

Antenatal Betametazon Tedavisine Bağlı Olarak Ortaya Çıkan Lökosit, Granülosit ve Lenfosit Değişiklikleri

Sedat KADANALI, Metin İNGEÇ, Demet KÖMEÇ, Tuncay KÜÇÜKÖZKAN, Mustafa KÜÇÜK
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, ERZURUM

ÖZET

ANTENATAL BETAMETAZON TEDAVİSİNE BAĞLI OLARAK ORTAYA ÇIKAN LÖKOSİT, GRANÜLOSİT VE LENFOSİT DEĞİŞİKLİKLERİ

Amaç: Erken doğum eylemlerinde (EDT) ve erken membran rüptürlerinde (PROM) lökositoz görülebilir. Ancak bu grup hastalara akciğer matüritesini artırmak için verilen betametazonun da lökositoya yol açabilir. Klinisyenin lökositozu infeksiyon lehine yorumlamaması ve infeksiyon olmadığında da betametazonun lökositler üzerine etkisini görmek için bu çalışma planlandı.

Yöntem: 12 saat arayla toplam 12 mg betametazonu 2 kez intramusküler olarak alan 52 hasta çalışma grubuna dahil edildi. Çalışmaya enfeksiyon belirtileri gösteren hastaları almadık. Hastaların 6'sında EMR, 46'sında preterm eylem mevcuttu. Betametazonun ilk dozundan önce lökosit, lenfosit ve granülositin bazal değerlerine bakıldı. Lökosit değerleri bazal değere dönene kadar 6 saatte bir kan değerleri tekrarlandı.

Bulgular: İlk enjeksiyondan 12 saat sonra ortalama total lökosit artışı bazal seviyeye göre % 31.5 ($p<0.01$) iken, granülosit artışı % 18.03 olarak belirlendi ($p<0.02$). Lenfosit sayısındaki değişiklik 12. saatte belirginleşerek % 49.03 azaldı ($p<0.01$). Lökosit, lenfosit ve granülosit değerleri 48. saatte bazal seviyeye döndü.

Sonuçlar: Antenatal betametazon tedavisi anne kanında geçici lökositoz, granülositoz ve lenfopeniye yol açar. Tedavinin başlangıcından sonra 48 saatten daha uzun süre devam eden lökositoz durumu betametazona bağlı olmayıp, klinik durumdaki bir değişiklik lehine yorumlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Betametazon, erken doğum, lökosit lenfosit.

SUMMARY

CHANGES IN LEUKOCYTE, GRANULOCYTE AND LYMPHOCYTE COUNT DUE TO ANTENATAL BETAMETHASONE ADMINISTRATION

Objective: Preterm labor and premature rupture of membranes are associated with a mild leukocytosis. However, we have observed a higher maternal leukocyte count after antenatal betamethasone therapy. We planned this study to evaluate the effects of antenatal betamethasone treatment on maternal leukocyte, granulocyte and lymphocyte count.

Study Design: 52 pregnant women with the diagnosis of preterm labor between 28 and 33 weeks of gestation age received 12 mg betamethasone at a 12 hours interval. After a baseline venous sampling, a serial leukocyte, granulocyte and lymphocyte counts were obtained every 6 hours until it returned to baseline value.

Results: Total leukocyte and granulocyte counts were increased as 31.5% and 18.03% within 24 and 12 hours after betamethasone injection, respectively ($p<0.01$). A significant reduction in lymphocyte count was observed within 12 hours (49.03%) ($p<0.01$). All changes in leukocyte, granulocyte and lymphocyte counts returned to baseline values within three days.

Conclusion: Antenatal betamethasone therapy is lead to increase in maternal leukocyte count and decrease lymphocyte count. This effect is transient and any leukocytosis persists more than three days is not due to betamethasone administration.

Key Words: Bethamethasone, preterm labor, leukocyte, lymphocyte.

Liggins ve Howie ilk defa 1972'de maternal verilen kortikosteroidlerin fetusun akciğer matüritesini artırdığını gösterdiler (1). Bunu takiben erken doğum tehdidinde (EDT) anneye verilen betametazon veya deksametazonun etkileriyle ilgili birçok yayın

çıkmağa başlamıştır. Crowley ve arkadaşları 1990 yılında topladıkları 12 klinik çalışmanın meta-analitik incelemesinde respiratuvar distres sendromu (RDS) riskinin antenatal kortikosteroidlerle belirgin olarak azaldığını bildirmişlerdir (2). Ayrıca kortikosteroidlerin intraventriküler hemoraji, nekrotizan enterokolit ve neonatal ölüm hızını azalttığını da belirlemişlerdir. Araştırmalarda kortikostereoidlerin anneye ve fetusa



Grafik 1. Betametazonun lenfosit üzerine etkisi.

herhangi bir yan etkisine rastlamamışlardır. Ancak antenatal betametazon verilmesinin maternal lökosit, nötrofil ve lenfosit sayılarına olan etkileri üzerine literatürde çalışmalar belirgin bir netliğe ulaşmamıştır. Bu çalışmanın amacı EDT hastalarına fetus akciğer maturitesini artırmak için verilen kortikosteroid tedavisinin maternal lökosit, nötrofil ve lenfosit sayımlarına olan etkilerini incelemek ve ortaya çıkan değişikliklerin maternal infeksiyon tanısındaki önemini belirlemektir.

