

Gebelikte Betametazon Uygulamasının Maternal Hematolojik Etkileri

Baha ORAL*, Tanju MANDAL, Demir ÖZBAŞAR*****

- * Yrd. Doç. Dr. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, ISPARTA
- ** Arş. Gör. Dr. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, ISPARTA
- *** Prof. Dr. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Bşk. ISPARTA

ÖZET

Gebeliğin geç dönemlerinde betametazon uygulamasının maternal hematolojik etkileri araştırıldı.

Yirmiyedi-otuzdört haftalar arasında ateş ya da enfeksiyonu olmayan, tekil gebeliğe sahip 30 kadın çalışmaya alındı. 24 saat ara ile 2 kez 12 mg intramusküler betametazon uygulaması öncesinde ve sonrasındaki 5 gün boyunca tam kan sayımı yapıldı.

Steroid uygulamaları tedavi sonrasında total lökosit sayısını $11.1 \pm 2.2 \times 10^3$ hücre/ml'den 1. ve 2. günlerde anlamlı olarak sırasıyla $13.2 \pm 2.9 \times 10^3$ hücre/ml ve $13.5 \pm 3.01 \times 10^3$ hücre/ml'ye yükseltti ($p=0.0001$). Nötrofil sayısında %38'lik anlamlı bir yükselme ve lenfosit sayısında %19'luk anlamlı bir düşüş mevcuttu.

Gebeliğin geç dönemlerinde fetal akciğer olgunlaşması için betametazon kullanılması lökositozla sonuçlanır. İnfeksiyon takibinde bu bilgiler bize yol gösterici olabilir.

Anahtar Kelimeler: *Preterm doğum, betametazon, tam kan sayımı, perinatal enfeksiyon.*

ABSTRACT

THE MATERNAL HAEMATOLOGICAL EFFECTS OF BETAMETHASONE IN PREGNANCY

To investigate the maternal haematological effects of betamethasone injections in late pregnancy.

Thirty pregnant women without fever or clinical infection and with a singleton pregnancy between 27 and 34 weeks' gestation were studied. A whole blood count was performed before and daily for 5 days after two 12 mg intramuscular injections of betamethasone given 24 hours apart.

The steroid injections produced a significant increase in total white cell counts from 11.1 ± 2.2 to $13.2 \pm 2.9 \times 10^3$ cells/ml and $13.5 \pm 3.01 \times 10^3$ cells/ml on the first and second day after treatment respectively ($p=0.0001$). There was a significant increase in the neutrophil count by 38% and a mean decrease in the lymphocyte count by 19%.

The use of betamethasone injections to mature fetal lungs in late pregnancy results in a leukocytosis. This information may be helpful when monitoring for infection.

Key Words: *Preterm delivery, betamethasone, whole blood count, perinatal infection.*

GİRİŞ

Preterm doğumlarda yenidoğan respiratuvar distress sendromunun (RDS) önlenmesinde maternal glukokortikosteroid uygulanması perinatal mortalite ve morbiditeyi azaltan en önemli tedavi yaklaşımıdır (1,2). Preterm travay ve preterm erken membran rüptürü olgularının yaklaşık %50'sinde preterm doğum gerçekleşmektedir (3,4). Bu tür olgularda infeksiyonun erken tanı ve tedavisi oldukça önemlidir (5). Takip protokollerinin pek çoğunda maternal periferik lökosit sayımı ön planda tutulmaktadır. Biz de gebelikte steroid uygulaması ile oluşan hematolojik değişiklikleri araştırmak, özellikle lökosit değişikliklerini saptamak ve perinatal infeksiyonun takibindeki önemini ortaya koymak için bu çalışmayı yaptık. Bu amaçla fetal akciğer matürasyonunda en sık kullanılan glukokortikosteroid olan betametazon ile oluşan hematolojik değişiklikleri araştırdık.

