

## اثر تجویز بتامتازون روی نشانگرهای واکنشی فاز حاد در خانمهای باردار در معرض خطر زایمان زودرس

مریم جوادیان کوتنایی (MD)<sup>۱</sup>، زینت السادات بوذری (MD)\*<sup>۱</sup>، زهرا بصیرت (MD)<sup>۲</sup>، علی هلاکو (GP)<sup>۳</sup>

۱- گروه زنان و زایمان دانشگاه علوم پزشکی بابل

۲- مرکز تحقیقات بهداشت باروری و ناباروری حضرت فاطمه الزهرا (س) دانشگاه علوم پزشکی بابل

۳- دانشگاه علوم پزشکی بابل

دریافت: ۸۸/۲/۵، اصلاح: ۸۸/۴/۲۴، پذیرش: ۸۸/۱۲/۱۹

### خلاصه

**سابقه و هدف:** کورتیکواستروئیدها برای بلوغ ریه جنین به مادران باردار تجویز می شود ولی در مورد اثرات و عوارض آن بحث های زیادی وجود دارد. این مطالعه به منظور تعیین اثر بتامتازون بر روی مارکهای سرمی عفونت در مادران باردار در معرض خطر زایمان زودرس انجام شد.

**مواد و روشها:** این مطالعه آینده نگر بر روی ۵۰ زن باردار در معرض خطر زایمان زودرس بین ۳۴-۲۴ هفته بارداری که با تجویز بتامتازون ۱۲ میلی گرم هر ۱۲ ساعت تا دو دوز برای بلوغ ریه جنین درمان شدند، در بیمارستان شهید یحیی نژاد بابل انجام شد. WBC, ESR, CRP قبل از تزریق بتامتازون، ۲ ساعت پس از تزریق و روز دوم و سوم پس از تزریق اندازه گیری و مورد مقایسه قرار گرفت.

**یافته ها:** میانگین سن حاملگی بیماران  $31/9 \pm 2/4$  هفته بوده است. میانگین گلبول های سفید  $(396 \pm 81)$  ( $p=0/000$ )، نوتروفیل  $(473 \pm 109)$  ( $p=0/000$ ) و ESR  $(1/8 \pm 0/6)$  ( $p=0/008$ ) پس از درمان بطور معنی داری بیشتر از قبل از درمان بود ولی در مورد لنفوسیتها اختلاف معنی داری بین قبل و پس از درمان وجود نداشت. مقدار CRP نیز پس از تزریق بتامتازون افزایش معنی داری داشت ( $p=0/009$ ).

**نتیجه گیری:** نتایج مطالعه نشان داد که درمان با بتامتازون قبل از تولد منجر به افزایش گذرای نشانگرهای سرمی عفونت در مادران باردار شده که به زودی به سطح پایه برمی گردد.

**واژه های کلیدی:** بتامتازون، زایمان زودرس، CRP، سرعت رشد گلبولهای قرمز، بتامتازون، گلبولهای سفید.

### مقدمه

کورتیکواستروئیدها مطالعات متعددی صورت گرفته و عوارضی مانند ادم ریوی، عفونت و کنترل دشوارتر گلوکز در زنان دیابتی به صورت کوتاه مدت گزارش شده است (۴). سپسیس زود هنگام نوزادی، کوریو آمینیوت و مرگ نوزادان با تجویز دوزهای متعدد بتامتازون دیده شده است (۵). در حال حاضر با توجه به اثر تجویز مکرر بتامتازون روی تکامل نورولوژیک نوزاد و میکروسفالی دوزهای مکرر تجویز نمی شود (۶). در مورد اثر بتامتازون در ایجاد عفونت مطالعاتی بر روی اثر این دارو بر روی نشانگرهای عفونت سرمی مادر ایجاد لکوسیتوز و تغییرات تعداد لوکوسیتها، گرانولوسیت ها و لنفوسیت ها در زنان باردار انجام شده است (۷و۸). در مطالعه

