

ARAŞTIRMA MAKALESİ

Erken Doğum Tehdidi Olan Gebelerde Antenatal Steroid Tedavisi Sonrası Doğum Zamanlaması: Retrospektif Kohort Çalışma

Timing of Delivery After Antenatal Steroid Treatment in Pregnant Women with Threatened Preterm Labor: A Retrospective Cohort Study Abstract

Cengiz ŞANLI^{1,a}, Mesut Ali HALİŞCELİK², Tuğba KARABULUT³

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Elazığ Fethi Sekin Şehir SUAM, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Elazığ, Türkiye

²Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

³Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Elazığ, Türkiye

C.Ş. 0000-0002-8782-5202, M.A.H. 0000-0003-1100-0113, T.K. 0009-0004-5369-7996.

^aSorumlu Yazar: Cengiz ŞANLI (drsanlicengiz@gmail.com)

ÖZET

Amaç: Prematüre doğum, dünya genelinde neonatal morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biri olup, antenatal kortikosteroid tedavisi bu riskleri azaltmada temel yaklaşımlardan biridir. Ancak tedavinin etkinliği büyük ölçüde uygulama zamanlamasına bağlıdır. Literatürde, steroidlerin en yüksek faydayı doğumdan 1-7 gün önce uygulandığında sağladığı, 14 gün sonrasında ise etkinliğin belirgin şekilde azaldığı gösterilmiştir. Bununla birlikte klinik pratikte, erken doğum tehdidi tanısının kesinliği ve doğum zamanlamasının öngörülmesindeki güçlükler nedeniyle, steroidlerin sıkça gereksiz veya etkisiz zamanlamayla uygulandığı bildirilmektedir. Bu çalışmada, “Erken doğum tehdidi nedeniyle antenatal steroid uygulanan gebelerde, steroid-doğum aralığının (<2 hafta vs ≥2 hafta) 34 hafta altı doğum oranları ve gebelik sonlanma haftası üzerine etkisi var mıdır?” sorusuna yanıt aranmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmada Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi yerel etik kurulundan gerekli izinler alındıktan sonra, Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde erken doğum riski tanısı almış ve steroid uygulanmış 100 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Hasta dosyalarından gebelere steroid uygulanma haftaları, doğum haftaları ve doğum komplikasyonları hasta dosyalarında retrospektif olarak elde edilmiştir.

Bulgular: Steroid en erken 22. Haftada en geç ise 33 hafta 4 gün de uygulanmıştır. 43 hasta 34 haftadan önce doğum yaparken 57 hasta ise 34 haftadan sonra doğum yapmıştır. 46 hasta steroid sonrası iki hafta içinde doğum yapmıştır.

Sonuç: Antenatal steroid tedavisi yenidoğanın solunumsal ve nörolojik komplikasyonlarını azaltmaktadır ancak uzun vadeli etkileri düşünüldüğünde erken doğum tehdidi tanısı dikkatle değerlendirilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Erken Doğum, Servikal Uzunluk, Fetal Fibronektin.

ABSTRACT

Objective: Preterm birth is one of the leading causes of neonatal morbidity and mortality worldwide, and antenatal corticosteroid therapy is one of the primary approaches to reduce these risks. However, the effectiveness of the treatment is largely dependent on the timing of administration. The literature shows that steroids provide the greatest benefit when administered 1-7 days before delivery and that their effectiveness decreases significantly after 14 days. However, in clinical practice, due to the difficulty of accurately diagnosing the threat of preterm birth and predicting the time of delivery, steroids are often administered at unnecessary or ineffective times. This study aimed to answer the following question: “In pregnant women receiving prenatal steroids due to threatened preterm labor, does the interval between steroid administration and delivery (<2 weeks vs ≥2 weeks) affect the rate of preterm birth before 34 weeks and the gestational age at delivery?”

Material and Method: In this retrospective study, after obtaining the necessary permissions from the Elazığ Fethi Sekin City Hospital local ethics committee, 100 patients diagnosed with preterm birth risk and given stero-

ids at the Obstetrics and Gynecology clinic were retrospectively reviewed. The weeks in which steroids were administered, weeks at delivery, and delivery complications were obtained retrospectively from patient files.

