

STEROIDILÄÄKITYKSEN VAIKUTUKSET KESKOSEN LISÄMUNUAISTEN TOIMINTAAN

Sanni Raerinne
Syventävien opintojen opinnäyte
Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö
Helmikuu 2014

SANNI RAERINNE: STEROIDILÄÄKITYKSEN VAIKUTUKSET KESKOSEN LISÄMUNUAISTEN TOIMINTAAN

Kirjallinen työ, 18 s.
Ohjaaja: LT Vesa Eskola

Helmikuu 2014

Avainsanat: hyvin pienipainoinen, steroidihoito, lisämunuaisten vajaatoiminta, ACTH-koe

Tutkimuksen tavoitteena on saada lisätietoa eri steroidihoitomuotojen vaikutuksista keskosen lisämunuaisten toimintaan. Aineisto on kerätty vuosina 1997–1999 Tampereen yliopistollisessa sairaalassa. Keskokset olivat syntyneet alle 1500 gramman painoisina ja heillä oli valmiina laskimoyhteys verinäytteiden keräämistä varten. Poissulkukriteereinä olivat syntymä ennen 24. raskausviikkoa ja merkittävä synnynnäinen anomalia tai epäily sellaisesta. Steroidihoidon aloituksesta ja valmisteesta annosteluineen päätti hoitava neonatologi. Lisämunuaisten toimintaa seurattiin toistetuilla ACTH-kokeilla tutkimusprotokollan mukaisesti.

Tutkimukseen alun perin otetusta 41 keskosesta 37 otettiin mukaan analysointeihin. Analyysia varten keskokset jaettiin annetun steroidihoidon perusteella neljään ryhmään; ei steroidihoitoa (16 keskosta), i.v.-steroidihoito (3 keskosta), inhalaatiosteroidihoito (9 keskosta) sekä i.v.- ja inhalaatiosteroidihoito (9 keskosta). Ryhmät eivät olleet täysin vertailtavissa toisiinsa taustatekijöiden suhteen.

Steroidihoitoa saaneet ryhmät eivät eronneet toisistaan steroidihoidon aloitusiän suhteen. Ei steroidihoito –ryhmässä ei esiintynyt seurattuja steroidihoidon haittavaikutuksia eikä bronkopulmonaalista dysplasiaa (BPD). Vertailtaessa steroidihoitoryhmiä keskenään nämä eivät eronneet toisistaan haittavaikutusten tai BPD:n esiintyvyyden suhteen.

Lisämunuaisten toiminnan normaalistumista arvioitiin epäsuorasti ACTH-koeseurannan päättymisen avulla. Seurannan päättäneiden osuudet ryhmittäin erosivat merkitsevästi toisistaan 2.-6. ACTH-kokeen jälkeen ($0,000 \leq p \leq 0,046$). Ryhmät erosivat toisistaan myös vertailtaessa aikaa, joka kului ACTH-koeseurannan päättymiseen ($p = 0,001$). Erot säilyivät merkitsevinä, vaikka analyyseista suljettiin pois muihin sairaaloihin siirtyneet.

Lisämunuaisten toiminta näyttäisi normaalistuneen nopeimmin ei steroidihoitoa –ryhmässä ja hitaimmin i.v.- ja inhalaatiosteroideja saaneilla. Lisämunuaisten vajaatoimintaa saattoi esiintyä myös vain inhalaatiosteroideja saaneilla. Tulosta voidaan pitää korkeintaan suuntaa antavana, sillä aineistokoko on pieni ja ryhmät eivät olleet vertailukelpoisia satunnaistamisen puuttumisen vuoksi. Lisää tutkimustietoa lisämunuaisten vajaatoiminnan kehittymisnopeudesta ja toiminnan normaalistumiseen kuluva ajasta tarvitaan.

SISÄLLYS

1. JOHDANTO.....	1
2. TUTKIMUSMETODI	5
2.1 Aineisto.....	5
2.2 Menetelmät.....	5
3. TULOKSET	6
3.1 Taustatekijät.....	6
3.2 Steroidihoidon kesto ja sen vaikutukset.....	9
3.3 ACTH-kokeiden päättymisen ja siihen kulunut aika.....	10
4. POHDINTA.....	12
LÄHTEET.....	14

1. JOHDANTO

Suomessa vastasyntyneistä vuosittain noin 6 % on ennenaikaisesti syntyneitä. Hyvin pienipainoisena (syntymäpaino alle 1500 g) syntyy alle 1 % ja erittäin pienipainoisina (syntymäpaino alle 1000 g) alle 0,5 %. (1) Hyvin pienipainoisia vastasyntyneitä kutsutaan myös pieniksi keskosiksi ja erittäin pienipainoisia pienen pieniksi keskosiksi. Vaikka pienistä keskosista on vuoden iässä elossa vajaa 90 %, ennenaikaisuuteen liittyy keskosien elimistön epäkypsyydestä johtuen huomattavaa sairastavuutta ja myöhäisongelmia (1,2). Yksi näistä myöhäisongelmista on bronkopulmonaalinen dysplasia (BPD) eli keskosien krooninen keuhkotauti, jonka ehkäisyssä ja hoidossa postnataalista steroidihoitoa, lähinnä deksametasonia, on käytetty yleisesti 1980-luvulta lähtien (2-4).

BPD on monitekijäinen sairaus, jonka riskitekijöitä ovat mm. keuhkojen kypsymättömyys, mekaanisen ventilaation aiheuttama keuhkovaurio, antenataaliset ja postnataaliset infektiot sekä infektoihin liittymätön inflammaatio (4). Diagnoosi voidaan asettaa, jos keskosien tarvitsee lisähappea 28 vuorokauden kalenteri-iässä tai 36. raskausviikkoa vastaavassa iässä. (2) Varhaisen, ensimmäisen elinviikon aikana aloitetun postnataalisesta steroidihoidon on osoitettu vähentävän lisähapen tarvetta ja siten BPD:n ilmaantuvuutta kummallakin edellä mainitulla diagnoosikriteerillä. Lisäksi se helpottaa keskosien vieroittamista hengityskoneesta. (5) Ensimmäisen elinviikon jälkeen aloitettunakin steroidihoidolla on myönteisiä vaikutuksia BPD:n ilmaantuvuuteen; ilmaantuvuus laskee sekä 28 vuorokauden kalenteri-iässä että 36. raskausviikkoa vastaavassa iässä. Lisäksi steroidihoito vähentää myöhempien steroidikuurien ja kotihappihoidon tarvetta sekä helpottaa varhaisen steroidihoidon tapaan hengityskoneesta vieroittamista. Ensimmäisen elinviikon jälkeen annettuna steroidihoito vähentää myös kuolleisuutta ainakin 28 vuorokauden iässä. (6)

Postnataalisella steroidihoidolla olisi siis hyötynsä keskosien hoidossa, mutta sen käyttöä rajoittavat runsaat haittavaikutukset. Syntymän jälkeen annettuna steroidit voivat aiheuttaa hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakselin (HPA-akselin) väliaikaista vajaatoimintaa (7-9). Steroidihoidon lopettamisen jälkeen akselin toiminta palautuu nopeimmin aivolisäketasolla, lisämunuaiset ja hypotalamus toipuvat vajaatoiminnasta hitaammin. Toiminnan palautuminen voi kestää yli neljä viikkoa kolme viikkoa kestäneen laskevin annoksin annetun deksametasonikuurin jälkeen. (9,10) Tänä HPA-akselin toipumisaikana tulisi stressitilanteissa antaa keskoselle hydrokortisonikorvaushoitoa (11).

