am.J. Obstet-Gynecol 1993; 169[5] : 1363.
5. Croll J; there a lower limit for birth weight/GA and antenatal steroid therapy. Aust. N.Z.J.Obstet. Gynecol 1993; 33 : 103, 1993.
6. Davis DJ. Plea for continuation of antenatal steroid at 24-28 week gestation. Am. J. obstet-Gynecol 1993; 168 :280 .
7. Fanaroff AA, Martin RJ. Neonatal Perinatal Medicine Disease of fetus and infant 1174 5th Edition 1992; St.Louis mosby.
8. Gradzinouski J, Halliday H, Sobczeseki E. Evaluation of surfactant administration in neonates with RDS Ginekol-pol 1993; 64:74.
9. Grenough A, Chan V, Emery EF, Gamsu H, Respiratory status and diuretics following treatment with dexamethasone. Early . Hum Dev 1993; 32:87.
10. Obladen M, Maier R, Respiratory disorders of the neonates. Curr. Opin. Pediatr. 1993; 5[2] : 159.
11. Robertson B. Corticosteroids and surfactant for prevention of neonatal RDS . Ann. Med 1993; 25[3] : 285.
12. Silver RK, MacGregor Sn, Fassell EE, Shall GS, Antenatal steroid therapy before 33 weeks. Int. J. Gynecol-Obstet 1993; 41[1] : 23.
13. Thompson PJ, Greenough J. Steroid usage in pregnancies complicated by PROM.J.Perinat-Med 1993; 21[3] : 219.