Results: Steroids were administered as early as 22 weeks and as late as 33 weeks and 4 days. Forty-three patients delivered before 34 weeks, while 57 patients delivered after 34 weeks. Forty-six patients delivered within two weeks after receiving steroids.

Conclusion: Antenatal steroid therapy reduces respiratory and neurological complications in newborns; however, given its long-term effects, the diagnosis of threatened preterm labor should be carefully evaluated.

Keywords: Preterm Birth, Cervical Length, Fetal Fibronectin.

Prematüre doğum önemli oranda yenidoğan morbidite ve mortalitesine sebep olurken aynı zamanda ekonomik olarak ta ciddi yükler oluşturmaktadır (1). Erken doğum riskinde uygulanan parenteral kortikosteroidlerin henüz maturasyonu tamamlanmamış olan solunum ve nörolojik sistemlerdeki komplikasyonları azalttığı yıllardır bilinmektedir (2-4). Yapılan çalışmalarda steroid uygulanmış olan premature bebeklerde intraventriküler hemoraji, akut solunum sıkıntısı ve yenidoğan ölüm oranlarında önemli azalmalar bildirilmiştir (5).

Steroid olarak; betametazon 24 mg (2x12mg 24 saat arayla) ve deksametazon 24mg (4x6mg 12 saat aralıklarla) intramusküler olarak uygulanmaktadır (6). Deksametazonun etkisi betametazona göre daha hızlı başlar ve etki süresi kısadır, bu nedenle doz aralığı daha kısa ve daha fazla doz gerektirir. Maksimal etkinlik için ilk dozun doğumdan bir ila yedi gün önce uygulanması gerekir (7). Etkinlik 24 saat öncesinde tamamlanmaz ve 1 hafta sonra azalmaya başlar (8-11).

Literatürde tüm bu olumlu etkilere karşın; antenatal steroid uygulamasının beyin gelişimini olumsuz etkileyebileceğini, miyelinleşmeyi geciktirebileceğini, ergenlik döneminde yüksek diyastolik basınca ve davranışsal bozukluklara sebep olabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (12-14).

Etki ve uzun vadeli olumsuz etkiler göz önünde bulundurulduğunda steroid tedavisi dikkatle değerlendirilmelidir. Vakaların seçimi, dozaj ve zamanlama maksimum etkiyi sağlamak ve gereksiz kullanıma sebep olmamak için son derece önemlidir. Literatüre bakıldığında erken doğum riski tanısı alan kadınların yarısından daha azının optimal steroid tedavisi aldığı görülmektedir (15-17).

Bu çalışmada, “Erken doğum tehdidi nedeniyle antenatal steroid uygulanan gebelerde, steroid-doğum aralığının (<2 hafta vs ≥2 hafta) 34 hafta altı doğum oranları ve gebelik sonlanma haftası üzerine etkisi var mıdır?” sorusuna yanıt aranmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Retrospektif olarak planlanan bu çalışmaya, 01.01.2023-01.01.2025 tarihleri arasında kliniğimize erken doğum riski tanısıyla yatırılan; steroid uygulanmış, trans vajinal usgde servikal uzunluğu <25 mm olan, düzenli uterin kontraksiyonu bulunan ve fetal membranlar intakt olan 100 hasta dahil edildi. Antenatal steroid uygulanmamış hastalar, erken membran rüptürü gelişmiş vakalar,

servikal uzunluğu 25 mm’den uzun olan ve düzenli uterin kontraksiyonu olmayan olgular çalışma dışı bırakılmıştır. Hastaların yaşları, gravida, parite değerleri, geçmiş doğum öyküleri, hastaneye yatışlarındaki gebelik haftaları, steroid uygulanan doğum haftaları, doğum şekilleri ve doğum yaptıkları gebelik haftaları dosyalardan taranarak kayıt altına alındı.

Çalışma için Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulundan (24.04.2025 tarih-sayı no 2025/8-14) onay alınmıştır.