Steroidihoito näyttäisi myös vaikuttavan muihin keskosien hormonitasoihin. Ngn ym. vuonna 2002 julkaistussa tutkimuksessa seurattiin kolmen viikon laskevin annoksin annetun deksametasonikuurin vaikutuksia pienten keskosien seerumin leptiini- ja insuliinitasoihin. Molemmat tasot nousivat merkittävästi kuurin aikana ja palasivat takaisin kuuria edeltävälle tasolle kaksi viikkoa kuurin päättymisen jälkeen.

Tutkimuksessa seurattiin myös keskosten päivittäistä painonnousua kuurin aikana ja kaksi viikkoa sen jälkeen. Painonnousu oli hitaampaa kuurin aikana kuin sen päättymisen jälkeen. Tutkijat arvelivatkin, että deksametasonikuurin aiheuttama painonnousun hidastuminen voisi ainakin osittain johtua leptiinipitoisuuden lisääntymisestä elimistössä. (12)

Kasvun hidastumista deksametasonikuurin aikana on havaittu muissakin tutkimuksissa (13,14). Romagnolin ym. tekemässä tutkimuksessa 80 %:lla deksametasonihoitoa saaneesta keskosesta paino laski tai ei noussut lainkaan seitsemän päivää kestäneen kuurin aikana. Ero oli merkitsevä verrattuna kontrolliryhmään. Kontrolliryhmä ei eronnut interventioryhmästä taustatekijöiden suhteen. Kasvun hidastumista tosin seurasi merkittävä kasvupyrähdys ja tämän seurauksena 28 vuorokauden kalenteri-ässä ja kotiutusvaiheessa ryhmät eivät enää eronneet toisistaan saavutetun kasvun suhteen. (13) Starkin ym. tutkimuksessa 220 pienen pientä keskosta satunnaistettiin saamaan joko 10 vuorokauden deksametasonikuuri laskevin annoksin tai vastaavat annokset keittosuolaliuosta. Hoidon alkaessa keskoset olivat alle 24 tunnin ikäisiä. Tutkimus jouduttiin keskeyttämään, mutta saatujen tulosten perusteella havaittiin deksametasonia saaneiden keskosten olevan kevyempiä kuin verrokkinsa 10 vuorokauden iässä sekä 36. raskausviikkoa vastaavassa iässä. Ryhmät eivät eronneet toisistaan taustatekijöiden suhteen. (14)

Starkin ym. tekemä tutkimus jouduttiin keskeyttämään odottamattoman useille keskosille tulleiden suoliperforaatioiden vuoksi. Tämä komplikaatio ilmaantui 13 %:lle deksametasoniryhmän keskosista ja 4 %:lle plaseboryhmästä ilman nekrotisoivaa koliittia. Ero oli tilastollisesti merkitsevä. Perforaatioiden huomattiin liittyvän erityisesti deksametasonin ja indometasiinin yhteiskäyttöön. (14) Gordonin ym. retrospektiivisessä tutkimuksessa varhaiseen deksametasonikuuriin liittyi 12 kertaa suurempi riski saada suoliperforaatio kuin ilman steroidihoitoa. Tutkimuksessa oli 51 pienen pientä keskosta, jotka jaettiin ryhmiin deksametasoni- ja indometasiinihoitojen suhteen. Sekä deksametasonia että indometasiinia saaneiden määrä oli sen verran pieni, ettei näiden kahden lääkeaineen yhteisvaikutusta suoliperforaatioihin voitu analysoida. Indometasiinilla ei yksistään havaittu olevan vaikutusta perforaatioiden ilmaantuvuuteen. (15) Myös varhaista postnataalista steroidihoitoa koskevassa Cochrane-katsauksessa on osoitettu hoidon lisäävän riskiä sekä suoliperforaatioihin että ruuansulatuskanavan verenvuotoihin (5). Ensimmäisen elinviikon jälkeen annettuna steroidihoito ei kuitenkaan näyttäisi lisäävän suolistokomplikaatioiden riskiä (6).

Postnataalisien steroidihoidon on myös raportoitu aiheuttavan sydänmuutoksia. Bensky'n ym. tutkimuksessa pienten keskosten sydäntilannetta seurattiin ultraäänitutkimuksella ennen hoidon aloittamista sekä säännöllisin väliajoin hoidon aikana. Keskoset oli satunnaistettu saamaan 42 vuorokauden kuuri deksametasonia laskevin annoksin tai vastaava määrä keittosuolaliuosta, kummassakin ryhmässä oli 13 keskosta. Seurannan aikana deksametasoniryhmässä havaittiin sydämen vasemman kammion seinämän paksuuntumista sekä loppudiatolisen läpimitan pienentymistä, mutta kammion massa ei muuttunut. Myös

sydämen diastolisessa toiminnassa havaittiin tilastollisesti merkitseviä muutoksia. Tilanne muistutti hypertrofista kardiomyopatiaa. Sydänmuutokset olivat väliaikaisia ja tilanne palautui normaaliksi steroidihoidon päätyttyä. (16) Aiemmin mainitussa Romagnolin ym. tutkimuksessa havaittiin deksametasonia saaneilla merkitsevästi useammin vasemman kammion hypertrofiaa. Sydänmuutokset olivat niin ikään palautuvia hoidon päätyttyä. (13)

Muina postnataalisien steroidihoidon aikaisina haittavaikutuksina esiintyy kohonnutta verenpainetta ja hyperglykemiaa. Näitä sivuvaikutuksia on raportoitu useammassa tutkimuksessa sekä postnataalista steroidihoitoa koskevissa Cochrane-katsauksissa. (5,6,13,14,17) Eräissä tutkimuksissa raportoitiin myös useampia sepsisepäilyjä ja todennettuja sepsistapauksia deksametasonia saaneilla keskosilla (17), mutta Cochrane-katsauksiin liittyvissä useamman tutkimuksen meta-analyseissa ei havaittu merkittävää infektioriskin kasvua steroidihoitoa saaneilla. (5,6)

1990-luvun lopulla alkoi kertyä myös tutkimustietoa keskosille annetun deksametasonihoidon pitkäaikaisvaikutuksista. Yeh ym. seurasivat aiemmassa tutkimuksessaan olleita keskosia kahden vuoden korjattuun ikään (seurantaprosentti 81 %) ja havaitsivat deksametasonia saaneilla lapsilla enemmän ongelmia motorisessa kehityksessä. Alkuperäisessä tutkimuksessa mekaanisessa ventilaatioissa olleet keskoset satunnaistettiin saamaan neljän viikon deksametasonikuuri tai vastaava määrä plaseboa, kuuri aloitettiin ensimmäisten 12 tunnin aikana syntymän jälkeen. (18) Vuonna 2004 tutkijat julkaisivat vielä yhden seurantatutkimuksen henkiin jääneistä lapsista kahdeksan vuoden iässä. Selviytyneistä lapsista 92 prosenttia osallistui tutkimukseen. Deksametasonia saaneet lapset olivat keskimäärin lyhyempiä ja heidän päänympäryksensä pienempi kuin kontrolliryhmällä. Lisäksi heillä oli selvästi heikommat motoriset ja kognitiiviset taidot. Myös suuremmalla osalla deksametasonia saaneista oli kliinisesti merkittävä invaliditeetti. Vertailtavat ryhmät eivät eronneet toisistaan tutkittujen taustatietojen suhteen. (19)

