

Đánh giá hiệu quả của việc sử dụng betamethasone tiền sản lên tình trạng suy hô hấp ở trẻ non tháng qua 2 nghiên cứu tại bệnh viện Từ Dũ.

Ngô Minh Xuân*, Trần Ngọc Hải*

Tóm tắt

Mục tiêu : Đánh giá hiệu quả sử dụng betamethasone trước sinh ở thai phụ dọa sanh non, nhằm giảm tỉ lệ suy hô hấp, tỉ lệ tử vong sơ sinh qua 2 nghiên cứu được thực hiện tại bệnh viện Từ Dũ.

Phương pháp: Đánh giá kết quả của 2 nghiên cứu:

Nghiên cứu 1: là một nghiên cứu đoàn hệ có nhóm chứng được thực hiện trên 217 trường hợp sinh non có tuổi thai dưới 34 tuần. **Nghiên cứu 2:** sử dụng thiết kế thực nghiệm lâm sàng có nhóm chứng. Đối tượng nghiên cứu là 362 sản phụ có tuổi thai từ 28-34 tuần.

Kết quả: Nghiên cứu 1 cho thấy: Việc sử dụng betamethasone trước sinh ở mẹ làm giảm nguy cơ bị suy hô hấp xuống hơn một nửa và giảm thời gian hỗ trợ hô hấp ($P = 0,000$)

Nghiên cứu 2 cho thấy: Thuốc làm giảm nguy cơ suy hô hấp xuống hai lần ở trẻ non tháng ($OR=2,11$, $p=0,01$), Giảm tỉ lệ tử vong sơ sinh ($P = 0.03$). Thuốc có tác dụng với tổng liều 12 mg, liều điều trị cuối cùng cách thời điểm chấm dứt thai kỳ tối thiểu 12 giờ.

Kết luận: Sử dụng betamethasone trước sinh trên các thai phụ sinh non có tác dụng ngừa hội chứng suy hô hấp ở trẻ non tháng, giảm tỉ lệ tử vong sơ sinh, rút ngắn thời gian hỗ trợ hô hấp, giảm thời gian điều trị.

ABSTRACT: Objective: To evaluate the efficacy of Betamethasone using before delivery in women who have threatened premature delivery to reduce the incidence of RDS and neonatal mortality rate based on results of 2 researches in TU Du hospital. **Methods:** The first research was studied by controlled retrospective cohort on 217 cases who had gestational age. The second research was studied by controlled clinical trial in 362 pregnant women who were indicated to terminate pregnancy in 28 – 34 w gestational age. **Results:** The result of first research showed: antenatal betamethasone could reduce RDS incidence in premature babies more a half ($RR = 0.46$) and reduce the treatment time by assist ventilation and NCPAP. The result of second research showed: Betamethasone could decrease two times the risk of RDS in premature babies. It worked with total dose 12 mg. the last dose should be injected to patient expected to deliver before 12 hours at least.

Conclusion: Antenatal betamethasone using in pregnant women who have preterm labor can prevent the RDS, decrease the neonatal mortality rate, decrease the assist ventilation time and treatment time in hospital.

I, Đặt vấn đề

Sinh non là tình trạng còn khá phổ biến ở khắp nơi trên thế giới, đặc biệt là ở các nước nghèo, các nước đang phát triển. Theo thống kê thì tỉ lệ sinh non ở các nước phát triển thay đổi từ 6 đến 9%, trong khi tỉ lệ này ở các nước đang phát triển có thể lên đến 12 – 14%.

Dù đã có nhiều tiến bộ về mặt y học cũng như có nhiều cải thiện về mặt kinh tế xã hội nhưng tỉ lệ sinh non ở Việt Nam vẫn còn

đáng kể mà các bệnh lý và các biến chứng của sinh non là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong sơ sinh.

Tại Việt Nam, trẻ sinh non còn chiếm tỉ lệ cao và hội chứng suy hô hấp ở trẻ non tháng đang còn là một vấn đề quan trọng hàng đầu ở những khoa sơ sinh. Vì bệnh rất hay gặp và điều trị tốn kém, nên với điều kiện kinh tế hiện nay của Việt Nam, việc điều trị suy hô hấp ở trẻ sinh non bằng thở máy và surfactant còn gặp nhiều khó khăn.