MATERYAL ve METOD

Çalışmamızı Haziran 1997-Ekim 1998 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda çeşitli obstetrik nedenlerle takip ve tedavi edilen 30 preterm gebe kadın üzerinde prospektif olarak gerçekleştirdik. 27-34 haftalar arasındaki preterm doğum riski taşıyan olguların tümüne 24 saat ara ile 2 kez 12 mg betametazon (Celestone Chronodose) uygulandı. İnfeksiyon bulguları olan gebeler ile çoğul gebelikler çalışma dışında tutuldular. Hemoglobinin, lökosit, nötrofil, lenfosit ve trombosit ölçümü amacıyla kortikosteroid uygulamasından hemen önce ve izleyen 5 gün içerisinde günlük olarak sabahları venöz kan örnekleri alındı. Kan sayımları Tıp Fakültesi Hematoloji Laboratuvarı'nda otoanalizör ile yapıldı.

Betametazon uygulaması sonrası oluşan hematolojik değişikliklerin istatistiksel analizinde tekrarlanan ölçümler için varyans analizi (ANOVA

for repeated measures) yöntemi kullanıldı. $P < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Olgularımızda medyan anne yaşı 31 yıl (20-38 yıl), ortalama gebelik haftası 30 hafta (27-34 hafta) idi. 13 olgu erken doğum tehdidi, 9 olgu antepartum kanama, 3 olgu ağır preeklampsi, 5 olgu erken membran rüptürü nedeniyle yatmakta idi.

Tablo 1'de betametazon uygulamasından önceki ve sonraki hematolojik değişiklikler gösterilmektedir. Betametazon uygulamasını izleyen 2 günde total lökosit ortalaması anlamlı olarak artmış ve 3. günde bazal değerlere düşmüştür (sırasıyla %20 ve %23 oranlarında artış). En düşük artış oranı %1.5 ve en yüksek artış oranı %88 idi. Ortalama nötrofil sayısı betametazon uygulaması sonrasındaki 2 günde %38 oranında (%6-127) artmış, daha sonraki günlerde normal düzeylere inmiştir. Ortalama lenfosit sayısı steroid uygulamasını izleyen 2 gün içinde %19 oranında azalmış, 3. günden itibaren normal düzeylere yükselmiştir. Ortalama hemoglobin değerleri steroid uygulaması sonrasında anlamlı derecede olmamakla birlikte hafif bir düşme göstermiştir. Trombosit değerlerinde ise herhangi bir değişiklik görülmemiştir.

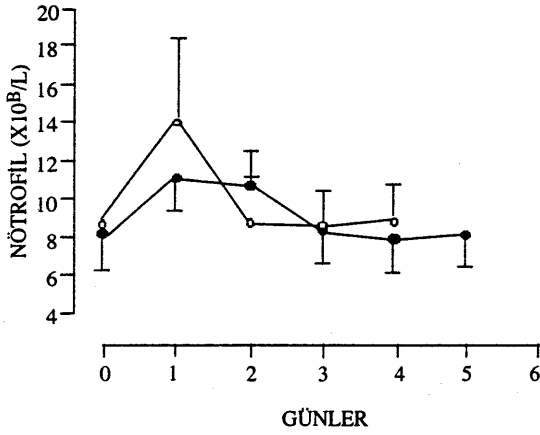
Şekil 1'de günlere göre nötrofil sayısındaki değişiklikler ve benzer bir çalışmada deksametazon ile oluşan değişikliklerin dağılım grafiği görülmektedir. Nötrofil değerlerindeki artış hızı çalışmamızda anlamlı olarak daha uzun süreli ve daha düşük düzeyde bulunmuştur.

TARTIŞMA

Fetal akciğer matürasyonunda hormonların etkisi büyüktür. Bu hormonların başında kortikosteroidler gelmektedir. Gebelere 24 saat ara ile 2 kez 12 mg betametazon veya 6 saat ara ile 4 kez 6 mg deksametazon verilmesi respiratuvar distress sendromunu azaltıcı bir önlemdir (6). Literatürü incele-

Tablo 1. Betametazon uygulaması sonrasında hematolojik parametrelerdeki değişiklikler.

