

УТИЦАЈ ДИРЕКТНЕ ИНТРАМУСКУЛАРНЕ КОРТИКОСТЕРОИДНЕ ТЕРАПИЈЕ НА ВЕНСКУ ЦИРКУЛАЦИЈУ КОД ФЕТУСА У ХИПОКСИЈИ

Ивана БАБОВИЋ, Снежана ПЛЕШИНАЦ, Јасна ОПАЛИЋ, Дарко ПЛЕЋАШ, Александар ЉУБИЋ

Институт за гинекологију и акушерство, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Утицај глукокортикоида на синтезу сурфактанта и сазревање плућа фетуса добро је познат, али се мало зна о ефектима глукокортикоида на параметре венске циркулације код фетуса, посебно с хроничном хипоксијом.

Циљ рада Циљ рада је био да се испита утицај директне интрамукуларне (*i.m.*) кортикостероидне терапије (КСТ) на профил протока у венској циркулацији *ductus venosus* (DV) и *vena cava inferior* (VCI) фетуса с хипоксијом.

Метод рада Проспективном студијом је током 2001. године анализиран венски проток код 49 фетуса 24 часа пре и 24 часа после *i.m.* примене дексаметазона (*Dexamethason*) у дози од 2 mg/kg сонографски процењене телесне масе фетуса на ултразвуку.

Резултати Однос систоле и дијастоле (S/D) у DV пре (S-0/D-0) и после (S-1/D-1) примене КСТ показује позитивну корелацију са статистичким значајем ($r=0,366$; $p=0,018$). После *i.m.* примене КСТ реверзан проток током контракције десне преткоморе (талас А) забележен је код 55,6% фетуса. Реверзан проток током контракције десне преткоморе пре *i.m.* примене КСТ у VCI-А утврђен је код три, а после примене VCI-А код четири фетуса. Однос брзина протока током контракције десне преткоморе и дијастоле десне коморе (*Preload-index A/D*) у VCI пре и после примене КСТ показује позитивну корелацију без статистичког значаја ($r=0,127$; $p=0,428$). Брзине протока током контракције десне коморе у VCI пре (VCI-С) и после (VCI-С) примене КСТ показује позитивну корелацију са статистичким значајем ($r=0,478$; $p=0,002$).

Закључак Директна *i.m.* примена КСТ утиче на венску циркулацију фетуса. Тај утицај је одређен дужином деловања хипоксије на фетус. Параметри венске циркулације могу бити значајни предиктори исхода трудноће која носи ризик за настанак хипоксије код плода.

Кључне речи: фетусна кортикостероидна терапија; венски протоци; хипоксија

УВОД

Ензимске путеве укључене у синтезу лецитина, који чини до 50% масе сурфактанта, инхибирају хипотермија, ацидоза и хипоксија, док глукокортикоиди стимулишу њихову активност [1]. После Лиггинса (*Liggins*) [2] запажања да лечење кортикостероидима изазива рано сазревање плућа фетуса овце, као и пионирских радова истог аутора и његовог сарадника Хауија (*Howie*) [3], који су показали значајно смањење инциденције респираторног дистрес-синдрома код прематуруса чије су мајке пре њиховог рођења лечене кортикостероидима, овај вид лечења доживљава праву експанзију крајем 1994. и у годинама које следе [4]. Директна интрамукуларна (*i.m.*) кортикостероидна терапија (КСТ) фетуса, као сонографски контролисан поступак примене бетаметазона (*Bethamethason*) у дози од 0,5 mg/kg телесне тежине фетуса, утиче на изразито смањење учесталости тешког облика респираторног дистрес-синдрома и изостанак других компликација прилагођавања прематуруса после рођења, као што су интракранијално крварење и некротични ентероколитис. Перинатални морталитет током првих 28 дана од рођења у студији Сабоа (*Sczabo*) и Козмија (*Cosmi*) [5] током 1996. године био је 5,8%. Директна *i.m.* примена КСТ код фетуса је незаменљива у стањима контраиндикованим за њену директну – трансплацентну примену, као што су хипертензивни синдром у трудноћи и његови тежи облици, шећерна болест и интраутерусни застој у расту плода [6]. У нашој средини овај вид лечења фетуса у клиничку праксу је увео Љубић

са сарадницима [7] 1997. године применом дексаметазона (*Dexamethason*) у дози од 2 mg/kg сонографски процењене телесне масе фетуса на ултразвуку, уз доплер мапирање васкуларне мреже плућне регије плода. КСТ различито утиче на плод, али су сви утицаји у фази клиничких испитивања, почев од алтерације церебралног крвотока плода до депресије респираторних покрета плода [6].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се испита утицај директне *i.m.* примене КСТ на профил протока у венској циркулацији *ductus venosus* (DV) и *vena cava inferior* (VCI) фетуса код којег постоји ризик за настанак хроничне хипоксије.