* *Bác Sĩ Chuyên Khoa Cấp II, BV Từ Dũ*

***Tiến Sĩ-Bác Sĩ, Khoa Sơ Sinh BV Từ Dũ*

Do đó, việc phòng ngừa bệnh này rất quan trọng và cần thiết.

II. TỔNG QUAN Y VẤN:

Bệnh màng trong rất hay gặp, khó điều trị, tổn kém và tỉ lệ tử vong rất cao nên những nghiên cứu đánh giá hiệu quả của việc sử dụng corticoids trước sanh để làm gia tăng sự trưởng thành phổi đã ra đời:

Các nghiên cứu trên động vật từ những năm 1970 được ghi nhận là corticoids có thể kích thích sự biệt hóa của phế nang.

Liggin và Howie làm nghiên cứu đầu tiên trên người kéo dài từ 1972 – 1977. Kết quả là corticoids sử dụng trước sanh có tác dụng kích thích trưởng thành mô và cơ quan thai nhi, do đó làm giảm tử suất và bệnh suất.

Mười nghiên cứu thực nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên tiền cứu cho thấy có sự giảm đáng kể nguy cơ suy hô hấp ở trẻ sơ sinh. Các nghiên cứu này được thực hiện từ năm 1976 đến năm 1988: kết quả là hội chứng suy hô hấp giảm 40 – 60% .

Qua các thử nghiệm cho thấy: Sáu trong mười nghiên cứu sử dụng betamethasone (12mg/12g=24mg/24g), trong khi ba nghiên cứu dùng dexamethasone (5 – 6 mg/12h x 4 liều = 20 – 24mg) và một nghiên cứu dùng hydrocortisone (500mg/12h x 4 liều = 2g). Các nghiên cứu cho thấy hiệu quả lớn nhất nếu điều trị ở mẹ ít nhất 24 giờ trước sanh và trong vòng 7 ngày từ lúc bắt đầu điều trị và sanh. Tuy rằng mỗi nghiên cứu đều phân tích số trẻ sanh trước 24 giờ và sau 7 ngày kể từ lúc bắt đầu điều trị nhưng hiệu quả không có giá trị thống kê.

Các nghiên cứu cho thấy giảm suy hô hấp ở trẻ sơ sinh nếu corticoids được dùng trong khoảng 26 và 34 tuần.

Trong thời gian từ năm 2000 đến năm 2005, chúng tôi đã thực hiện 2 nghiên cứu về hiệu quả của betamethasone sử dụng trên các thai phụ dọa sinh non và cho thấy có kết quả rất đáng khích lệ. Đó là một nghiên cứu đoàn hệ của năm 2000 trên 217 trường hợp và một nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng có đối chứng năm 2005 trên tổng số 362 thai phụ dọa sinh non.

III, Phương pháp nghiên cứu

Trong nghiên cứu đầu tiên nhóm tác giả

đã sử dụng thiết kế nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu có nhóm chứng trong thời gian từ 01 - 01 -2000 đến 31-12 -2000. Cỡ mẫu là 217 trường hợp sinh non có tuổi thai dưới 34 tuần.

Trong nghiên cứu thứ hai nhóm tác giả đã sử dụng thiết kế thực nghiệm lâm sàng có nhóm chứng được thực hiện tại bệnh viện Từ Dũ từ 8/2004 đến 4/2005. Đối tượng nghiên cứu là 362 sản phụ có tuổi thai từ 28-34 tuần vô kinh cần chấm dứt thai kỳ sớm hay dọa sanh non mà tiền lượng điều trị có thể kéo dài trên 24 giờ tại khoa sản A và phòng sanh bệnh viện Từ Dũ.

Mục tiêu của nghiên cứu nhằm đánh giá hiệu quả sử dụng betamethasone trước sanh làm giảm tỉ lệ suy hô hấp, tỉ lệ tử vong sơ sinh ở nhóm nghiên cứu so với nhóm chứng.