بتامتازون کورتیکواستروئیدی است که به منظور بلوغ ریه جنین در بارداریهای در معرض خطر زایمان زودرس تجویز می شود. بتامتازون بین هفته های ۲۴ تا ۳۴ حاملگی تجویز شده و اثرات آن شامل کاهش بروز سندرم دیسترس تنفسی، کاهش بروز مرگ و میر در اثر خونریزی داخل مغزی و افزایش احتمال زنده بودن نوزاد نارس می باشد. گزارشی مبنی بر ایجاد ناهنجاریهای جنینی با تجویز بتامتازون وجود ندارد. بتامتازون بر روی پنوموسیت های نوع II ریه جنین اثر کرده و با افزایش سورفاکتانت آلوئولی و افزایش کمپلایانس ریوی به بلوغ ریه جنین کمک می کند (۳-۱). در مورد اثرات نامطلوب احتمالی

\* مسئول مقاله:

آدرس: بابل، بیمارستان آیت اله روحانی، تلفن: ۰۱۱۱-۲۲۳۸۳۰۱-۴

e-mail: z\_b412003@yahoo.com

اختلاف معنی داری بین CRP قبل از تجویز با ۲ ساعت بعد ( $p=0/000$ )، روز دوم ( $p=0/016$ ) و روز سوم ( $p=0/009$ ) وجود داشت (جدول ۲).

## جدول ۲. توزیع فراوانی و درصد CRP قبل و بعد از تجویز بتامتازون در افراد مورد مطالعه

زمان CRP	قبل از تجویز	۲ ساعت بعد	روز دوم	روز سوم
تعداد (%)	تعداد (%)	تعداد (%)	تعداد (%)	تعداد (%)
منفی	۲۹ (۵۸)	۲۹ (۵۸)	۴۳ (۸۶)	۴۶ (۹۲)
۱+	۱۹ (۳۸)	۱ (۲)	۴ (۸)	۱ (۲)
۲+	۳ (۴)	۱۰ (۲۰)	۲ (۴)	۲ (۴)
۳+ و بیشتر	—	۱۰ (۲۰)	۱ (۲)	۱ (۲)
جمع	۵۰ (۱۰۰)	۵۰ (۱۰۰)	۵۰ (۱۰۰)	۱۰۰ (۵۰)

## بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه اختلاف میانگین و انحراف معیار تعداد گلبولهای سفید قبل از تجویز بتامتازون و دو ساعت بعد و همچنین اختلاف میانگین قبل از تجویز و دو روز پس از تزریق بطور معنی داری افزایش یافت. کل اختلاف میانگین گلبولهای سفید قبل و پس از درمان (میانگین مقادیر ۲ ساعت بعد، روز دوم و سوم) بطور معنی داری بیشتر از قبل درمان بود. به عبارت دیگر بتامتازون سبب افزایش گلبولهای سفید شده بود. Denison نیز در مطالعه مشابهی نشان داد که میانگین تعداد گلبولهای سفید از محدوده پایه  $11/3 \pm 2/3$  به  $16/2 \pm 4/6$  افزایش یافته و سپس به مقدار نرمال بازگشته است (۷). همچنین Wallace در مطالعه بر روی ۲۵ زن بین هفته های ۲۳ و ۳۳ بارداری عنوان نمود که میانگین تعداد گلبولهای سفید از  $10/2 \pm 2/2$  در روز قبل از درمان به  $13/2 \pm 9/2$  و  $13/5 \pm 3/1$  در روزهای اول و دوم پس از درمان افزایش یافته است و سپس در روز سوم به تعداد نرمال اولیه بازگشته است (۱۰).