Antenatal kortikosteroid olarak; 24 mg betametazon (3 mg betametazon asetat, 3.947 mg betametazon disodyum fosfat, CELESTONE CHRONODOSE 3 mg/ml + 3mg/ml Enjeksiyon Süspansiyonu. Merck Sharp Dohme İlaç Şirketi Levent - İstanbul) 2x12 mg, 2 doz arası 24 saat olacak şekilde, intramusküler olarak uygulanmıştır.

İstatistiksel analiz

Analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) 22 paket programında değerlendirilmiştir. Çalışmada tanımlayıcı veriler kategorik verilerde n, % değerleri, sürekli verilerde ise ortalama±standart sapma (Ort±SS) ve medyan değerleri ile gösterilmiştir. Gruplar arası kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare analizi (Pearson Chi-kare) uygulanmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. İkili grupların karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerde student t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Mann Whitney U-testi kullanılmıştır. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi p <0,05 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 100 hastanın 68’i sezaryen doğum yaparken 32 gebe ise vajinal yolla doğum yapmıştır. 68 sezaryen(cs) vakasının 50’si geçmiş sezaryen doğum öyküleri nedeniyle sezaryene alındı, 18 primer cs vakasından ise 8’i prezantasyon anomalisi (makat-transvers prezantasyon), 10 vakaysa fetal distress nedeniyle sezaryene alındı. 25 hasta daha önce doğum yapmamıştır. Doğum şekli açısından gruplar arası anlamlı bir fark görülmedi. Hastaların yaş ortalamasına bakıldığında gruplar arası anlamlı bir fark görülemedi (Tablo 1).

Tablo 1. Grupların Temel ve Demografik Özellikleri.

		Grup 1 (n :46)	Grup 2 (n :54)	
Yaş	Ortalama ± ss Medyan	23,5± 4,1 23	24.0±4.5 24	p <0,05
Doğum Şekli	Primer Sezaryen(%) Mükerrer Sezaryen(%) Vajinal Doğum(%)	12 (%26,0) 20 (%43,4) 14 (%30,4)	6 (%11,1) 30 (%55,5) 18 (%33,3)	p >0,05

Grup 1: Steroid sonrası 2 hafta içinde doğanlar, Grup 2: Steroid sonrası 2 haftadan sonra doğanlar.

Steroid tedavisi en erken 22 haftalık gebelikte, en geç ise 33w4d gebelikte uygulandı. 22. haftada steroid uygulanan hasta 27w 3d olarak doğum yaptı.

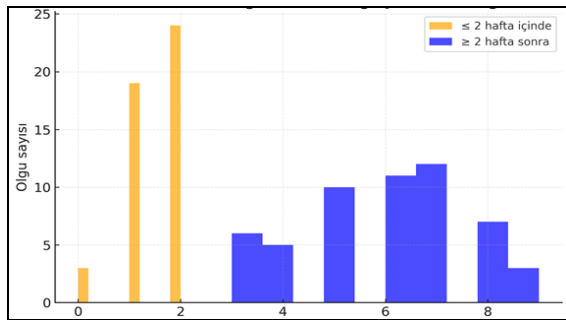
Steroid uygulanan ortalama gebelik haftası 29w 6d'dir. Steroid uygulamasıyla doğum haftası arası ilişki tablo 2' de gösterilmiştir.

Tablo 2. Steroid Uygulama Haftası-Doğum Haftası İlişkisi.

	Steroid Haftası (ortalama± ss/medyan/Min-Max)	Doğum Haftası (ortalama± ss/medyan/Min-Max)
Grup 1 (n :46)	30w3d ± 2,5/30w/26-33w	31w6d ± 2.5 / 32w / 27-35 w
Grup 2 (n :54)	29w3d ±2,84/29w/22-32w	35w3d ± 3.12 / 35w / 27-38 w

Grup 1: Steroid sonrası 2 hafta içinde doğanlar, Grup 2: Steroid sonrası 2 haftadan sonra doğanlar.

Steroid uygulandıktan sonra 2 hafta içinde doğum gerçekleşen gebe sayısı 46 (<%50)'dir. Bu 46 hastanın 30'u 34 haftadan önce doğum yapmıştır. 34 haftadan önce doğum yapan vakaların sayısı 43'tür. Steroid tedavisinden iki hafta veya daha sonra doğan gebelerin sayısı ise 54' tür. Steroid uygulamasından doğuma kadar geçen süre dağılımı grafik 1'de verilmiştir.