MATERYAL VE METOD

EDT tanısıyla kliniğimize yatırılan 28-33 haftalık gebeler çalışma popülasyonumuzu oluşturdu. Bütün hastaların ultrasonografisi yapılarak gestasyonel yaş, plasenta lokalizasyonu ve fetal pozisyon belirlendi. Membran rüptürü steril spekulum muayenesinde göllenme ile belirlenerek Fern ve Nitrazin testi ile doğrulandı. Steril spekulum muayenesi esnasında serviks ve vaginadan kültürler alındı. Klinik olarak koryoamniyonit tanısı (açıklanamayan maternal ateş, uterus hassasiyeti, akut faz reaktanlarının varlığı) konulan hastalar çalışma grubuna alınmadılar. Hastaneye başvurduktan sonra 5 gün içinde doğum yapan hastalar çalışma grubundan çıkarıldılar. Herhangi yapılan bir medikasyonun sonuçları etkileyebileceği düşüncesiyle-

le yalnızca hidrasyon ile doğum ağırları duran hastalar çalışma grubuna alındılar. Bütün hastalara total 12 mg betametazon ikiye bölünerek 12 saat arayla intramuskular olarak verildi. Belirtilen kriterlere uyan toplam 52 hasta üzerinde çalışıldı, bunların altısında erken membran rüptürü (EMR) vardı.

Hastalardan betametazonun ilk dozundan önce bazal seviye olarak ve daha sonra 6 saatte bir olmak üzere 6,12,18,24,30,36,42,48. saatlerde 3- ve 4. günlerde venöz kan alındı. Alınan kan örnekleri hemositometrede sayıldı. Lökosit, nötrofil ve lenfosit sayımları normale dönene kadar günlük kan örneği alındı.

Veriler bilgisayara girilerek, betametazonun maternal lökosit, nötrofil ve lenfosit sayısına olan etkileri varyans analizi ve Dunnett's multipl karşılaştırma testi ile istatistiki olarak değerlendirildi.

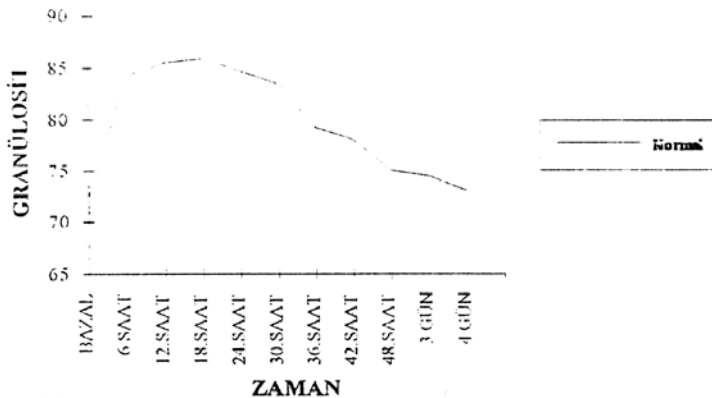
BULGULAR

EDT'li hastalardan alınan kan örneklerinde total lökosit nötrofil ve lenfosit sayımları zamanla değiştiler. Total lökosit ve nötrofil sayısı artarken, lenfosit sayısında azalma izlendi. Betametazonun maternal lenfosit sayısına olan supresif etkisi 12. saatte belirginleşti ve bu etki 4 gün sürdü. Lenfosit sayısında % 50'ye varan bir azalma (% 21.19 ± 10.16 'dan % 10.39 ± 5.27 'ye) görüldü ($P < 0.01$). Lenfosit sayısındaki bu düşüşün kumulatif olmadığı göze çarpmaktadır, zira tekrarlanan betametazon dozundan sonra ilave bir azalma olmamıştır (Grafik 1).

Total lökosit sayısındaki lenfosit subpopulasyondaki bu azalma kısmen nötrofil artışı ile kompanse edilmektedir. Nötrofil sayısı % 72.43 ± 11.34 'den % 85.89 ± 6.67 'ye çıkarak bazal ile karşılaştırıldığında % 18.03'lük bir artış görülmektedir ($P < 0.02$), bu artışta yine 12. saatte belirgindir (Grafik 2).