Vaisbuch و همکاران با مطالعه بر روی ۱۰۵ زن نشان دادند که میانگین تعداد گلبولهای سفید در روز اول ۳۳٪ افزایش یافته است ( $p<0/01$ ) و سپس در روز سوم به تعداد نرمال اولیه بازگشته است (۹). Wallace, Vaisbuch نیز در مطالعه خود نتایج مشابهی را منتشر نمودند. تغییرات نوتروفیل ها مشابه تغییرات گلبولهای سفید می باشد بطوریکه تعداد نوتروفیلها ۲ ساعت بعد و تا روز دوم افزایش داشته ولی در روز سوم کاهش یافته و اختلاف میانگین نوتروفیلها قبل و پس از تزریق بطور معنی داری افزایش یافته که نشان دهنده این مساله می باشد که بتامتازون می تواند سبب افزایش تعداد نوتروفیل های زنان پره ترم گردد (۹ و ۱۰). Denison نیز در مطالعه خود افزایش ۶۲ درصدی در تعداد نوتروفیلها را در روز اول پس از درمان گزارش نمود (۷). Wallace نیز افزایش ۳۵ درصدی در تعداد نوتروفیلها را گزارش نمود (۱۰). Kadanali و همکاران نشان دادند که تعداد کلی لوکوسیت ها و گرانولوسیت ها در عرض ۱۲ و ۲۴ ساعت پس از تزریق بتامتازون به ترتیب ۲۹/۸٪ و ۱۷/۸٪ افزایش می یابد (۸). در این مطالعه میانگین اختلاف لنفوسیت ها در ساعت دوم پس از درمان با قبل از تجویز دارو افزایش داشته است، ولی در روز دوم و سوم

Vaisbuch و همکاران که بر روی ۱۰۵ زن باردار با زایمان زودرس بین ۳۴-۲۴ هفته انجام شد درمان با بتامتازون موجب افزایش گذرا در تعداد لوکوسیت ها شد، ولی اثری بر روی ESR و CRP نداشت (۹). همچنین در مطالعه دیگری کاهش گلبول قرمز و هموگلوبین و افزایش گلبولهای سفید و نوتروفیل دیده شد، که یک هفته بعد به حالت نرمال برگشت و تغییر معنی دار در سطح CRP دیده نشد (۹). باتوجه به اینکه بتامتازون کاربرد گسترده ای در بیماران با زایمان زودرس و در معرض خطر عفونت (بیمار با پارگی زودرس کیسه آب) و بیماران دیابتی دارد، لذا این مطالعه به منظور ارزیابی نشانگرهای واکنشی فاز حاد عفونت در مادران باردار با تجویز بتامتازون انجام شد.

## مواد و روشها

این مطالعه آینده نگر بر روی ۵۰ بیمار باردار ۳۴-۲۴ هفته در معرض خطر زایمان زودرس بستری در بخش حاملگیهای پرخطر بیمارستان شهید یحیی نژاد بابل انجام شد. افراد مبتلا به دیابت، نقص ایمنی زمینه ای یا مشکلات مامایی مانند پارگی پرده های آمنیونی و یا تب به هر علتی از مطالعه خارج شدند. تمامی بیماران دو دوز بتامتازون (ساخت شرکت البرز دارو) ۱۲ میلی گرم هر ۱۲ ساعت به صورت عضلانی دریافت کردند. تست های خونی برای شمارش CRP, WBC, ESR قبل از تزریق بتامتازون و ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از تزریق انجام شد. تمام آزمایشات در یک آزمایشگاه و توسط کالریمتری انجام شد، نتایج آن ثبت و سپس یافته های قبل و بعد درمان و متوسط تغییرات (اختلاف قبل و بعد از درمان) توسط آزمون های Wilcoxon rank-sum, Mann-whitney مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و  $p<0/05$  معنی دار در نظر گرفته شد.