**Grafik 1.** Steroid sonrası doğuma kadar geçen süre dağılımı (Gruplara Göre).

Steroid uygulandıktan sonra 2 hafta içinde doğanlar (grup 1) ve 2 haftadan sonra doğan gebeler (grup 2) doğum haftaları açısından kıyaslandığında gruplar arası anlamlı düzeyde fark olduğu görüldü (p <0,05)(Tablo 3).

Tablo 3. Gruplar arası doğum haftası karşılaştırması.

Grup	n	Ortalama±SS	Medyan (min-maks)	p
Steroid Uygulamasından 2 hafta sonra doğanlar	54	35.41 ± 2.97	37.0 (27-40)	<0,05
Steroid sonrası 2 hafta içinde doğanlar	46	31.87 ± 2.71	32.0 (27-35)	

Birinci Gruptaki gebeler için ortalama doğum haftası 31w6d, 2. Gruptakiler için ortalama doğum haftası

35w3d'dir. Parite açısından kıyaslandığında ise gruplar arası fark saptanmadı (p >0,05)(Tablo4).

Tablo 4. Gruplar arası parite karşılaştırması.

Parite	Grup 1 (n :46)	Grup 2 (n :54)	p değeri
0	17(%37)	16(%29,6)	:0,063
1	20(%43,5)	13(24,1)	
2 ve üzeri	9(%19,6)	25(46,3)	

Grup 1: Steroid sonrası 2 hafta içinde doğanlar, Grup 2: Steroid sonrası 2 haftadan sonra doğanlar.

TARTIŞMA

Prematüre doğum yenidoğan morbidite ve mortalitesi açısından önemli sonuçlara neden olmasının yanında ülkelere büyük ekonomik yükler getirmektedir (1). Prematüre doğum riski olan gebelerde parenteral kostikosteroid uygulamasının yenidoğanın nörolojik ve solunum problemlerini azalttığı uzun yıllardır çalışmalarla gösterilmiştir ve artık steroid uygulaması rutin obstetrik uygulama haline gelmiştir (2-4). Biz de kliniğimizde erken doğum riski olan hastalarımıza sıklıkla steroid tedavisini uyguluyoruz.

Preterm doğum için en önemli risk faktörü spontan erken doğum öyküsüdür (18, 19). Daha önce erken doğum öyküsü olan hastaların mevcut gebelikte preterm eyleme girme risklerinin 2,5 kat arttığı gösterilmiştir (20). 24. Haftadan önce serviks uzunluğu ölçümü de preterm doğum için önemli bir öngörü sağlar. Servikal uzunluğun 25 mm altında ölçülmesi özellikle 32. haftadan önce doğumu öngörmeye güçlü bir belirteçtir (21). Uluslararası jinekoloji ve obstetri federasyonu (FIGO) 19+ 0-23+6 gebelik haftalarında rutin transvajinal usg ile serviks uzunluğu ölçümünü önermektedir (22). Desidual- koryonik ara yüzde bulunan fetal fibro-nektin spontan erken doğumu tahmin etmek için belirteç olarak kullanılabilir (23). Tek başına fibro-

nektin ölçümündense, semptomatik hastalarda servikal uzunluk ölçümüyle birlikte değerlendirilmesi preterm doğum öngörüsünü artırır (24).

Steroid zamanlaması için erken doğum riskinin doğru tespit edilmesi son derece önemlidir, çünkü miadında doğan bebeklerde yapılan çalışmalar erken antenatal steroid maruziyetinin olumsuz sonuçları artırdığını göstermiştir (25, 26). Yenidoğan hipoglisemisi, yaşına göre düşük doğum ağırlığı, sepsise yatkınlık ve yenidoğan ölümüne varan sonuçlar bildirilmiştir (26-28).