Total lökosit sayısındaki artış 12. saatte % 14.2 iken (11425 ± 3875 'den 13104 ± 3936 'ya), 24. saatte % 31.5'e (15029 ± 3704) çıkmaktadır ($P < 0.01$) (Grafik 3). Total lökosit, nötrofil ve lenfosit sayımlarında ortaya çıkan tüm bu değişiklikler geçici olup tedavinin 4. günü hepsi tekrar bazal seviyeye dönmektedirler.

Betametazon'un Granülosit üzerindeki etkisi



Grafik 2. Betametazonun granülosit üzerindeki etkisi.

TARTIŞMA

Yapılan çalışmalarda erken doğum tehdidi (EDT) gebeye betametazon verilmesinin neonatal respiratuar distres sendromu insidansını azalttığı gösterilmiştir (3,4,5). Buna rağmen doğum hekimlerinin ancak % 50'ye yakın bir kısmının betametazonu kullandığı bildirilmektedir (3,6). Betametazonun yaygın olarak kullanılmamasının sebepleri şöyle sıralanabilir: 1) Etkisinin yalnızca etkili tokoliz ile ortaya çıktığı dolayısıyla hangi hastanın tokolize cevap verip veremeyeceği bilinmesi, 2) İrk, gestasyonel yaş ve kişiler arası tedaviye cevabın farklı oluşu, 3) Steroidle-



Grafik 3. Betametazonun lokosit üzerine etkisi.

rin yan etkileri, özellikle maternal immün sistemi bas-kılaması sonucu maternal ve neonatal enfeksiyon oran-nına rtması sayılabilir.

Kortikosteroidler kanda bulunan lökositleri etkile-yebilirler. Glikokortikoid verilmesi PNL sayısında bir artışa yol açar. Bu etki kemik iliğinden dolaşıma ge-çen PNL oranının artması ve dolaşımdan alınan PNL'nin azalması ile olabilir. Buna tersi olarak lenfo-sit, eozinofil, monosit ve bazofil sayısında azalma gözlenir. Tek bir doz kortizol dolaşan lenfositlerde % 70, monositlerde % 90 oranında bir azalmaya yol açar. Bu etki ilk 4-6 saatte ortaya çıkar ve 24 saat ka-dar sürer. Lenfosit, monosit ve eozinofil sayısındaki azalma bunların parçalanmasından çok dağılmasının yeniden düzenlenmesiyle olduğu düşünülmektedir (7).

Gebelik süresince maternal immün cevap belirgin ölçüde değişir. Antikorla düzenlenen immünite bo-zulmazken hücrel immünite muhtemelen T hücre alt gruplarındaki düzenlemeye bağlı olarak değişir (8). Ancak normal şartlar altında gebeliğin immün sis-temi bozmadığı kabul edilmektedir (9). Her ne kadar geleneksel olarak steroidler immün supressif tedavi için kullanılırlarsa da hayvan modelleriyle karşılaştırıl-dığında insan immün sistemi rölatif olarak bu etkiye daha rezistandır (10). İmmün supressif etkinin süresi ve mekanizması tam olarak anlaşılmamış olup de-ğişik doz uygulamalarının bu yöndeki etkileri tam ola-rak bilinmemektedir. Muhtemelen lenfosit dolaşımı intrinsek fonksiyonları ve çözünür mediatörlerin etki-leri bu mekanizmayla ilgilidir ve bu etkinin tek bir dozdan 4-6 saat sonra başladığı, 24 saat kadar sürdü-ğü bilinmektedir (11). EMR'li hastalarda kortikostero-idlerin kullanımı immünosüpressif etkilerinden dolayı tartışmalıdır. Kortikosteroid kullanımından sonra EMR'li hastalarda enfeksiyon riskinin arttığı veya en-feksiyon bulgularının maskelenerek tanıda gecikmeler olduğu iddia edilmektedir. Kortikosteroid kullananlar ile plasebo alan kontrol grubunun karşılaştırıldığı 10 kontrollü çalışmada fetal ve neonatal enfeksiyon insidansı incelenmiş ve perinatal enfeksiyonda bir artış gösterilememiştir (2). Diğer bir çalışmada be-tametazon verilen EMR'li hastalar ampisilin alan ve al-mayan olarak gruplandırılmış ve her 2 grup arasında enfeksiyon açısından bir fark bulunamamıştır (12).