Muissakin seurantatutkimuksissa on havaittu varhaisen deksametasonihoidon lisäävän neurologisia ongelmia lapsuudessa. Shinwellin ym. tekemässä alkuperäisessä tutkimuksessa keskosena syntyneet lapset satunnaistettiin samaan kolmen vuorokauden kuuri joko deksametasonia tai plaseboa alle 12 tunnin iässä. Seurantatutkimuksen alkaessa hengissä olevista lapsista 83,6 prosenttia osallistui tutkimukseen. Lasten keski-ikä oli 53 kuukautta. Tutkijat raportoivat CP-vammaisuuden ilmaantuvuuden selvästi lisääntyneen deksametasoniryhmässä, vaikka ryhmät eivät eronneet tilastollisesti toisistaan pään ultraäänilöydösten suhteen vastasyntyneisyyskaudella. Deksametasonia saaneilla oli lisäksi merkittävästi useammin viivästymisiä kehityksessä, mutta kuulo- ja näköongelmien suhteen ryhmien välillä ei ollut eroa. (20) Myös kaksitoista tutkimusta kattavan meta-analyysin perusteella varhainen postnataalinen steroidihoito näyttäisi lisäävän CP-vammaisuutta. (5)

Ensimmäisen elinviikon jälkeen annetun steroidihoidon ja CP-vammaisuuden ym. vakavien neurologisten vaurioiden välillä yhteyttä ei ole havaittu. (6) O'Shea ym. kuitenkin tutkimuksessaan raportoivat CP-

vammaisuuden esiintyvyyden olevan suurempi keskosilla, jotka alkuperäisessä tutkimuksessa satunnaistettiin saamaan 15–25 vuorokauden iässä 42 vuorokauden kuuri deksametasonia laskevin annoksin. Kontrolliryhmä sai vastaavan kuurin plaseboa. Lapset arvioitiin tutkimusta varten yhden vuoden korjatussa iässä. Yhteys deksametasonin ja CP-vammaisuuden välillä jäi voimaan vaikka analyysissa otettiin huomioon pään ultraäänilöydökset vastasyntyneisyyskaudella. (21)

Suurin osa saatavilla olevasta postnataalista steroidihoitoa koskevasta tutkimustiedosta on systemisesti annettua deksametasonihoidosta, mutta tutkimuksia muistakin steroideista ja niiden eroista deksametasoniin on tehty. Systemisesti annettua hydrokortisonia verrattiin systeemiseen deksametasoniin Hallidayn ym. tekemässä Cochrane-katsauksessa varhaisesta postnataalisesta steroidihoidosta. Hydrokortisoni ei vähentänyt lisähapen tarvetta 28 vuorokauden kalenteri-iässä eikä 36. raskausviikkoa vastaavassa iässä, eikä siis myöskään BPD:n ilmaantuvuutta. Nämä varhaisen postnataalisesta steroidihoidon hyödyt liittyvät vahvasti deksametasonihoitoon. Haittavaikutukset ovat meta-analyysin mukaan hydrokortisonilla vähäisemmät, mutta tutkimukset aiheesta ovat olleet otoskooltaan pieniä ja niitä on niukasti. Kirjoittajien mukaan niiden voima havaita hydrokortisonin vaikutuksia onkin rajallinen. (5)

Shah ym. tekivät seitsemän tutkimuksen meta-analyysin kahden ensimmäisen elinviikon aikana aloitetusta inhalaatiosteroidihoidon vaikutuksista mekaanisesti ventiloiduilla pienillä keskosilla. Tämän perusteella varhain aloitetut inhalaatiosteroidit eivät vähennä BPD:n ilmaantuvuutta 28 vuorokauden kalenteri-iässä eivätkä 36. raskausviikkoa vastaavassa iässä. Niillä ei toisaalta ole myöskään systeemisen steroidin haittavaikutuksia. (22) Tosin yksittäisissä tutkimuksissa on raportoitu inhalaatiosteroidienkin aiheuttavan keskosilla HPA-akselin vajaatoimintaa (23,24).

Shah ym. vertailivat omassa katsauksessaan inhaloitavan steroidin ja systeemisen deksametasonin vaikutuksia ventiloiduilla pienillä keskosilla, kun steroidihoito oli aloitettu kahden ensimmäisen elinviikon aikana. Vain kaksi tutkimusta täytti meta-analyysin sisäänottokriteerit ja tämän vuoksi osa tuloksista on saatu vain yhden tutkimuksen perusteella. Saatujen tulosten mukaan BPD:n ilmaantuvuus voi olla suurempi 36. raskausviikkoa vastaavassa iässä inhalaatiosteroideja saaneilla (yksi tutkimus, juuri tilastollisesti merkitsevä ero), mutta 28 vuorokauden kalenteri-iässä BPD:n ilmaantuvuudessa ei ollut eroa ryhmien välillä. Inhaloitavilla steroideilla saattaa kuitenkin olla vähemmän hoidon aikana ilmaantuvia haittavaikutuksia kuin deksametasonilla. Kummassakaan tutkimuksessa ei ollut raportoitu pitkäaikaisvaikutuksia, joten hoitoja ei voitu tämän suhteen verrata. (25)

Shah ym. ovat myös tehneet vastaavan inhaloitavan steroidin ja systeemisen deksametasonin vertailukatsauksen, kun hoito on aloitettu ensimmäisten kahden elinviikon jälkeen. Kolme tutkimusta täytti sisäänottokriteerit, mutta ne analysoitiin kahdessa ryhmässä tutkimuksien toteutuksessa olleiden erojen vuoksi. Toinen analyysiryhmä kattoi kaksi tutkimusta, jossa keskoset satunnaistettiin hoitoryhmiin 12–21 vuorokauden iässä. Toisessa analyysiryhmässä oli vain yksi tutkimus, jossa satunnaistaminen tehtiin alle 72

tunnin iässä. Kummassakaan analyysiryhmässä BPD:n ilmaantuvuus ei eroa hoitoryhmien välillä 36. raskausviikkoa vastaavassa iässä eikä 28 vuorokauden kalenteri-iässä. Eroa ei myöskään ollut hoidon aikaisissa haittavaikutuksissa. (26)

Systeemistä steroidihoitoa suositellaan nykyään käytettäväksi vain, jos keskosella on henkeä uhkaava ventilaatio-ongelma tai jos keskonen ei ole muilla keinoin vieroittunut mekaanisesta ventilaatiosta 1-2 viikon iässä. Steroidiannoksen tulisi tällöin olla mahdollisimman pieni ja hoidon keston lyhyt. Steroidina deksametasonin sijaan voidaan käyttää myös hydrokortisonia, vaikkakin näyttö hydrokortisonin tehosta ei ole yhtä vankkumatonta kuin deksametasonin. Toisaalta hydrokortisonin käyttöön ei ole liitetty samanlaisia pitkäaikaishaittoja. Inhalaatiosteroidien eduista systeemiseen deksametasoniin verrattuna ei ole näyttöä, minkä perusteella niitä ei suositellakaan käytettäväksi BPD:n ehkäisyssä tai hoidossa. (5,11,25,26)

Steroideja siis edelleen käytetään keskosten hoidossa erityistapauksissa. Tämän tutkimuksen tarkoituksena onkin antaa lisätietoa postnataalisesta steroidihoidon seurauksena syntyvän lisämunuaisten vajaatoiminnan kehittymisnopeudesta ja kestosta sekä vajaatoiminnasta toipumisesta. Näiden tietojen avulla voidaan tarkemmin ennakoita kriittiset steroidihoidon ajanjaksot, jolloin keskosten oma kortisolieritys on vajaata ja tarvitaan hydrokortisonikorvaushoitoa.