Nörolojik ve solunum sistemleri üzerindeki olumlu sonuçların yanında literatürde prenatal steroid uygulamasının miyelinleşmeyi geciktirdiğini, serebral büyümeyi yavaşlattığını iddia eden çalışmalar da mevcuttur (12). Bazı çalışmalarda da steroid bağli, ergenlik döneminde yüksek diyastolik basınç, davranışsal bozukluklar arasında ilişki bildirilmiştir (13, 14). Prenatal steroidlerin uzun vadeli etkileri için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bu olumsuz etkiler göz önüne alınarak prenatal steroid kullanımı özenle düzenlenmelidir. Hasta seçimi, ilaç seçimi, dozaj ve zamanlama istenilen etkinin sağlanması ve gereksiz kullanımdan kaçınmak için son derece önemlidir. Elimizdeki veriler erken doğum riski semptomları olan kadınların yarısından daha azının doğru zamanda steroid tedavisi aldığını göstermektedir (15-17). Tulmaç ve arkadaşlarının (29) Ülkemizde yaptığı çalışmada optimal zamanlamaya sahip steroid uygulanan gebe oranı %31'dir. Adams (30) tarafından 2015 yılında 2 çalışma yapılmıştır, ilk çalışmada yalnızca spontan preterm doğumda zamanlamayı incelemiş ve hastaların sadece %20'sinin optimal zamanda steroid aldığını bildirmiştir. İkinci çalışmada maternal ve fetal endikasyonları dahil etmiş ve hastaların %48'inin optimal zamanda steroid aldığını bulmuştur (31). 2019 yılında yapılan başka bir çalışmada da steroid sonrası optimal sürede doğum yapan hasta oranı % 32 olarak gösterilmiştir (32). Bu çalışmaya bakıldığında da 34 haftadan önce doğan gebe sayısı 43'tür. Elliyebebebe 34 hasta sonrası doğmuştur ve bunların da 28'i miada ulaşarak (>36 Hafta 6 gün) doğmuştur. Steroid sonrası 2 hafta içinde doğum yapan gebe sayısı 46'dır ve 54 gebe steroid tedavisinin etkili olması için gereken 2 haftalık süreden daha sonra doğmuştur. Çalışmalarda da gösterildiği üzere gebelerin yarısından daha azına ideal zamanlamayla steroid uygulanmıştır. Optimum zaman aralığından sonra doğum yapan anneler ve bebekler, hem gereksiz steroid almış olacaklar hem de ilacın toksik etkilerine maruz kalmış olacaklardır. Hospitalizasyon sürecini geciktiren sebepler, subjektif yatış uygulamaları, erken tanı koyma eğilimi ve sağlık çalışanları üzerindeki medikolegal

stres gibi durumların steroid uygulama zamanı başarısını etkileyebileceğini düşünüyoruz.

Prenatal steroidlerin yenidoğan morbidite ve mortalitesini azalttığı çok sayıda çalışmayla gösterilmiştir. Son zamanlardaki çalışmalarda intraventriküler hemorajiyi azalttığı da gösterilmiştir (33). Bizim çalışmamızda da hiçbir hastada intraventriküler hemoraji görülmedi.

Çalışmada kontrol grubu olarak steroid uygulanmayan erken doğum riski tanıli hastalarla karşılaştırma yapılması da düşünülebilir ancak steroid almayan hastalar etik nedenlerle çalışma dışı bırakılmıştır.

Literatürde 22 hafta öncesinde steroid uygulamasını değerlendirmek üzere sınırlı sayıda çalışma yer almaktadır ve bu haftadan önce yeterli alveol gelişimi de olmadığından ACOG tarafından steroid tedavisi önerilmemektedir (34, 35). Yirmiiki hafta ile 23. haftalar içinde steroid uygulamasıyla beraber, steroid almayan gruba göre sağkalım ve morbiditede anlamlı derecede artış gösterilmiştir (34). Steroid kullanımı için belirlenmiş zaman aralığı yerine optimum fayda için zamanlamaya dikkat edilmelidir ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından üst sınır olarak 33 hafta 6 gün belirtilmiştir (33). Biz de klinik uygulamamızda 22. Gebelik haftasından itibaren erken doğum riski düşündüğümüz hastalarımıza 33 hafta 6 güne kadar steroid uyguluyoruz.