МЕТОД РАДА

Проспективном студијом су током 2001. године у Институту за гинекологију и акушерство Клиничког центра Србије у Београду анализирана квантитативна обележја венског протока код 49 фетуса с хроничном хипоксијом 24 часа пре и 24 часа после *i.m.* примене ампула дексаметазона у дози од 2 mg/kg сонографски процењене телесне масе фетуса. Критеријуми за постављање сумње на изложеност фетуса хроничној хипоксији подразумевали су: неактиван тзв. *non-stress* тест и вредности церебрумбиликалног индекса (*C/U index*) мање од 1,05. Поступак *i.m.* примене КСТ је со-

нографски контролисан техником „слободне руке“ помоћу игле промера 18-22 G, конвексне сонде фреквенције од 3,75 MHz, уз доплер мапирање васкулатуре глутеусне регије плода. Сонографска контрола поступка обављена је на апаратима *Toshiba ECC-CEE* и *Siemens*. За мерење протока кроз *DV* коришћен је попречни пресек кроз абдомен плода на излазу из *v. umbilicalis*, где проток крви из континуираног добија пулзатилни ток. Мерење протока кроз *VCI* вршено је у фазама апнеје у лонгитудиналном пресеку кроз абдомен плода, на месту испод уливања *DV*. Оба мерења нису вршена под углом већим од 30°.

Степен корелације између нумеричких обележја утврђен је Спирмановим (*Spearman*) тестом с обзиром на то да она не показују нормалну расподелу. За графичко представљање релација међу обележјима посматрања коришћен је линеарни дијаграм.

РЕЗУЛТАТИ

Пре примене КСТ вредност протока током систоле десне коморе срца фетуса у *DV* (*DV0-S*) била је $0,28 \pm 0,170$ m/s, током дијастоле (*DV0-D*) $0,24 \pm 0,07$ m/s, а у фази контракције десне преткоморе (*DV0-A*) $0,22 \pm 0,061$ m/s. После примене КСТ вредност *DV1-S* је била $0,28 \pm 0,095$ m/s, *DV1-D* $0,24 \pm 0,070$ m/s, а *DV1-A* $0,22 \pm 0,074$ m/s. Талас А је забележен код 55,6% фетуса после *i.m.* примене КСТ. Односи брзина протока у *DV* после систоле и дијастоле десне коморе (*S/D*) срца фетуса пре и после *i.m.* примене КСТ показују позитивну корелацију са статистичким значајем ($r=0,366$; $p=0,018$) (Графикон 1).

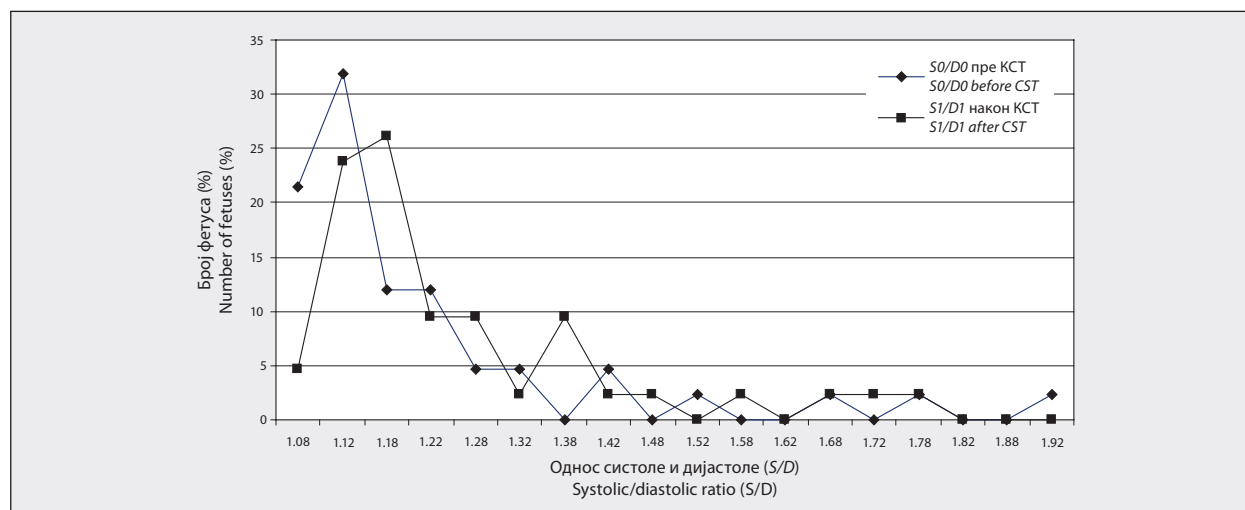
Пре примене КСТ, током систоле десне коморе вредност протока у *VCI* (*VCI0-S*) била је $0,13 \pm 0,032$ m/s, у дијастолу (*VCI0-D*) $0,10 \pm 0,032$ m/s, а током контракције десне преткоморе срца фетуса (*VCI0-A*) $0,10 \pm 0,029$ m/s. После *i.m.* примене КСТ код фетуса вредност *VCI1-S* је била $0,13 \pm 0,032$ m/s, *VCI1-D* $0,10 \pm 0,030$ m/s, а *VCI1-A* $0,10 \pm 0,023$ m/s. Реверзан проток током контракције десне преткоморе срца фетуса пре *i.m.* примене КСТ дијагностикован је у *VCI* код три фетуса, а после њене примене код четири фету-