2. TUTKIMUSMETODI

2.1 Aineisto

Aineisto on kerätty vuosina 1997–1999 Tampereen yliopistollisessa keskussairaalassa. Se koostuu 41 vastasyntyneiden teho-osastolla hoidetusta lapsesta, jotka ovat syntyneet alle 1500 gramman painoisina ja joilla on ollut valmiina laskimoyhteys verinäytteiden keräämistä varten. Poissulkukriteereinä aineistoa kerätessä olivat syntymä ennen 24. raskausviikkoa ja merkittävä synnyinäinen anomalia tai epäily sellaisesta. Vanhemmat ovat antaneet kirjallisen suostumuksensa lapsensa osallistumisesta tutkimukseen. Eettisen toimikunnan lupa tutkimukselle myönnettiin 28.1.1997 (tutkimusnumero 97009).

2.2 Menetelmät

Analysointia varten lapset jaettiin saadun postnataalisesta steroidihoidon perusteella neljään ryhmään; ei steroidihoitoa, laskimoon annosteltu systeeminen (i.v.-) steroidi, inhaloitava steroidi sekä i.v.- ja inhaloitava steroidi. Yksi tutkimukseen otetuista lapsista oli saanut steroideja laskimonsisäisesti, suun kautta sekä inhalaationa ja yhden lapsen saamasta steroidihoidosta ei ollut tietoa hänen siirryttyään muuhun sairaalaan. Näitä tapauksia ei otettu analysointeihin mukaan. Kunkin lapsen steroidihoidon tarpeen ja annettavan valmisteiden annosteluineen päätti hoitava neonatologi lapsen tilanteen perusteella.

Lisämunuaisten toimintaa seurattiin toistetuilla ACTH-kokeilla. Jokaiselle lapselle tehtiin ensimmäinen ACTH-koe ennen mahdollisen steroidihoidon aloittamista lisämunuaisten toiminnan perustason määrittämiseksi. Steroidihoidon aikana koe toistettiin viikon kuluttua hoidon aloituksesta. Jos tässä havaittiin lisämunuaisten vajaatoimintaa, koe toistettiin kahden viikon päästä ja sitten kolmen viikon välein, kunnes lisämunuaisten toiminta palautui normaaliksi. ACTH-koe suoritettiin välillä klo 08.00–12.00 ja verinäytteet kerättiin lapselta jo olemassa olevan laskimoyhteyden kautta. Lapsilta otettiin ensin verinäyte kortisolin perustason määrittämiseksi (basaaliarvo) ja tämän jälkeen lisämunuaisten kuorta stimuloitiin annostelemalla laskimoon 0,15 mg/m² synteettistä ACTH-valmistetta (250 µg/1.73 m²; Synacthen, 0,25 mg/ml; Novartis, Basel, Sveitsi). Lisämunuaisten vasteen määrittämiseksi seerumin kortisoli mitattiin uudemman kerran tunnin ja kahden tunnin päästä ACTH-valmisteen annostelusta. Kaksi lasta menehtyi pian ensimmäisen ACTH-kokeen jälkeen, toisella heistä ei ollut steroidihoitoa ja toisella i.v.-steroidi. Heidät suljettiin pois analysoinnista.

Lisämunuaisten toiminnan arvioimiseksi käytettiin Grinspoonin ja Billerin (27), Alkalayn ym. (28) sekä Korten ym. (29) esittämiä viite-arvoja. Näiden mukaan kortisolin basaaliarvot alle 138 nmol/l ovat riittämättömiä stressitilanteissa oleville pienille keskosille ja viittaavat täten lisämunuaisten vajaatoimintaan. Kortisoliarvoa yli 414 nmol/l pidetään stressitilanteissa riittävänä pitoisuutena sekä satunnaisessa mittauksessa että stimuloituna ACTH-kokeessa. Akuutisti sairailta aikuisilla kortisoliarvo yli 500 nmol/l milloin tahansa ACTH-kokeen aikana on merkki normaalista lisämunuaisten toiminnasta.

Tutkimukseen alun perin otetuista 41 keskosesta 37 otettiin mukaan tietojen analysointiin. Näistä i.v. -steroidia sai 3, inhalaatiosteroidia 9 ja molempia 9; ilman steroidihoitoa oli 16. Tilastollinen analysointi suoritettiin SPSS-ohjelman versiolla 21 Windows-käyttöjärjestelmälle. Numeerisille muuttujille, jotka olivat normaalijakautuneita ja joiden varianssit olivat yhtä suuret, ryhmien väliseen vertailuun käytettiin varianssianalyysia ja tehtiin Bonferronin testillä parivertailut. Jos muuttuja oli normaalijakautunut mutta varianssit eri suuret, ryhmien välistä eroa arvioitiin Welch- ja Brown-Forsythe-testeillä. Parivertailuun käytettiin Tamhanen T2-testiä. Normaalijakautumattomien numeeristen muuttujien kohdalla käytettiin Kruskal-Wallis-testiä. Kategoristen muuttujien analysointiin käytettiin Fisherin tarkkaa testiä. P-arvoa alle 0,05 pidettiin tilastollisesti merkitseväenä.

3. TULOKSET

3.1 Taustatekijät

Kaikki aineiston keskoset olivat pieniä tai pienen pieniä keskosia. Syntymäpainot vaihtelivat välillä 605–1460 grammaa. Syntyessään alle 1000 gramman painoisia oli 13 tapausta (35,1 %). Ryhmät eivät eronneet toisistaan sukupuolijakauman, gestaatioikäen nähden pienipainoisuuden, monisikiöisyyden, ennenaikaisen

lapsivedenmenon, antenataalisten steroidien saannin, synnytystavan tai lisähappea tarvinneiden suhteen. (Taulukko 1)

Ryhmät erosivat toisistaan seuraavissa tekijöissä: syntymäpaino, syntymäpituus, päänympäryys, raskauden kesto, Apgar-pisteet, lisähapen tarpeen kesto ja respiraattorihoidon tarve sekä kesto. (Taulukko 1)

Parivertailujen perusteella steroidihoitoa saamattomat olivat keskimäärin painavampia ja pidempiä syntyessään kuin i.v.- ja inhalaatiosteroidia saaneet ($p = 0,000$ molemmille muuttujille, keskiarvojen erotus 398 g ja 4,4 cm, 95 %:n luottamusväli 187-608 g ja 1,9-6,9 cm). Myös inhalaatiosteroideja saaneet olivat syntyessään pidempiä kuin i.v.- ja inhalaatiosteroidia saaneet ($p = 0,042$, keskiarvojen erotus 2,9 cm, 95 %:n lv 0,1-5,7 cm). Ei steroidihoitoa -ryhmään kuuluvat olivat syntyneet keskimäärin pidempään kestäneistä raskauksista kuin inhalaatiosteroideja ja i.v.- ja inhalaatiosteroidia saaneet ($p = 0,018$ ja $p = 0,000$, keskiarvojen erotus 1,5 ja 4,0 vko, 95 %:n lv 0,2-2,8 ja 2,3-5,7 vko). Muille muuttujille ei parivertailuja voitu suorittaa eikä siten selvittää tarkemmin ryhmien välisiä eroavuuksia.