Dünya Sağlık Örgütü 34- 36 hafta 6 gün arasındaki gebeliklerde antenatal steroid tedavisini önermektedir. Yenidoğanın geçici takipnesini azalttığı gösterilse bile uzun vadeli riskler açısından (yenidoğan hipoglisemisi, nörogelişimsel problemler, metabolik risklerin kestirilememesi) üstünlüğü gösterilememiştir (35).

Sonuç

Antenatal steroid tedavisi iki hafta içinde doğum olduğu taktirde yenidoğan komplikasyonlarını azaltır, 2 haftadan sonra etkinliğin belirgin azaldığı bilinmektedir. Miad öncesi gebelik semptomları dikkatle değerlendirilip gereksiz erken doğum tehdidi tanısından kaçınılmalıdır. Erken doğum tehdidi tanısı için servikal uzunluk ölçümüyle beraber fibronektin düzeylerinin değerlendirilmesi doğru tanıya yaklaşımı destekler. Erken doğum tehdidi nedeniyle uygulanması planlanan antenatal steroid tedavisi, yenidoğanın solunum ve nörolojik komplikasyonlarını azaltır ancak uzun vadeli etkiler açısından dikkatle kullanılmalıdır.

Çalışmamız antenatal steroid tedavisi zamanlaması ve etkilerini değerlendirme açısından literatüre katkı sağlayacaktır. Ancak tek merkezli olması, yenidoğan verilerinin kısıtlı olması ve hasta sayısının sınırlı olması da sınırlayıcı yanlarıdır. Çok merkezli ve prospektif çalışmalarla desteklenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Daskalakis G, Pergialiotis V, Domellöf M, et al. European guidelines on perinatal care: corticosteroids for women at risk of preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2023; 36: 2160628.
2. Committee Opinion No. 677: antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Obstet Gynecol* 2016; 128: e187-94.
3. Boutin A, Skoll A, Bujold E et al. Antenatal corticosteroid therapy for improving neonatal outcomes: balancing benefits and risks. *J Obstet Gynaecol Can* 2018; 40: 1193-7.
4. Good clinical practice advice. Antenatal corticosteroids for fetal lung maturation. *Int J Gynaecol Obstet* 2019; 144: 352-5.
5. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ et al. Morbidity and mortality among very- low-birthweight neonates with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:198-206.
6. Norman J, Shennan A, Jacobsson B, Stock SJ. FIGO good practice recommendations on the use of prenatal corticosteroids to improve outcomes and minimize harm in babies born preterm. *Int J Gynecol Obstet* 2021; 155: 26-30.
7. Hamm RF, Combs CA, Aghajanian P, Friedman AM. Patient Safety and Quality Committee. Society for Maternal-Fetal Medicine Special Statement: Quality metrics for optimal timing of antenatal corticosteroid administration. *Am J Obstet Gynecol* 2022; 226: B2-10.
8. Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 713: Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. *Obstet Gynecol* 2017; 130: e102.
9. Melamed N, Shah J, Soraisham A, et al. Association Between Antenatal Corticosteroid Administration- to- Birth Interval and Outcomes of Preterm Neonates. *Obstet Gynecol* 2015; 125: 1377.
10. Wilms FF, Vis JY, Pattinaja DA, et al. Relationship between the time interval from antenatal corticosteroid administration until preterm birth and the occurrence of respiratory morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205: 49. e1.
11. Waters TP, Mercer B. Impact of timing of antenatal corticosteroid exposure on neonatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22: 311.
12. Modi N, Lewis H, Al-Naqeeb N, et al. The effects of repeated antenatal glucocorticoid therapy on the developing brain. *Pediatr Res* 2001; 50: 581-5.
13. Melamed N, Asztalos E, Murphy K et al. Neurodevelopmental disorders among term infants exposed to antenatal corticosteroids during pregnancy: a population-based study. *BMJ Open* 2019; 9: e031197.
14. Raikkonen K, Gissler M, Kajantie E. Associations between maternal antenatal corticosteroid treatment and mental and behavioral disorders in children. *JAMA* 2020; 323: 1924- 33.
15. Grzeskowiak LE, Grivell RM, Mol BW. Trends in receipt of single and repeat courses of antenatal corticosteroid administration among preterm and term births: a retrospective cohort study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2017; 57: 643- 50.
16. Levin HI, Ananth CV, Benjamin-Boamah C, et al. Clinical indication and timing of antenatal corticosteroid administration at a single Centre. *BJOG* 2016; 123: 409- 14.
17. Palas D, Ehlinger V, Alberge C, et al. Efficacy of antenatal corticosteroids in preterm twins: the EPIPAGE-2 cohort study. *BJOG* 2018; 125: 1164-70.
18. Yamashita M, Hayashi S, Endo M, et al. Incidence and risk factors for recurrent spontaneous preterm birth: A retrospective cohort study in Japan. *J Obstet Gynaecol Res* 2015; 41: 1708.
19. Drassinower D, Običan SG, Siddiq Z, et al. Does the clinical presentation of a prior preterm birth predict risk in a subsequent pregnancy? *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 686.
20. Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH, et al. The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. National Institute of Child Health and Human Development Maternal- Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 1216.
21. Dagklis T, Akolekar R, Villalain C, et al. Management of preterm labor: Clinical practice guideline and recommendation by the WAPM-World Association of Perinatal Medicine and the PMF-Perinatal Medicine Foundation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2023; 291: 196-205.
22. Lemmers M, Verschoor MA, Hooker AB, et al. Dilatation and curettage increases the risk of subsequent preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2016; 31: 34.
23. Lykke JA, Paidas MJ, Langhoff-Roos J. Recurring complications in second pregnancy. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 1217- 24.
24. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Obstetric Practice, Society for Maternal-Fetal Medicine. Medically Indicated Late-Preterm and Early-Term Deliveries: ACOG Committee Opinion, Number 831. *Obstet Gynecol* 2021; 138: e35.