## یافته ها

میانگین سنی بیماران  $22 \pm 2/4$  سال بود که در محدوده ۱۷ تا ۳۲ سال قرار داشتند. سن حاملگی بیماران در محدوده ۲۸ تا ۳۴ هفته قرار داشت که بطور متوسط  $31/9 \pm 2/4$  هفته بود. میانگین تعداد گلبول سفید از  $10656 \pm 246$  قبل از تجویز بتامتازون به  $10322 \pm 219$  در روز سوم بعد از تجویز بتامتازون رسید ( $p=0/001$ ). همچنین میانگین ESR از  $29/3 \pm 1/1$  قبل از تجویز به  $4 \pm 0/5$  بعد از تجویز بتامتازون رسید ( $p=0/001$ ) (جدول ۱).

## جدول ۱. مقایسه میانگین تست های خونی قبل و بعد از تجویز بتامتازون در افراد مورد مطالعه

تستهای خونی	گلبولهای سفید	نوتروفیلها	لنفوسیتها	ESR
زمان				
(پایه) قبل از تجویز	$10656 \pm 246$ ***	$233 \pm 443$	$2011 \pm 78$	$29/3 \pm 1/1$
۲ ساعت بعد	$11768 \pm 264$	$238 \pm 911$	$2192 \pm 66$ ***	$10 \pm 1$ ***
روز دوم	$10322 \pm 219$ **	$244 \pm 172$	$1939 \pm 75$	$4 \pm 0/7$
روز سوم	$10322 \pm 219$ ***	$192 \pm 833$	$1928 \pm 76$	$4 \pm 0/5$ ***
	$p<0/05$ ***	$p<0/01$ **	$p<0/01$ ***	

مطالعه Vaisbuch و همکاران و دیگر مطالعات تغییر معنی داری در میانگین CRP با استفاده از بتامتازون مشاهده نشد (۹۱ و ۹۲).  
نتایج این مطالعه نشان داد که بتامتازون سبب افزایش نشانگرهای سرمی عفونت در خانمهای باردار شده ولی تغییرات مشاهده شده گذرا بوده و بعد از مدتی به سطوح پایه برمی گردد. لذا استفاده از بتامتازون در بیماران با فاکتورهای خطر عفونت بلامانع است.

### تقدیر و تشکر

بدینوسیله از کلیه همکاران بخش زایشگاه بیمارستان یحیی نژاد بابل تشکر می گردد.

پس از درمان کاهش یافته، که از نظر آماری معنی دار نبود. اختلاف تعداد لنفوسیت های قبل و پس از درمان نیز افزایش معنی داری نداشت. Denison کاهش تعداد لنفوسیت به میزان ۲۲٪ را پس از تزریق دگزامتازون عنوان نمود (۷). Kadanali نیز اظهار می دارد که پس از تزریق بتامتازون طی ۱۲ ساعت اول کاهش معنی داری در تعداد لنفوسیتها مشاهده شده است ( $p < 0.01$ ) (۸). Vaisbuch نیز کاهش معنی داری در تعداد لنفوسیت ها و مونوسیتها پس از تزریق بتامتازون را نشان داد (۹). در این مطالعه (اختلاف میانگین ESR، ۲ ساعت پس از تزریق با قبل از تزریق و میانگین اختلاف زمانهای پس از تزریق با قبل از تزریق بطور معنی داری بیشتر از قبل از تزریق بود، همچنین فراوانی CRP مثبت ۲ ساعت پس از تزریق بتامتازون بطور معنی داری بیشتر از CRP زمان قبل از تزریق و روز دوم پس از تزریق بوده است. در حالیکه در

Archive of SID

## Effect of Betamethasone on Acute Phase Reactant Serum Markers in Pregnant Women at Risk of Preterm Labor

M. Javadian Kootenae (MD)<sup>1</sup>, Z. Bouzari (MD)<sup>1\*</sup>, Z. Basirat (MD)<sup>2</sup>, A. Halakou (GP)<sup>3</sup>

1. Department of Gynecology & Obstetrics, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

2. Fatemeh Zahra Infertility & Reproductive Health Research Center, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

3. Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

Received: Apr 25<sup>th</sup> 2009, Revised: Jul 15<sup>th</sup> 2009, Accepted: Mar 10<sup>th</sup> 2010.