Taulukko 1 Tutkittavien ryhmien taustatekijät. P-arvo ilmoitettu, jos se on alle 0,05.

	Ei steroidihoitoa (n = 16)	I.v. -steroidi (n = 3)	Inhalaatiosteroidi (n = 9)	I.v. - ja inhalaatiosteroidi (n =9)	p < 0,05
Syntymäpaino (g)*	1267±166	1135±159	1105±214	869±173	0,000
Syntymäpituus (cm)*	37,9±1,94	37,3±0,58	36,4±2,54	33,6±2,26	0,000
Pään ympärys syntyessä (cm)*	27,4±1,73	-	26,0±1,41	24,1±1,88	0,003
Raskausviikot syntyessä (vko)*	30,0±1,5	27,9±0,9	28,6±0,7	26,0±1,4	0,001
Sukupuoli: poika (%)	9 (56)	3 (100)	6 (67)	6 (67)	-
SGA (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Monisikiöisyys (%)	5 (31)	2 (67)	2 (22)	1 (11)	-
Apgar-pisteet 1 min (%)					0,002
0–4	1 (6)	2 (67)	4 (44)	5 (56)	
5–7	5 (31)	1 (33)	5 (56)	3 (33)	
8–10	10 (63)	0 (0)	0 (0)	1 (11)	
Apgar-pisteet 5 min					0,012
0–4	2 (12)	0 (0)	0 (0)	3 (33)	
5–7	3 (19)	3 (100)	5 (56)	5 (56)	
8–10	11 (69)	0 (0)	4 (44)	1 (11)	
Lapsivedenmeno ennen syntymää (%)	6 (40)	1 (50) ^a	5 (56)	3 (38)	-
Antenataalinen steroidi (%)	14 (88)	3 (100)	7 (78)	7 (78)	-
Synnytystapa: sektio (%)	7 (44)	1 (33)	5 (56)	6 (68)	-
Lisähapentarve (%)	12 (75)	3 (100)	9 (100)	9 (100)	-
kesto (vrk) ^b	2;22	75;-	33;46	61;33	0,001
Respiraattorihoito (%)	8 (50)	3 (100)	8 (89)	9 (100)	0,016
kesto (vrk) ^b	0;3	42;-	3,5;4	18;53	0,000

^aYhden tapauksen kohdalta ei tietoa. *Tulokset ilmoitettu muodossa keski-arvo±keskihajonta. ^bTulokset ilmoitettu muodossa mediaani;IQR (interquartile range, kvartiilivälin pituus).

3.2 Steroidihoidon kesto ja sen vaikutukset

Postnataalisen steroidihoidon aloitusiän mediaani oli i.v.-steroidiryhmässä 15 vrk (kvartiilivälin pituutta (IQR) ei voitu määrittää), inhalaatiosteroidiryhmässä 21 vrk (IQR 13 vrk) ja i.v.- ja inhalaatiosteroidiryhmässä 14 vrk (IQR 15 vrk). Ryhmät eivät eronneet toisistaan aloitusiän suhteen.

I.v.-steroidiryhmässä steroidihoidon kokonaiskeston mediaani oli 16 vrk (IQR -) ja inhalaatiosteroidiryhmässä 18,5 vrk (IQR 36). Molempia steroidin annostelumuotoja saaneilla i.v.-steroidihoidon kokonaiskeston mediaani oli 8 vrk (IQR 15) ja inhalaatiosteroidihoidon 36 vrk (IQR 40 vrk), hoidot menivät usein rinnakkain. Steroidihoidon kokonaiskestoä määriteltessä alle seitsemän vuorokauden taukoja hoidon aikana ei pidetty merkityksellisinä hoidon vaikutusten kannalta eikä näitä vähennetty hoidon kokonaiskestosta.

Ei steroidihoitoa –ryhmässä ei esiintynyt steroidihoidon haittavaikutuksia, kuten verensokerin nousua ja infektioita. Yhdelläkään tutkimuksessa olevista keskosista ei havaittu steroidihoitoon liittyen verenpaineen nousua tai sydänmuutoksia. (Taulukko 2) Kun vertailu suoritettiin vain steroidihoitoa saaneiden ryhmien kesken, hyperglykemioiden ja infektioiden esiintymisessä steroidihoidon aikana ei ollut eroa eri annostelumuotojen välillä. Bronkopulmonaalista dysplasiaa diagnosoitiin vain steroidihoitoa saaneilla (Taulukko 2). Kun vertailtiin vain steroidihoitoa saaneita ryhmiä keskenään BPD:n esiintyvyyden suhteen, eroa ryhmien välillä ei enää ollut.

Kolmelle ilman steroidihoitoa olleelle keskoselle aloitettiin hydrokortisonikorvaushoito lisämunuaisten heikon kortisolin erityksen vuoksi. Tosin nämä kolme keskosta olivat samasta raskaudesta syntyneet kolmoset. I.v.- ja inhalaatiosteroidiryhmässä kaikilla keskosilla oli käytössä hydrokortisonisubstituutio. (Taulukko 2) Ryhmät erosivat edelleen toisistaan, vaikka analyyseista suljettiin pois ilman postnataalista steroidihoitoa olleet keskoset ($p = 0,004$).

Taulukko 2 Steroidihoidon vaikutukset. P-arvo ilmoitettu, jos se on alle 0,05.

	Ei steroidihoitoa (n = 16)	I.v.-steroidi (n = 3)	Inhalaatiosteroidi (n = 9)	I.v.- ja inhalaatiosteroidi (n = 9)	p < 0,05
BPD 28 vrk:n iässä (%)	0 (0) ^a	1 (50) ^b	9 (100)	8 (89)	0,000
BPD 36 vko:n iässä (%)	0 (0) ^c	1 (50) ^b	3 (60) ^c	5 (56)	0,005
hyperglykemia (%)	0 (0) ^a	2 (67)	1 (11)	3 (33)	0,010
hypertensio (%)	0 (0) ^a	0 (0) ^b	0 (0) ^b	0 (0) ^c	-
sydänmuutoksia (%)	0 (0) ^a	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
infektio (%)	0 (0) ^a	1 (33)	1 (13) ^b	5 (57)	0,006
hydrokortisonisubstituutio (%)	3 (19)	2 (67)	2 (29) ^a	9 (100)	0,000

^aKahden tapauksen kohdalta ei tietoa. ^bYhden tapauksen kohdalta ei tietoa. ^cNeljältä tapauksesta ei tietoa.