Tiêu chuẩn chọn nhóm can thiệp

(1) Các thai phụ có tuổi thai từ 28 đến 34 tuần vô kinh, có chỉ định chấm dứt thai kỳ vì bệnh lý mẹ: tiền sản giật nặng, tiền sản giật, nhau tiền đạo... . (2) Các thai phụ dọa sanh non cùng tuổi thai trên có khả năng

dưỡng thai thêm trên 24 giờ. (3) Sản phụ đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn chọn nhóm chứng

(1) Các thai phụ có tuổi thai từ 28 đến 34 tuần sinh non trong thời gian nghiên cứu mà không kịp can thiệp hỗ trợ phổi thai. (2) Những thai phụ cùng tuổi thai trên phải chấm dứt thai kỳ cấp cứu do bệnh lý mẹ quá nặng.

Tiêu chuẩn loại trừ

(1) Những thai phụ không đồng ý tham gia vào nghiên cứu (2) Các trường hợp có chống chỉ định của thuốc: tiền căn dị ứng thuốc nhóm glucocorticoides. Bệnh nhân có tình trạng nhiễm nấm toàn thân, nhiễm trùng nặng, nhiễm trùng ối, mắc bệnh suy giảm miễn dịch mắc phải hay di truyền. (3) Các trường hợp thai dị tật bẩm sinh.

Phương pháp tiến hành

Những thai phụ thoả tất cả các điều kiện ở nhóm can thiệp sẽ được thu nhận vào nghiên cứu. Sau khi được giải thích cặn kẽ về tác dụng của thuốc và các tác dụng phụ có thể có của thuốc, thai phụ đồng ý ký tên vào bản cam kết nghiên cứu. Thai phụ cũng được cho biết là có thể rút ra khỏi nghiên cứu bất cứ lúc nào và được điều trị giống như các thai phụ khác theo phác đồ tại khoa nếu như không tham gia nghiên cứu.

Sản phụ được chích tĩnh mạch liều betamethasone đầu tiên (12mg). Lập lại liều betamethasone thứ hai (12mg) sau 12 giờ và liều này được dùng tối thiểu trước khi sinh 12giờ (**tổng liều 24mg**). Sau khi sử dụng thuốc các thai phụ được theo dõi các tác dụng phụ của thuốc theo bảng hướng dẫn nghiên cứu, theo dõi thường quy của

thai phụ tại khoa (mạch, huyết áp, nhiệt độ, tim thai, cơn gò...). Trẻ sinh ra được ghi nhận, đánh giá ngay tại phòng sanh và tại khoa sơ sinh trên phiếu theo dõi.

IV, CÁC KẾT QUẢ ĐẠT ĐƯỢC:

A, Trong nghiên cứu đầu tiên nhóm tác giả đã cho thấy một số kết quả chính như sau:

Việc sử dụng betamethasone trước sanh ở mẹ làm giảm suy hô hấp ở con: Nghĩa là nếu mẹ không sử dụng betamethasone trước sanh sẽ có nguy cơ bị suy hô hấp cao gấp 2,15 lần trẻ có mẹ sử dụng betamethasone.

Thời gian hỗ trợ hô hấp trung bình của trẻ trong nhóm điều trị ngắn hơn 3,25 ngày so với thời gian hỗ trợ hô hấp trung bình trẻ trong nhóm chứng (p = 0,000). Kết luận này cũng tương tự với kết luận trong nghiên cứu của Crowley- năm 1986 (p = 0,003).

Thời gian nằm viện cũng được rút ngắn hơn 3,3 ngày (p = 0,000) ở nhóm nghiên cứu so với nhóm chứng, góp phần giảm tỉ lệ tử vong ở trẻ sơ sinh non tháng. Đây chính là một trong những ưu điểm của sử dụng betamethasone trước sanh trên mẹ dọa sanh non. Mặt khác, rút ngắn thời gian nằm viện và thời gian hỗ trợ hô hấp cũng là một yếu tố góp phần giải quyết quá tải bệnh viện hiện nay cũng như làm giảm chi phí cho việc nuôi dưỡng và chăm sóc trẻ sơ sinh non tháng.