са. *Pre-load index* (волуменско оптерећење миокарда приспелом крвљу) (однос *VCI-A/VCI-D*) у *VCI* пре и после примене КСТ показује позитивну корелацију без статистичког значаја ($r=0,127$; $p=0,428$).

ДИСКУСИЈА

У овој студији је испитан утицај директне *i.m.* примене КСТ на параметре венске циркулације фетуса код којих постоји ризик за настанак хроничне хипоксије, која спречава процесе сазревања плућа фетуса, те је *per se* индикација за лечење. Током хипоксије у *DV* разлика између првог таласа (*S*) и другог таласа (*D*) је повећана. У терминалним стадијумима хипоксије фетуса може се јавити повратни проток током контракције десне преткоморе (*A* талас), који је после *i.m.* примене КСТ дијагностикован код 55,6% фетуса. Однос систоле и дијастоле у *DV* је под утицајем примењене терапије, што је детерминисано дужином утицаја хипоксије на фетус. То потврђује позитивна корелација, а резултати наше студије су у овоме у сагласности с резултатима истраживања Латина (*Latin*) и сарадника [8]. Рицо (*Rizzo*) и сарадници [9] су дали важност предиктивној вредности овог индекса у процени ацидобазног статуса фетуса, у односу на резултате гасних анализа добијених кордоцентезом из артеријске крви фетуса.

Јављање негативног таласа А у *VCI* је показатељ последица хипоксије на фетус, с повећањем *pre-load* индекса десне коморе, латерализацијом крвотока, повећањем минутног волумена левог срца и застојем раста плода у материци. Сматра се да је реч о параметру који зависи од дужине аменореје будући да гестациона старост одређује енергетске захтеве плода, па самим тим и индиректно степен хипоксемије, ацидемије и реакцију миокарда оштећеног хипоксијом на инвазивност поступка, какав је директна *i.m.* примена КСТ код фетуса [9]. Негативан талас А у *VCI* дијагностикован је код три фетуса пре и код четири фетуса после примене КСТ. Број фетуса у студији код којих је забележен негативан талас А у *VCI* потврђује наведено, али је статистичка значајност одређена величи-



ГРАФИКОН 1. Утицај директне *i.m.* кортикостероидне терапије (КСТ) на однос систоле и дијастоле (*S/D*) у *ductus venosus*.
 GRAPH 1. The influence of direct foetal intramuscular corticosteroid therapy (CST) on systolic/diastolic ratio (*S/D*) of *ductus venosus*.

ном узорка и временом испитивања параметара венске циркулације [10]. *Pre-load* индекс у *VCI* не налази се под утицајем КСТ, али је од значаја за процену утицаја хипоксијске ноксе на фетус [11-13].

ЗАКЉУЧАК

Протоци кроз *DV* и *VCI* фетуса под утицајем су директне *i.m.* примене КСТ. Реверзан проток у *VCI* чешћи је после примене КСТ. *Pre-load* индекс у *VCI* фетуса последица је хипоксије, али није под значајним утицајем примењене КСТ. Утицај директне *i.m.* примене КСТ одређен је трајањем хипоксије. Параметри венске циркулације могу бити значајни предиктори исхода трудноћа с ризиком хипоксије.

НАПОМЕНА

Рад је саопштен на двадесетом јубиларном конгресу под називом „Фетус као пацијент” (*The Fetus As a Patient*), који је одржан 12-15. октобра 2005. године на Светом Стефану.