Hematolojik Parametre	Betametazon Öncesi (Ort±SD)	1.Gün (Ort±SD)	2.Gün (Ort±SD)	3.Gün (Ort±SD)	4.Gün (Ort±SD)	5.Gün (Ort±SD)	p
Hemoglobin (g/L)	116±11.9	112±10.6	112±9.7	111±11	113±10.9	112±10.3	0.481
Trombosit ($\times 10^9/L$)	254±31.7	260±36.6	267±41.5	260±40.2	258±42.6	261±45.4	0.868
Total lökosit ($\times 10^9/L$)	11±2.2	13.2±2.9	13.5±3.06	11.7± 1.9	11±1.7	11±2.6	0.0001
Nötrofil ($\times 10^9/L$)	8.1±1.8	11.1±2.1	10.7±1.8	8.3±1.6	7.9±1.6	8.1±1.5	0.0001
Lenfosit ($\times 10^9/L$)	2.1±0.4	1.6±0.8	1.8±0.5	2.3±0.4	2.1±0.4	2.1±0.5	0.0001



Şekil 1. Betametazon ve deksametazon uygulanan olgulardaki nötrofil değişiklikleri.

diğimizde antenatal kortikosteroid uygulaması ile ilgili çeşitli çalışmaların olduğunu görmekteyiz (1,3). Wallace ve arkadaşları 688 gebe üzerinde yaptıkları retrospektif bir incelemede 35 haftadan önceki gebeliklerde %80 oranında kortikosteroid gereksinimi olduğunu ileri sürmüşlerdir (3). Piazz ve arkadaşları hipertansif gebeliklerde fetal akciğer matürasyonunun geciktiğini, steroid uygulaması ile akciğer matürite indekslerinin arttığını saptamışlardır (2). Kortikosteroidlerin fetal akciğer matürasyonu üzerine olan etkileri çeşitli çalışmalarda incelenirken, diğer sistemlere olan etkileri ya da fetomaternal metabolizmaları konusunda az sayıda çalışma olduğunu görmekteyiz. Marinoni ve arkadaşları çalışmalarında prenatal betametazon uygulaması ile plasenta orijinli kortikotropin-releasing hormon düzeylerinin arttığını göstermişlerdir (7). Murthy ve arkadaşları deneysel çalışmalarında gebeliğin geç döneminde betametazon uygulamasının lenfosit proliferasyonunda azalmaya yol açtığını göstermişlerdir (8). Biz de çalışmamızda gebeliğin geç dönemlerinde betametazon uygulaması ile annede ortaya çıkan hematolojik değişiklikleri inceledik. Çalışmamızda 24 saat ara ile 2 doz 12 mg betametazon verilmesinden sonra 48 saat süren geçici bir nötrofil ve lökositoz olduğunu ve bu değişikliklerin 3. günde normalleştiğini saptadık. Denison ve arkadaşları gebeliğin geç döneminde deksametazon verdikleri 20 olguda ortalama lökosit sayısında 1. günde %43 oranında bir artış saptamışlardır. Aynı çalışmada nötrofil sayısında %62 oranında artış, lenfosit oranında ise %22 oranında azalma bildirmişlerdir (9). Barak ve arkadaşları ise doğuma yakın dönemlerde betametazon uygula-

dıkları annelerin bebeklerinde 3 gün süren nötrofil saptamışlardır (10). Wallace ve arkadaşları çalışmalarında gebeliğin geç döneminde betametazon uygulamışlar ve uygulamayı izleyen 2 gün süresince nötrofil ve lökositoz olduğunu bulmuşlardır (3).

Çalışmamızda lökosit sayısında ilk 2 gün içerisinde %20 ve %22.7 oranlarında artış saptadık. Olgular arasındaki artış hızı oldukça değişken idi (%1.5-88). Ancak tüm gebelerde lökosit sayısı 3. günde normal değerlere inmiş, hiçbir gebede 3. günden sonra yüksek bir değer görülmemiştir. Preterm doğumların yarısından fazlasının infeksiyon ile ilişkili olduğunu düşünürsek bu verilerin infeksiyon takibinde bize yardımcı olabileceğini varsayabiliriz. Kadanalı ve arkadaşları çalışmalarında betametazona bağlı lökositozun ve lenfopeninin 3 gün sürdüğünü saptamışlar, 3 günden sonra devam eden lökositozun betametazona bağlı olmayacağını ileri sürmüşlerdir (11).