Qua khảo sát **chúng tôi không thấy có tác dụng phụ nào đáng kể trên mẹ và con.**

B, Trong nghiên cứu thứ 2: Những kết quả đáng khích lệ của nghiên cứu trên chính là một trong những tiền đề cho chúng tôi thực hiện nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng tiếp theo tại khoa sản bệnh và khoa sơ sinh của bệnh viện Từ Dũ:

Trong thời gian từ 01/08/2004 đến 28/04/2005, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu

cứ được 362 trường hợp sinh non có tuổi thai từ 28 đến 34 tuần trong đó nhóm can thiệp có 186 trường hợp và nhóm chứng có 176 trường hợp.

Đặc điểm của mẫu nghiên cứu

	Tuổi thai lúc nhập viện							Tổng số
	28	29	30	31	32	33	34	
Can thiệp	6	6	16	16	47	88	7	186
Chứng	9	4	25	13	19	44	62	176
Tổng số	15	10	41	29	66	132	69	362

($p > 0,05$)

Nhóm	Tuổi thai lúc sinh							Tổng số
	28	29	30	31	32	33	34	
Can thiệp	6	6	11	14	39	103	7	186
Chứng	9	4	25	13	19	44	62	176
Tổng số	15	10	36	27	58	147	69	362

($P > 0,05$)

Hơn nữa :Khác biệt về trọng lượng của trẻ lúc sinh ở các thai phụ trong hai nhóm can thiệp và nhóm chứng là không có ý nghĩa thống kê. ($p=0,811$, $\chi^2=20,46$)

Hiệu quả

So sánh tỷ lệ suy hô hấp trẻ sơ sinh theo chỉ số Silvermann

Nhóm	can thiệp	chứng	Tổng
SHH			
Không	160	131	291
nhẹ	25	40	65
nặng	1	5	6
Tổng	186	176	362

($P = 0,01$)

Khi phân độ suy hô hấp theo chỉ số Silvermann. Chúng tôi nhận thấy : *những*

trẻ non tháng trong nhóm chứng mà mẹ không kịp dùng betamethasone có nguy cơ bị suy hô hấp cao gấp trên hai lần so với những trẻ non tháng trong nhóm can thiệp có sử dụng dự phòng betamethasone trước

sanh (OR=2,11). Kết quả này phù hợp với kết quả của nghiên cứu đầu tiên năm 2004.

Nghiên cứu này cho thấy trẻ non tháng được sinh ra từ các thai phụ có dùng betamethasone hỗ trợ phổi trước sinh thì khi trẻ sinh ra có khả năng không suy hô hấp gấp hai lần so với nhóm trẻ non tháng của các thai phụ không dùng betamethasone trước sanh. Đây là kết quả cần được quan tâm vì tình trạng suy hô hấp của trẻ được cải thiện có ý nghĩa thống kê ($p=0,01$) làm tăng tỉ lệ sống của trẻ non tháng, làm giảm số ngày điều trị của trẻ, giảm tải tại tuyến trên và nhiều lợi ích khác.

So sánh tỷ lệ tử vong giữa hai nhóm trẻ

	Can thiệp	Chứng	Tổng	P
Sống	183	166	349	0.03
Tử vong	3	10	13	0.03
Tổng	186	176	362	

Số trẻ tử vong nhóm chứng là 10 trẻ (5,6%), nhóm can thiệp là 3 trẻ (1,6%). Các trường hợp điều trị bằng betamethasone có tỷ lệ tử vong thấp hơn so với nhóm chứng. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p = 0.03$, $\chi^2 = 4.3$). Như vậy có thể nói việc sử dụng betamethasone trong các trường hợp sinh non có thể giúp giảm tỉ lệ tử vong cho trẻ sơ sinh trong nhóm nghiên cứu từ 5,6% xuống còn 1,6%. Do nguy cơ suy hô hấp giảm nên tử vong sơ sinh giảm, đây là kết quả đáng quan tâm vì đã góp phần làm giảm tỷ lệ tử vong sơ sinh, mang lại hiệu

quả thiết thực cho gia đình sản phụ và xã hội.