ЛИТЕРАТУРА

- Gagnon R, Langridge J, Inchley K, et al. Changes in surfactant associated protein in RNA in growth restricted fetuses fetal sheep. *Am J Physiol* 1999; 276(3 Pt 1):1459-65.
- Liggins GC. Premature delivery of fetal lambs infused with glucocorticoids. *J Endocrinol* 1969; 45(4):515.
- Liggins GC, Howie RNA. An controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972; (50):515-25.
- NIH Consensus Conference Corticosteroid for fetal maturation on perinatal outcome. *J Am Med Assoc* 1995; (275):413-7.
- Sczabo I, Cosmi VE. New developments in antenatal steroid therapy: In utero administration of corticosteroids directly to the fetus. *Prenat Neonat Med* 2001; 6(Suppl 2):60-1.
- Visser GHA, Csermly T, Cosmi EV. Side effects of prenatal steroids. *Prenat Neonat Med* 2001; 6(Suppl 2):42-9.
- Ljubić A, Cvetković M, Šulović V, et al. New technique for cortical lung maturation. Direct intramuscular fetal corticosteroid therapy. *Clin Exp Obstet* 1999; 26(1):16.
- Latin V, Hafner T, Kos M. Fetalna venska cirkulacija. In: Kurjak A, et al, editors. *Ultrazvuk u ginekologiji i porodništvu*. Zagreb: Art Studio Azunović; 2000. p.409.
- Rizzo G, Capponi A, Talone PE, et al. Ultrasound Doppler indices from vena cava inferior and ductus venosus in prediction pH and oxygen tension in umbilical blood at cordocentesis in growth retard fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7(6):401-10.
- Baachat AA, Gembruch U. Triphasic umbilical venous blood flow with prolonged survival in severe intrauterine growth retardation. A case report. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 8(3):209-5.
- Capponi A, Rizzo G, Rinaldo D, et al. Effects of cordocentesis on inferior vena cava velocity waveforms: differences between normal growth and growth-retarded fetuses. *Biol Neonate* 1996; 70(2):84-90.
- Ott WJ. Value of inferior vena cava Doppler waveform analysis for prediction of neonatal outcome. *Am J Perinatol* 1999; 16(8):429-34.
- Babović I. Uticaj direktne fetalne intramuskularne kortikosteroidne terapije fetusa na perinatalni morbiditet i mortalitet [doktorska disertacija]. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2004.

THE INFLUENCE OF DIRECT INTRAMUSCULAR CORTICOSTEROID THERAPY ON PARAMETERS OF VENOUS CIRCULATION IN HYPOXAEMIC FOETUSES

Ivana BABOVIĆ, Snežana PLEŠINAC, Jasna OPALIĆ, Darko PLEĆAŠ, Aleksandar LJUBIĆ

Institute of Gynaecology and Obstetrics, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

Introduction The influence of glucocorticosteroid therapy on foetal lung maturation is evident but little is known about its effects on parameters of foetal venous circulation.

Objective The aim of the study was to assess the influence of direct intramuscular (*i.m.*) foetal corticosteroid therapy (CST) on parameters of foetal venous circulation which indicates a degree of foetal hypoxia.

Method The prospective study was conducted at the Institute of Gynaecology and Obstetrics during 2001. We evaluated the influence of direct *i.m.* foetal single dose dexamethasone (2 mg/kg estimated foetal weight by sonographic examination) on foetal ductus venosus (DV) and vena cava inferior (VCI) velocities in 49 foetuses 24 hours before and after therapy.

Results There is positive correlation with the statistical significance in systolic/diastolic ratio (S/D) in DV before and after the corticotherapy $r=0.366$; $p=0.018$. Reverse flow during contraction of the right atrium in DV was found in 55.6% of foetuses after CST. Reverse flow during the contraction of the right atrium in VCI was found in 3 foetuses before CST and in 4 foetuses

after CST. We found positive correlation without statistical significance between the vena cava pre-load indices before and after CST ($r=0.127$; $p=0.428$). There is positive correlation with the statistical significance between systolic flow in VCI before and after CST ($r=0.478$; $p=0.002$).

Conclusion Corticosteroid therapy influences parameters of foetal venous circulation. Its influence depends on duration of foetal hypoxia. The parameters of foetal venous circulation can be a predictor of the perinatal outcome.

Key words: foetal corticosteroid therapy; venous velocities; hypoxia

Ivana BABOVIĆ
Institut za ginekologiju i akušerstvo
Klinički centar Srbije
Dr Koste Todorovića 26, 11000 Beograd
Tel.: 011 361 7777, lokal 3567
E-mail: jasna63@yahoo.com