Kortikosteroidlerin fagositozu, bakterisid aktivite-yi, makrofajların immün komplekslere bağlanmasını bozduğu bilinmektedir. Lenfositlerin dağılımını de-ğiştirdiği ve dolaşan B ve T hücrelerinde azalmaya yol açtığı bildirilmiştir (13). Johnson ve ark. betametazon verilen gebe rhesus maymunlarında fetal timus ağırlı-ğının azaldığını gözlemişlerdir (13). Fakat Cederquist ve ark. intrauterin betametazon veya dexametazona maruz kalan bebeklerin yeterli miktarda immünglo-bülin üretebildiklerini belirlemişlerdir (14). Taeusch ve ark. ise dexametazonun anne ve yenidoğanda en-feksiyon riskini artırdığını iddia etmişlerdir (15).

Antenatal kortikostreoid kullanımı annede enfeksi-yon tanısını güçleştirebileceği düşünülmektedir. Bi-zim çalışmamızda koryoamnionitis olmadığı durum-larda betametazon verilmesine bağlı maternal lökosi-toz izlenmiştir. Betametazonun bu etkisi bilinmedi-ğinde EDT'li betametazon almış bir gebede lökositöz yanlılıkla enfeksiyon lehine yorumlanabilir ve bu da yanlılıkla doğum kararının alınmasına yol açabilir. Literatüre baktığımızda betametazon tedavisinin bu yönünün pek incelenmediğini görmekteyiz. Yine ça-lışmamızın önemli bir noktası da betametazona bağlı lökositözün 3 gün kadar sürmesidir. Dolayısıyla 3 günden fazla süren lökositöz durumlarının betameta-zona verilmesine bağlanmaması ve klinik durumda bir değişimle ilgili olabileceğinin düşünülmesi ge-rektiği inancındayız.

İnvitro olarak maternal lökositler üzerinde yapılan çalışmalarda kortikosteroid tedavisinin immünosü-pressif etkilerinin anneye herhangi bir zarar vermeye-ceği belirlenmiştir (11). Cunningham ve Evans invitro çalışmalarında betametazon alan ve almayan hastalar-dan elde edilen mononükleer hücre örneklerinin in-vitro bakterisid etkilerinin normal olduğu ve fagositik aktivitelerinin arttığını göstermişlerdir (3).

Sonuçta çalışmamızda 28 ila 33- gebelik haftaları arasında betametazon verilen gebelerde total lokosit ve nötrofil sayısında artış ve lenfosit sayısında ise azalma olduğunu gösterdik. Klinisyen betametazon alan bir gebede enfeksiyon tanısını koymadan önce ilacın bu özelliğini de gözönünde bulundurması ge-rektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Liggins GC, Howie MB. A controlled trial of antepartum glucocor-ticoid treatment for prevention of respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972; 50: 515-22.
2. Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: A meta-analysis of tlic randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:322-35.
3. Cunningham Ds, Edward E. The effects of betamethasone on ma-ternal cellular resistance to infection. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:610-5.
4. Avery ME, Aylward G, Creasy R, Little b, Stripp B. Update on pre-natal steroid for prevention of respiratory distress. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:2-5.
5. Crowley P, Chalmers I, Kcirse MJNC. The effects of corticosteroid administration before preterm delivery: an overview of the evidence from controlled trials. *Br J Obstet Gynecol* 1990;97:11-25.
6. Keirse MJNC. Obstetrical attitudes to glucocorticoid treatment for lung maturation: time for a change? *Eur J Obstet Gynecol Rcp*

- Biol 1984;17:247-55.
7. Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. 1985:1471.
 8. Hirahara F, Gorgi I, Kusaba T, Sumiyashi Y, Minaguchi H, Nakauhi H. The role of peripheral blood T and B lymphocytes in mitogen responses during human pregnancy. J Clin Lab Immunol 1988;16:191-5.
 9. Paria CS, Stites DP, Bronson RA. Reproductive immunology. In: Stites DP, Stobo JD, Wells JV, eds. Basic and clinical immunology-Norwalk, Connecticut, Appletonand Langc, 1987:619-33.
 10. Claman HN, Moorhcad JW, Bcnncr WH. Corticosteroids and lymphoid cells in vitro. I. Hydrocortisone lyssi of human, guinea pig and mouse thymus cells. J Lab Clin Med 1971;78:499-507.
 11. Fauci AS, Dale DC, Balow JE. Glucocorticosteroid therapy: mechanisms of action and clinical considerations. Ann Intern Med 1976;84:304-15.
 12. Fauci AS Dale DC. The effect of hydrocortisone on the kinetics of normal human lymphocytes. Blood 1975;46:235.
 13. Cederquist LI, Ylikorkala O, Ekclund L, Tuimala R, Litwm SD: Fetal immunoglobulin production following prenatal glucocorticoid treatment. Obstet Gynecol 1978;52:539.
 15. Taeusch Hw, Frigolctto F, Kitzmiller J, Avery Me, Hehrc A, Fromm B, Lawson E, Neff RK: Risk of respiratory distress syndrome after prenatal dexamethasone treatment. Pediatrics 1979;63:64.