So sánh thời gian nằm viện của con

Trẻ sơ sinh trong nhóm chứng có thời gian nằm điều trị ngắn nhất là 1 ngày, lâu nhất là 44 ngày, trung bình là 13,18 ngày \pm 8,87 ngày. Nhóm điều trị can thiệp với Betamethasone thời gian nằm sơ sinh ngắn nhất là 3 ngày, lâu nhất là 35 ngày, trung bình là 8,95 ngày \pm 5,61 ngày. Khác biệt có ý nghĩa thống kê về số ngày nằm viện giữa 2 nhóm trẻ sơ sinh này ($p=0,0001$, $F=328,98$). Như vậy, trong nghiên cứu này, chúng tôi đã giúp giảm được số ngày điều trị trung bình của trẻ từ 13 ngày trong nhóm chứng xuống còn 9 ngày trong nhóm can thiệp. Đây là kết quả của nhiều yếu tố. Do tình trạng suy hô hấp được cải thiện nên giảm số ngày thở máy của trẻ, trẻ dễ cai máy thở hơn là yếu tố quan trọng làm giảm số ngày nằm điều trị tại bệnh viện. Tình trạng hô hấp cải thiện cũng giúp trẻ giảm được nhiều biến chứng của trẻ non tháng cũng góp phần giảm ngày điều trị.

So sánh thời gian cần hỗ trợ hô hấp

Chúng tôi có 9 trường hợp trẻ của thai phụ trong nhóm chứng phải thở máy (5,11%), nhóm can thiệp có 4 trường hợp (2,1%), có 16 trường hợp trẻ của thai phụ trong nhóm chứng sử dụng NCPAP (9,09%), nhóm điều trị có 22 trường hợp thở NCPAP (11,8%). Thời gian thở máy dài ngày nhất là một trường hợp trong nhóm chứng phải thở máy trong 10 ngày. Thời gian thở NCPAP lâu nhất là 10 ngày gồm có 2 ca trong nhóm chứng và 1 ca trong nhóm điều trị.

Độ an toàn

Các biến chứng của betamethasone trên thai phụ trước sanh: không ghi nhận biến chứng trên cả hai nhóm như cao huyết áp trở nặng, nhiễm trùng, xuất huyết tiêu hóa. Các biến chứng của betamethasone trên thai phụ sau sanh: chúng tôi không ghi nhận biến chứng nào sau sanh ở cả hai nhóm.

Tính thực tiễn và lợi ích của nghiên cứu

Nghiên cứu của chúng tôi là một nghiên cứu thực nghiệm lâm sàng bước 4 nhằm đánh giá một thuốc điều trị đã được áp dụng trên thế giới, được tổ chức Y tế thế giới khuyến cáo dùng vì làm cải thiện tình trạng suy hô hấp cho trẻ non tháng, cũng như an toàn cho thai phụ.

Tại Việt Nam việc sử dụng betamethasone trước sanh cho các thai phụ sanh non để ngừa suy hô hấp cho trẻ chưa được thống nhất trong cách điều trị về thời điểm dùng, liều lượng dùng, số đợt dùng, cũng như hiệu quả của thuốc ở trẻ non tháng, do còn lo ngại những tác dụng phụ của thuốc có thể có trên thai phụ nhất là ở các thai phụ bị tiền sản giật. Hơn nữa chưa có phác đồ chung hướng dẫn sử dụng betamethasone trước sanh cho các thai phụ sanh non để ngừa suy hô hấp cho trẻ của bộ y tế. Vì vậy việc điều trị dự phòng này đã chưa được sử dụng thường xuyên hay thậm chí không được dùng ở nhiều nơi. Có thể nói những trẻ sinh non này đã bị mất đi cơ hội lớn làm giảm nguy cơ suy hô hấp, giảm chi phí điều trị cho gia đình, xã hội, giảm tỷ lệ tử vong sơ sinh điều mà bộ y tế đang rất quan tâm trong giai đoạn hiện nay.