### ABSTRACT

**BACKGROUND AND OBJECTIVE:** Corticosteroids has been used for pregnant women for fetal lung maturation but there are many controversies about their effect and side effect, the aim of this study was to determine the effect of bethamethasone on the serum marker of infection in women at high risk for preterm delivery.

**METHODS:** This prospective study was performed on 50 pregnant women at risk for preterm labor between 28-34 weeks of gestation who were treated by betamethasone (12 mg every 12 hours for 2 doses) for enhancement of fetal lung maturation in Shahid Yahyanejad hospital in Babol. Blood test for WBC, ESR and CRP were drawn before Bethamethasone injection, 2 hours after injection and second and third days after injection. The data were compared.

**FINDINGS:** Mean gestational age was  $31.9 \pm 2.4$  weeks. The mean WBC ( $396 \pm 81$ ) ( $p=0.000$ ), neutrophil ( $473 \pm 109$ ) ( $p=0.000$ ) and ESR ( $1.8 \pm 0.6$ ) ( $p=0.008$ ) after treatment was significantly higher than before treatment. But mean of lymphocyte before and after treatment showed no significant difference. CRP value was increased significantly after treatment ( $p=0.009$ ).

**CONCLUSION:** The results of this study showed that antenatal betamethasone therapy causes a transient increase in maternal serum indicators of infection but returns to basic level soon.

**KEY WORDS:** *Betamethasone, Preterm labor, CPR, ESR, WBC.*

\*Corresponding Author;

Address: Ayatollah Roohani Hospital, Babol, Iran

Tel: +98 111 2238301-4

E-mail: z\_b412003@yahoo.com

## References

1. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Wenstrom LGKD. William's obstetrics, 22nd ed, New York, McGraw Hill 2005; pp: 768-9.
2. Gamsu HR, Mulinger BM, Donnai P, Dash CH. Antenatal administration of betamethasone to prevent respiratory distress syndrome in preterm infants: report of a UK– multicentre trial. *Br J Obstet Gynecol* 1989;96(4):401-10.
3. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 4th ed, Baltimore, Williams & Wilkins 1994; pp: 89-90.
4. Ballard PL, Ballard RA. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173(1):254-62.
5. Vermillions, Soper D, Newiman R. Neonatal sepsis and death after multiple courses of antenatal betamethasone therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(4):810-4.
6. Esplin MS, Fausett MB, Smith S, Oshiro BT, Porter TF, Branch DW, Varner MW. Multiple courses of antenatal steroids are associated with a delay in long term Psychomotor development in children with birth weights<1500 grams. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:S24.
7. Denison FC, Elliott C, Wallace EM. Dexamethasone induced leucocytosis in pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1997; 104(7):851-3.
8. Kadanali S, Ingec M, KücüKozkan T, B?rekli B, Kumtepe Y. Changes in leukocyte, granulocyte and lymphocyte counts following antenatal betamethasone administration to pregnant women. *Int J Gynecol Obstet* 1997;58(3):269-74.
9. Vaisbuch E, Levy R, Hagay Z. The effect of betamethasone administration to pregnant women on maternal serum indicators of infection. *J Perinatal Med* 2002;30(4):287-91.
10. Wallace EM, Ekkel K, Cotter T, Tipett C, Catalano J. Haematological effects of betamethasone treatment in late pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 1998;38(4):396-8.
11. Nowak M, Oszukouski P, Szpakowski M, Władzinsky J, Kaminsky T, Malinowski A. Intrauterine infection. The effect of intravenous dexamethasone the results of C- reactive protein, white blood cell count and erythrocyte sedimentation rate during the expectant management of premature rupture of membranes. *Ginekol Pol* 1998;69(8):623-7.
12. Nieweglouska N, Niewiadomska Kowalczy KM, Roszkowski P, Czajkowski K. Effect of betamethasone on blood cell count and creative protein in patient with threatened preterm delivery. *Med Weika Rozowoj* 2003;7(3 Suppl 1): 261-70.