3.3 ACTH-kokeiden päättymisen ja siihen kulunut aika

ACTH-kokeita tehtiin ilman steroidihoitoa olleilla keskosilla yhdestä neljään kertaan, muissa ryhmissä koetta toistettiin perustason määrittämisen jälkeen korkeintaan seitsemän kertaa. Tutkimusprotokollan mukaan ACTH-kokeita toistettiin niin kauan, kunnes kokeessa saatiin normaaliin lisämunuaisten toimintaan viittaava tulos. Tässä tutkimuksessa lisämunuaisten toiminnan normaalistumista arvioitiinkin epäsuorasti ACTH-koeseurannan päättymisen avulla.

Seurannan päättäneiden osuudet erosivat tilastollisesti merkitsevästi toisistaan 2.–6. ACTH-kokeen jälkeen (Taulukko 3). Tilastollinen merkitsevyys säilyi, vaikka analyyseista suljettiin pois muihin sairaaloihin jatkohoitoon siirtyneet. Siirtyminen toiseen hoitopaikkaan voisi olla syynä ACTH-koeseurannan katkeamiseen ennen lisämunuaisten toiminnan normaalistumista. Sairaalahoitajakson aikana kuolleita ei analysoidavassa aineistossa mukana ollut.

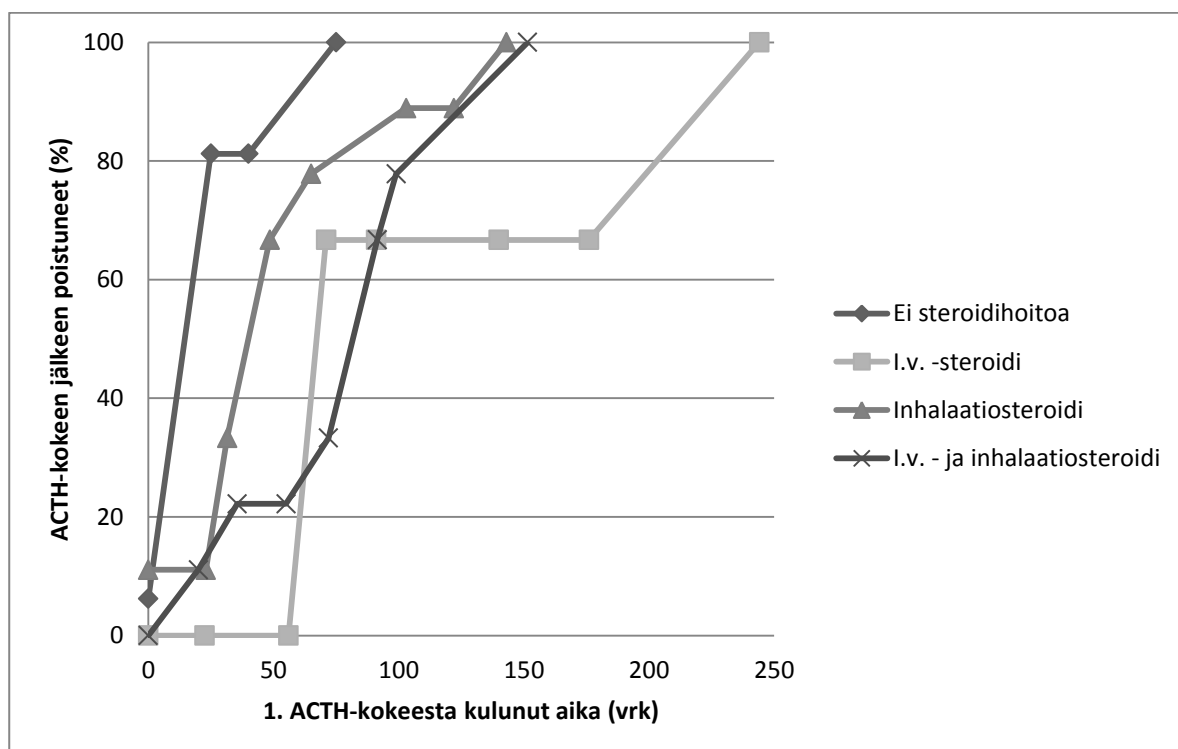
Ryhmät erosivat toisistaan myös vertailtaessa aikaa, joka kului 1. ACTH-kokeesta koeseurannan päättymiseen (p = 0,001). Ero säilyi, vaikka analyyseista suljettiin pois muihin sairaaloihin jatkohoitoon siirtyneet (p = 0,000). Ei steroidihoitoa –ryhmässä kuluneen ajan mediaani oli 26 vrk (IQR 7 vrk). Vastaavat luvut inhalaatiosteroidiryhmässä olivat 51 vrk (IQR 49 vrk) ja i.v.- ja inhalaatiosteroidiryhmässä 92 vrk (IQR 59 vrk). I.v.-steroidiryhmästä voitiin määrittää pienen otoskoon vuoksi vain mediaani, joka oli 71 vrk. Muihin sairaaloihin siirtyneiden poistaminen analyyseista muutti inhalaatiosteroidiryhmän sekä i.v.- ja inhalaatiosteroidiryhmän tunnuslukuja, jotka olivat poissulkemisen jälkeen 53,5 vrk (IQR 29 vrk) sekä 105,5 vrk (IQR 57 vrk).

Taulukko 3 Kunkin ACTH-kokeen jälkeen kokeet päättäneiden keskosten lukumäärä ja osuus ryhmästä (%). P-arvo ilmoitettu, jos se on alle 0,05.

	Ei steroidihoitoa (n = 16)	I.v. -steroidi (n = 3)	Inhalaatiosteroidi (n = 9)	I.v. - ja inhalaatiosteroidi (n =9)	p < 0,05
1. ACTH-koe	1 (6,2)	0 (0) ^a	1 (11,1)	0 (0)	-
2. ACTH-koe	13 (81,2)	0 (0) ^a	1 (11,1)	1 (11,1)	0,000
3. ACTH-koe	13 (81,2)	0 (0)	3 (33,3)	2 (22,2)	0,004
4. ACTH-koe	16 (100)	2 (66,7)	6 (66,7)	2 (22,2)	0,000
5. ACTH-koe	16 (100)	2 (66,7)	7 (77,8)	3 (33,3)	0,001
6. ACTH-koe	16 (100)	2 (66,7)	8 (88,9)	6 (66,7)	0,046
7. ACTH-koe	16 (100)	2 (66,7)	8 (88,9)	7 (77,8)	-
8. ACTH-koe	16 (100)	3 (100)	9 (100)	9 (100)	-

^aYhden tapauksen tiedot puuttuvat.

Kuvan 1 perusteella lisämunuaisten toiminta normalistui nopeimmin ilman steroidihoitoa olleilla keskosilla. Hitaimmin normalistuminen ja ACTH-koeseurannan päätyminen tapahtui i.v.-steroidia saaneilla. Tosin i.v.-steroidiryhmän pienen koon vuoksi kyseessä on vain yksi keskonen, jonka lisämunaisen toiminta oli normaalia vasta 8. ACTH-kokeen jälkeen, muiden ryhmän keskosten seuranta päättyi 4. ACTH-kokeen jälkeen.