Khi thực hiện nghiên cứu này, ngoài mục tiêu áp dụng cho bệnh viện Từ Dũ. Chúng tôi còn mong muốn sử dụng kết quả nghiên cứu này để khuyến cáo cho y tế tuyến dưới áp dụng điều trị cho thai phụ có tuổi thai từ 28 đến 34 tuần có chỉ định chấm dứt thai kỳ trì hoãn được trên 24 giờ như: tiền sản giật nặng, nhau tiền đạo ra huyết ít chưa ảnh hưởng đến tổng trạng mẹ, thiếu ối nặng, thai suy dinh dưỡng nặng... hay dọa sanh non mà thời gian vào chuyển dạ có thể điều trị kéo dài trên 24 giờ. *Với mục tiêu cải thiện tình trạng suy hô hấp của trẻ non tháng, hoặc có thể sử dụng như một sự chuẩn bị về hô hấp của trẻ sơ sinh cho các trường hợp cần chấm dứt thai kỳ trước khi chuyển lên tuyến trên.* Các thuốc nhóm glucocorticoides cần một thời gian nhất định để có tác dụng trên phổi thai nhi.

Về mặt hiệu quả kinh tế các thuốc nhóm này có giá thấp hơn nhiều so với các sản phẩm tương tự surfactant thay thế hiện có, phù hợp với điều kiện kinh tế hiện tại của đa số thai phụ ở thành phố Hồ Chí Minh và các vùng lân cận. Chưa kể các glucocorticoides này lại dễ tìm mua hơn các surfactant thay thế. Chính vì vậy tính thực tiễn và khả năng áp dụng của đề tài chúng tôi đáng được quan tâm. Tỷ lệ suy hô hấp ở trẻ giảm đi, giảm can thiệp hỗ trợ hô hấp bằng surfactant, thời gian nằm viện ngắn, chưa thấy biến chứng trên mẹ, không thay đổi về thời gian nằm viện của sản phụ sau sinh. Nên chi phí điều trị cho các trẻ sơ sinh trong nhóm can thiệp thấp hơn nhiều so với trẻ trong nhóm chứng, phù hợp với điều kiện hiện tại của chúng ta làm cho

nhiều trẻ non tháng có cơ hội sử dụng phương pháp này làm giảm nguy cơ tử vong với chi phí thấp.

V, KẾT LUẬN:

Qua cả 2 nghiên cứu trên, chúng tôi thấy:

- 1. Thuốc có thể sử dụng an toàn cho các thai phụ tiền sản giật cũng như các thai phụ vỡ ối non. Chúng tôi không ghi nhận có trường hợp nào gây biến chứng ở thai phụ và trẻ sơ sinh.**
- 2. Làm giảm nguy cơ suy hô hấp xuống hai lần ở trẻ non tháng từ 28 – 34 tuần (OR=2,11, p = 0,01).**
- 3. Với một đợt betamethasone tổng liều điều trị 24mg, liều cuối cùng cách thời điểm dự định chấm dứt thai kỳ tối thiểu 12 giờ, chúng tôi thấy cũng có hiệu quả giảm suy hô hấp trên trẻ sơ sinh.**
- 4. Số ngày cần điều trị của trẻ giảm từ 13 xuống còn 9 ngày ở nhóm can thiệp (P= 0,001).**
- 5. Tỷ lệ tử vong trẻ sơ sinh non tháng giảm từ 5,6% xuống còn 1,6% ở nhóm can thiệp (p = 0.03).**

Đề nghị : *kết quả của 2 nghiên cứu trên phù hợp với kết quả của hầu hết các nghiên cứu của các tác giả khác trên thế giới. Do vậy nên cho phép triển khai sử dụng cho các thai phụ có nguy cơ sinh non tại các bệnh viện có đủ điều kiện về nguồn lực nhằm phòng ngừa tình trạng suy hô hấp ở trẻ non tháng do bệnh màng trong cũng như các biến chứng đáng sợ của hội chứng này.*