Hematolojik değişikliklerin altında yatan mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir (9). Bununla birlikte nötrofillerde glukokortikoidlere bağlı apoptoz inhibisyonunun etyopatogeneze rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (12).

Denison ve arkadaşları çalışmalarında deksametazon sonrasında daha kısa süren ancak daha fazla artışın görüldüğü hematolojik değişiklikler saptamışlardır (9). Bu çalışmada deksametazon betametazon eşdeğer dozlarında ancak 12 saatlik ara ile uygulanmıştır. Deksametazon protokolü ile karşılaştırıldığında betametazonun ilk 24 saatte biyoyararlılığının daha düşük olduğunu ancak etki süresinin daha uzun olduğunu görmekteyiz. Buna göre eksojen kortikosteroidlere maternal lökosit cevabının doza bağımlı olduğu anlaşılmaktadır. Yine nötrofil ve lenfosit değişikliklerinin daha düşük oranda fakat daha uzun süreli olduğunu saptadık. Çalışmamızda ve deksametazon çalışmasında (9) hemoglobün değerlerinde benzer şekilde geçici bir düşüş izlenmiştir. İstatistiksel olarak anlamlılık göstermeyen bu değişiklik belki de hemodilüsyon sonucunda ortaya çıkmıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda gebeliğin geç dönemlerinde betametazon uygulanması ile geçici bir nötrofil ve lökositoz saptadık. Bu değişikliklerin süresi ve derecesi perinatal infeksiyon riski taşıyan ve aynı zamanda betametazon uygulanan gebelerde klinik takip açısından yarar sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomised trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 175: 322-35.
2. Piazzze JJ, Maranghi L, Nigro G, Rizzo G, Cosmi EV, Anceschi MM. The effect of glucocorticoid therapy on fetal lung maturity indices in hypertensive pregnancies. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 220-25.
3. Wallace EM, Chapman J, Stenson B, Wright S. Antenatal corticosteroid prescribing: setting standards of care. *Brit J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 1262-6.
4. Ohlsson A, Wang E. An analysis of antenatal tests to detect infection in preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 809-18.
5. Kyung S, McGregor JA, French JI. Preterm birth is associated with increased risk of maternal and neonatal infection. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 75-80.
6. Şener T. Preterm eylem ve doğum. Kışnişçi HA ve ark, editörler. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Ankara:Güneş Kitabevi, 1996: 1465-80.
7. Marinoni E, Korebrits C, Di Iorio R, Cosmi EV, Challis JR. Effect of betamethasone in vivo on placental corticotropin-releasing hormone in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 770-8.
8. Murthy KK, Moya FR. Effect of betamethasone on maternal, fetal and neonatal rat cellular immunity. *Early Hum Dev* 1994; 36: 1-11.
9. Denison FC, Elliott CL, Wallace EM. Dexamethasone-induced leucocytosis in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 851-3.
10. Barak M, Cohen A, Herschkowitz S. Total leukocyte and neutrophil count changes associated with antenatal betamethasone administration in premature infants. *Acta Paediatr* 1992; 81: 760-3.
11. Kadanalı S, Ingeç M, Küçüközkan T, Börekçi B, Kumtepe Y. Changes in leukocyte, granulocyte and lymphocyte counts following antenatal betamethasone administration to pregnant women. *Int J Gynaecol Obstet* 1997; 58: 269-74.
12. Nittoh T, Fujimori H, Kozumi Y, Ishihara K, Mue S, Ohuchi K. Effects of glucocorticoids on apoptosis of infiltrated eosinophils and neutrophils in rats. *Eur J Pharmacol* 1998; 31: 73-81.

Yazışma Adresi:

Dr. Baha ORAL
Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve
Doğum Anabilim Dalı
32040 ISPARTA