25. Ninan K, Gojic A, Wang Y et al. The proportions of term or late preterm births after exposure to early antenatal corticosteroids, and outcomes: systematic review and meta-analysis of 1.6 million infants. *BMJ* 2023; 382: e076035.
26. Yao TC, Chang SM, Wu CS, et al. Association between antenatal corticosteroids and risk of serious infection in children: nationwide cohort study. *BMJ* 2023; 382: e075835.
27. McKinzie AH, Yang Z, Teal E, et al. Are newborn outcomes different for term babies who were exposed to antenatal corticosteroids? *Am J Obstet Gynecol* 2021; 225: 536.
28. Saccone G, Berghella V. Antenatal corticosteroids for maturity of term or near term fetuses: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2016; 355: i5044.
29. Tulmaç ÖB, Öztürk M, Yaman S, Çağlar T, Şahin D. Evaluation of the timing and indications of antenatal corticosteroid administration. *J Health Sci Med* 2020; 3: 377-81.
30. Adams TM, Kinzler WL, Chavez MR, Vintzileos AM. The timing of administration of antenatal corticosteroids in women with indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2015; b212: 645.
31. Adams TM, Kinzler WL, Chavez MR, Fazzari MJ, Vintzileos AM. Practice patterns in the timing of antenatal corticosteroids for fetal lung maturity. *J Maternal Fetal Neonatal Med* 2015; 28: 1598-601.
32. Rottenstreich A, Elchalal U, Haj Yahya R, et al. Missed opportunities for optimal antenatal corticosteroid timing in medically indicated preterm births. *J Maternal Fetal Neonatal Med* 2019; 3: 1-7.
33. McGoldrick E, Stewart F, Parker R, et al. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 12: CD004454.
34. Chawla S, Wyckoff MH, Rysavy MA, et al. Association of Antenatal Steroid Exposure at 21 to 22 Weeks of Gestation With Neonatal Survival and Survival Without Morbidities. *JAMA Netw Open* 2022; 5: e2233331.
35. ACOG Practice Advisory: Use of Antenatal Corticosteroids at 22 Weeks of Gestation. September 2021. Reaffirmed 2022. <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2021/09/use-of-antenatal-corticosteroids-at-22-weeks-of-gestation> 03.04.2023.