Kuva 1 Kunkin ACTH-kokeen jälkeen poistuneiden osuus steroidihoitoryhmittäin 1. ACTH-kokeesta kuluneen ajan funktiona. Aika ilmaistu ryhmäkohtaisina mediaaneina kunkin ACTH-kokeen tekohetkellä.

4. POHDINTA

Vaikka tutkimuksen aineisto on pieni eikä keskosia satunnaistettu saamaan eri steroidihoitoja, kyseessä on kuitenkin ensimmäinen tiedossa oleva keskosilla tehty tutkimus, joka vertailee kolmen eri steroidihoitomuodon vaikutuksia keskosten lisämunaisten toimintaan sekä keskenään että ilman steroidihoitoa oleviin. Satunnaistamisen puuttumisen vuoksi ryhmät eivät ole täysin vertailtavissa keskenään taustatekijöiden suhteen. Ilman steroidihoitoa olleet keskoset olivat syntyneet pidempään kestäneistä raskauksista ja olivat syntyessään painavampia ja pidempiä kuin i.v.- ja inhalaatiosteroidia saaneet keskoset. Ilman steroidihoitoa olleiden keskosten voisi siis ajatella olevan paremmin kehittyneitä kohdun ulkoiseen elämään kuin molempia steroidiannosmuotoja saaneiden ja siten hoitava neonatologi ei nähnyt tarvetta aloittaa näille keskosille steroidihoitoa.

Kehittymättömämpien keskosten valikoitumiseen steroidihoitoryhmiin näyttäisi viittaavaan myös bronkopulmonaalisen dysplasian esiintyminen vain steroidihoitoa saaneilla. Tutkimukset ovat osoittaneet postnataalisesta steroidihoidon vähentävän BPD:n ilmaantuvuutta, kun keskoset on satunnaistettu steroidihoito- tai kontrolliryhmään (plasebo tai ei steroidihoitoa) (5,6). Tässä tutkimuksessa BPD:aa ei esiintynyt lainkaan ilman steroidihoitoa olleilla keskosilla, mutta kuitenkin suurimmalla osalla steroidihoitoa saaneista. Steroidia saaneet ryhmät eivät eronneet toisistaan steroidihoitoon liittyvien haittavaikutusten suhteen eivätkä myöskään BPD:n ilmaantuvuuden suhteen.

Lisämunaisten vajaatoimintaa arvioitiin siis tässä tutkimuksessa epäsuorasti ACTH-koeseurannan keston avulla, sillä tutkimusmetodien perusteella seuranta päätettiin kun ACTH-kokeessa saatiin taas normaali tulos. Muita syitä seurannan päättymiseen voisivat olla muuhun sairaalaan jatkohoitoon siirtyminen ja kesken hoidon menehtyminen. Analysoitavaksi valitun aineiston keskosista ei kuitenkaan kukaan kuollut hoitajakson aikana ja saatujen tulosten tilastollinen merkitsevyys säilyi, vaikka muihin sairaaloihin siirtyneet suljettiin pois analyyseista.

Saatujen tutkimustulosten perusteella lisämunaisten toiminta näyttäisi normaalistuneen nopeimmin ei steroidihoitoa -ryhmässä. Suurimmalla osalla ryhmän keskosista seurannat päättyivät jo toisen ACTH-kokeen jälkeen, vain kolmella seurannat jatkuivat neljänteen ACTH-kokeeseen. Nämä kolme olivat aineiston ainoat kolmoset ja syntyneet samasta raskaudesta. He tarvitsivat myös ainoana ilman steroidihoitoa olleina keskosina hydrokortisonikorvaushoitoa. Eskolan ym. samasta aineistosta aikaisemmin julkaistussa tutkimuksessa vertailtiin lisämunaisten toimintaa yksisikiöisestä ja monisikiöisestä raskaudesta syntyneiden keskosten välillä. Tämä tapahtui vertailemalla tilastollisesti lisämunaisten perustason määrittämiseksi tehtyjen ACTH-kokeiden tuloksia kussakin ryhmässä toisiinsa. He havaitsivat monisikiöisistä raskauksista syntyneiden keskosten keskimääräisen kortisolinerityksen olevan merkittävästi matalampi kuin yksisikiöisistä raskauksista syntyneiden. (30) Tämän tutkimuksen ryhmät eivät eronneet toisistaan

monisikiöisistä raskauksista syntyneiden keskosten osuuksien suhteen, mutta tutkimusaineiston ainoiden kolmosten ilman steroidihoitoa ilmaantunut ja korvaushoitoa vaatinut lisämunuaisten vajaatoiminta voisi Eskolan ym. tekemällä havainnolla selittyä.

Lisämunuaisten toiminta näyttäisi normaalistuneen hitaimmin i.v.- ja inhalaatiosteroidia saaneiden ryhmässä. Vaikka kuvan 1 perusteella ACTH-kokeiden päättymisen näyttää olevan hitainta i.v.-steroidiryhmässä, 4. ACTH-kokeen jälkeen koeseurannassa oli mukana vain yksi keskonen, kuten jo aikaisemmin on mainittu. Jos tämän keskosen aiheuttamaa viivästymää seurantojen päättymisessä ei oteta huomioon, ACTH-kokeet näyttäisivät jatkuvan pisimpään i.v.- ja inhalaatiosteroideja saaneilla keskosilla. Tätä tukee myös saatu ACTH-kokeiden päättymiseen kuluneen ajan mediaani, joka oli selvästi suurin kyseisessä ryhmässä. Tilastollista varmuutta ei löydöksestä voida kuitenkaan saada, sillä ryhmien välisiä tarkempia eroja selvittäviä parivertailuja ei voitu muuttujien ominaisuuksien vuoksi suorittaa. Vajaatoimintatilanne voi syntyä mahdollisesti myös käytettäessä pelkästään inhalaatiosteroideja, sillä ACTH-koeseurannat päättyivät hitaammin inhalaatiosteroideja saaneilla kuin steroidihoitoa saamattomilla keskosilla (kuva 1 ja seuranta-ajan mediaanit). Yksittäisissä tutkimuksissa on saatu samansuuntaisia löydöksiä (23,24), joten vajaatoiminnan mahdollisuutta ei voida sulkea pois inhalaatiosteroideja käytettäessä.

Tästä tutkimuksesta saatuja tuloksia voidaan pitää korkeintaan suuntaa antavina aineistokoon pienuuden ja ryhmien merkittävien eroavaisuuksien vuoksi. Kyseessä on kuitenkin ensimmäinen tiedossa oleva useampaa steroidihoitomuotoa ja niiden vaikutuksia keskosten lisämunuaisten toimintaan vertaileva tutkimus. Tutkimuksen aineisto on kerätty 1990-luvun lopulla, jolloin alkoi vasta kertyä tietoa keskosille annetun steroidihoidon neurologisista pitkäaikaishaittavaikutuksista ja steroidien käyttö oli yleisempää. Inhalaatiosteroidejakin käytettiin vielä keskosten hoidoissa. Nykyisin systeeminen steroidihoito on hyväksyttävää keskosten hoidossa vain erityistapauksissa ja pelätyn deksametasonin voi korvata hydrokortisonilla. (11) Tämänkin tutkimuksen perusteella näyttäisi kuitenkin selvältä, että steroidit aiheuttavat keskosilla lisämunuaisten vajaatoimintaa. Nykysuositusten valossa aivan vastaavaa steroidihoitomuotoja vertailevaa tutkimusta satunnaistettuna voitaneen tuskin suorittaa, mutta lisää tutkimustietoa steroidien aiheuttaman lisämunuaisten vajaatoiminnan kehittymisnopeudesta ja toiminnan palautumiseen kuluvasta ajasta keskosilla tarvitaan. Vaikka steroidien käyttö on keskosten hoidossa rajoitettu nykyään erityistapauksiin, saadun tiedon avulla voitaisiin varautua entistä paremmin steroidien aiheuttamaan lisämunuaisten vajaatoimintaan ja ajoittaa korvaushoito juuri oikeaan ajankohtaan.