Tài liệu tham khảo

- Huỳnh Thi Duy Hương (1997), “Hội chứng suy hô hấp ở trẻ sơ sinh”, *Bài giảng Nhi khoa tập 1*, Đại Học Y Dược TP Hồ Chí Minh, tr. 331 - 343.
- Ngô Minh Xuân và cộng sự (2005), “Hiệu quả của betamethasone sử dụng trước sanh ở mẹ để dự phòng hội chứng suy hô hấp ở trẻ non tháng”, *Hội nghị Việt Pháp về Sản Phụ khoa vùng châu Á Thái Bình Dương 5/2004*.
- Bộ Y tế (2000), “Betamethasone. Chỉ định, chống chỉ định, tác dụng ngoại ý tương tác thuốc”, *Vidal Việt Nam*, .
- AU: Quinlivan-JA; Evans-SF; Dunlop-SA; Beazley-LD; Newnham-JP (1998 Feb), “Use of corticosteroids by Australian obstetricians--a survey of clinical practice”. *Aust-N-Z-J-Obstet-Gynaecol*, 38(1), p 1-7.
- Brown ER, Torday IS, Tacusch HW (1978), *Pharmacologic control of fetal lung development*, Clin Perinatol, p 5, 243.
- Boeuf-B; Maragnes-P; Belzic-I; Lacotte-J; Bonte-JB; Guillois-B (Feb 1997), *Glucocorticoid - induced hypertrophic cardiomyopathy in premature infants: apropos of 4 cases*, Arch-Pediatr.,4(2), p 152-7.
- Caspi E, Schrever P et al (1976), *Prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants by antepartum glucocorticoid therapy*, Br J Osbtet Gynacol, p 83,187.
- Collaborative Group on Antenatal Steroid Therapy Effect of antenatal dexamethasone administration in the infant (1984), *Long term follow up*, J Pediatr , p 104, 259.
- Cotterrell M, Balazs R, Johnson AL (1972), *Effects of corticosteroids on the biochemical maturation of rat brain*, Postnatal cell formation, J neurochem , (19), p 2151.
- Cohlen-BJ; Stigter-RH; Derks-JB; Mulder-EJ; Visser-GH (1996 Oct), “Absence of significant hemodynamic changes in the fetus following maternal betamethasone administration” *Ultrasound-Obstet-Gynecol*, 8(4), p 252-5
- Dunlop-SA; Archer-MA; Quinlivan-JA (1997), *Repeated prenatal corticosteroids delay myelination in the ovine central nervous system*, J-Matern-Fetal-Med, Nov-Dec; 6(6);, p 309-13
- Dministration of betamethasone to prevent respiratory distress syndrome in preterm infants (1989), *Br J Obstet Gynaecol*, Report of a UK multicenter trial, p 96, 401.
- Gamsu HR, Mullinger GM (1997), *Antenatal steroid therapy*, p123.
- Haliman M. Grub L. (1977), *Development of the Fetal lung*, J Perinat Med, p 5, p 3 –7.
- Jobe-AH; Ikegami-M; Padbury-J; Polk-DH; Koririllli-A Gonzales-LW (1997), *Combined effects of fetal beta agonist stimulation and glucocorticoids on lung function of preterm lambs.*, Biol-Neonate 72(5), p 305-13.
- John Albert, John C.Morison (1996), “Glucocorticoids and fetal Pulmonary Maturity”, *Drug Therapy in Obstetrics and Gynecology 3rd edition*, p 90 – 99.
- Knight-DB; Liggins-GC; Wealthall-SR (1994 Jul), “A randomized, controlled trial of antepartum thyrotropin-releasing hormone and betamethasone in the prevention of respiratory disease in preterm infants”, 171(1), p 11 – 6.
- Liggins CC. (1969), *Premature delivery of fetal lamps infused with glucocorticoids*, J Endocrinol, p 45,315.
- Liggins CC, Howe RN (1972), *A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants*, Pediatrics, p 50, 515.
- Morales WJ, Diebel ND, et al (1986), “The effect of antenatal dexamethasone on the prevention of respiratory distress syndrome in preterm gestations with premature rupture of membranes”, *Am J Obs Gynecol*, p 154, 591.
- Morrison JC, Whybrew WD et al (1978), “Injection of corticosteroids into mother to prevent neonatal respiratory distress syndrome”, *Am J Obs Gynecol*, p 13, 356.
- Monika Schifser, Uwe Giith Basell, Module 5 (2003), “Preterm labor and delivery of the Preterm infant. High Risk Pregnancy 1”, *Collaborative Center for Postgraduated Training and Research in Reproductive Health* , p 49 – 66.