LÄHTEET

- (1) Vuori E, Gissler M. Vastasyntyneet 2010. Terveysten ja hyvinvoinnin laitos 2011.
- (2) Fellman V, Luukkainen P. Vastasyntyneen sairaudet. In: Rajantie J, Mertsola J, Heikinheimo M, editors. Lastentaudit. 4. uudistettu painos ed. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim; 2010. p. 112-113, 118.
- (3) Kero P. Vastasyntyneen hengityselimistön taudit. In: Kero P, Käätä P, Välimäki I, editors. *Neonatologia* Turku: Medvisor Oy; 1997. p. 91-106.
- (4) Grier DG, Halliday HL. Management of bronchopulmonary dysplasia in infants: guidelines for corticosteroid use. *Drugs* 2005;65(1):15-29.
- (5) Halliday Henry L, Ehrenkranz Richard A, Doyle Lex W. Early (< 8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane database of systematic reviews* (Online) 2010(1).
- (6) Halliday Henry L, Ehrenkranz Richard A, Doyle Lex W. Late (>7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. 2009(1).
- (7) Alkalay AL, Pomerance JJ, Puri AR, Lin BJ, Vinstein AL, Neufeld ND, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in very low birth weight infants treated with dexamethasone. *Pediatrics* 1990 Aug;86(2):204-210.
- (8) Ford LR, Willi SM, Hollis BW, Wright NM. Suppression and recovery of the neonatal hypothalamic-pituitary-adrenal axis after prolonged dexamethasone therapy. *J Pediatr* 1997 Nov;131(5):722-726.
- (9) Ng PC, Wong GW, Lam CW, Lee CH, Fok TF, Wong MY, et al. Pituitary-adrenal suppression and recovery in preterm very low birth weight infants after dexamethasone treatment for bronchopulmonary dysplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 Aug;82(8):2429-2432.
- (10) Ng PC, Lam CW, Lee CH, Chan IH, Wong SP, Fok TF. Suppression and recovery of the hypothalamic function after high-dose corticosteroid treatment in preterm infants. *Neonatology* 2008;94(3):170-175.
- (11) Kari A, Fellman V. 6.70 Keskosen krooninen keuhkosairaus (BPD). In: Fellman V, Luukkainen P, Asikainen T, editors. Vastasyntyneiden tehohoito. 3. uudistettu painos ed. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim; 2013. p. 99-103.
- (12) Ng PC, Lam CW, Lee CH, Fok TF, Chan IH, Ma KC, et al. Changes in serum leptin concentration after corticosteroid treatment in preterm infants. *Acta Paediatr* 2002;91(6):684-690.
- (13) Romagnoli C, Zecca E, Vento G, De Carolis MP, Papacci P, Tortorolo G. Early postnatal dexamethasone for the prevention of chronic lung disease in high-risk preterm infants. *Intensive Care Med* 1999 07/01;25(7):717-721.
- (14) Stark AR, Carlo WA, Tyson JE, Papile LA, Wright LL, Shankaran S, et al. Adverse effects of early dexamethasone in extremely-low-birth-weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *N Engl J Med* 2001;344(2):95-101.
- (15) Gordon P, Rutledge J, Sawin R, Thomas S, Woodrum D. Early postnatal dexamethasone increases the risk of focal small bowel perforation in extremely low birth weight infants. *J Perinatol* 1999;19(8):573-7.

- (16) Bensky AS, Kothadia JM, Covitz W. Cardiac effects of dexamethasone in very low birth weight infants. *Pediatrics* 1996;97(6):818-21.
- (17) Yeh TF, Lin YJ, Hsieh WS, Lin HC, Lin CH, Chen JY, et al. Early Postnatal Dexamethasone Therapy for the Prevention of Chronic Lung Disease in Preterm Infants With Respiratory Distress Syndrome: A Multicenter Clinical Trial. *Pediatrics* 1997 October 01;100(4):e3-e3.
- (18) Yeh TF, Lin YJ, Huang CC, Chen YJ, Lin CH, Lin HC, et al. Early Dexamethasone Therapy in Preterm Infants: A Follow-up Study. *Pediatrics* 1998 May 01;101(5):e7-e7.
- (19) Yeh TF, Lin YJ, Lin HC, Huang CC, Hsieh WS, Lin CH, et al. Outcomes at school age after postnatal dexamethasone therapy for lung disease of prematurity. *N Engl J Med* 2004;350(13):1304-13.
- (20) Shinwell ES, Karplus M, Reich D, Weintraub Z, Blazer S, Bader D, et al. Early postnatal dexamethasone treatment and increased incidence of cerebral palsy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;83(3):F177-81.
- (21) O'Shea TM, Kothadia JM, Klinepeter KL, Goldstein DJ, Jackson BG, Dillard RG, et al. Randomized Placebo-controlled Trial of a 42-Day Tapering Course of Dexamethasone to Reduce the Duration of Ventilator Dependency in Very Low Birth Weight Infants: Outcome of Study Participants .. *Pediatrics* 1999 Jul99;104(1):15.
- (22) Shah Vibhuti S, Ohlsson A, Halliday Henry L, Dunn M. Early administration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm neonates. 2012(5).
- (23) Ng PC, Fok TF, Wong GW, Lam CW, Lee CH, Wong MY, et al. Pituitary-adrenal suppression in preterm, very low birth weight infants after inhaled fluticasone propionate treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 Jul;83(7):2390-2393.
- (24) Cole CH, Shah B, Abbasi S, Demissie S, MacKinnon B, Colton T, et al. Adrenal function in premature infants during inhaled beclomethasone therapy. *J Pediatr* 1999 Jul;135(1):65-70.
- (25) Shah Sachin S, Ohlsson A, Halliday Henry L, Shah Vibhuti S. Inhaled versus systemic corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm neonates. 2012(5).
- (26) Shah Sachin S, Ohlsson A, Halliday Henry L, Shah Vibhuti S. Inhaled versus systemic corticosteroids for the treatment of chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm infants. 2012(5).
- (27) Grinspoon S, Biller B. Clinical review 62: Laboratory assessment of adrenal insufficiency. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1994;79(4):923-931.
- (28) Alkalay AL, Klein AH, Nagel RA, Pomerance JJ. Evaluation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in premature infants treated with dexamethasone. *Am J Perinatol* 1996;13(8):473-7.
- (29) Korte C, Styne D, Merritt TA, Mayes D, Wertz A, Helbock HJ. Adrenocortical function in the very low birth weight infant: Improved testing sensitivity and association with neonatal outcome. *J Pediatr* 1996;128(2):257-263.