

## بررسی میزان سرکوب آدرنال توسط بتامتازون در خانم‌های با ریسک زایمان زودرس

دکتر لاله اسلامیان (استادیار)\*، دکتر شهین یاراحمدی (دکترای تخصصی غدد و متابولیسم)، دکتر ملیحه آدینه (دستیار)\*  
\* گروه زنان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان شریعتی

### چکیده

**مقدمه:** تجویز بتامتازون به خانم‌های باریک زایمان زودرس در سرکوب آدرنال نقش دارد.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه به شیوه مداخله‌ای (Interventional study) روی ۲۵ زن باردار در معرض زایمان زودرس انجام شده است. در دو هفته متوالی دو کورس بتامتازون هر بار دوازده میلی گرم بتامتازون عضلانی و تکرار آن بیست و چهار ساعت بعد تزریق گردید. یک هفته بعد از هر تزریق، تست ACTH انجام شد که تست اول بین سن حاملگی ۳۱-۳۰ هفته و بعدی یک هفته بعد تکرار شد. سطح کورتیزول پایه قبل از تزریق دوز اول بتامتازون و سپس هفته آینده قبل و ۳۰ دقیقه بعد از انجام هر تست ACTH، اندازه گیری گردید.

**نتایج:** همه خانم‌های شرکت کننده باردار، کورتیزول پایه نرمال داشتند. سطح کورتیزول با هر تزریق بتامتازون از  $24/32 \pm 0/77 \mu\text{g/dl}$  به  $7/33 \pm 1/33 \mu\text{gr/dl}$  (یک هفته بعد از کورس دوم بتامتازون) رسید ( $p < 0.0001$ ) میانگین کورتیزول بعد از تست ACTH همچنین از  $23/93 \pm 1/44 \mu\text{g/dl}$  به  $19/53 \pm 2/69 \mu\text{g/dl}$  کاهش یافت ( $P < 0.007$ ) (یک هفته بعد از کورس دوم بتامتازون) ۳ خانم حامله یک هفته بعد از اولین کورس دچار ساپرس آدرنال شدند و ۱۵ مورد بعد از کورس دوم سرکوب آدرنال را تجربه کردند. کورتیزول کمتر از  $6 \mu\text{g/dl}$  هیچگونه علامتی دال برحمله آدیسون در قبل از بارداری یا حوالی زایمان رخ نداد.

**بحث و نتیجه‌گیری:** تجویز بتامتازون قبل از زایمان به خانم‌هایی که در معرض زایمان زودرس هستند سرکوب قابل اندازه‌گیری آدرنال ایجاد می‌کند و تعداد خانم‌هایی که آدرنال آنها سرکوب شده است با تکرار بتامتازون هفتگی افزایش می‌یابد.

### مقدمه

استفاده از گلوکوکورتیکوئیدها در حین حاملگی در خانمی باریک زایمان قبل از موعد، از بروز دیسترس تنفسی انترکولیت نکرروزان، خونریزی داخل مغزی، مرگ و میر پره ناتال می‌کاهد (۱). دارونی که برای این منظور استفاده می‌شود بتا متازون بوده که یک گلوکوکورتیکوئید طولانی اثر با قدرتی سه برابر هیدروکورتیزون می‌باشد (۲). چون حداکثر قدرت این دارو ۷-۲ روز بعد از تزریق عضلانی آن می‌باشد

استفاده هفتگی آن را پیشنهاد می‌کنند ولی دیده شده که درمان مادر با دوزهای مکرر، با آثار نامطلوب جنینی نوزادی و آثار طولانی مدت همراه است (۱). از جمله تکامل غیر طبیعی سایکوموتور (۴، ۱)، سپسیس زود هنگام نوزادان، کوریو آمینونیت و مرگ نوزادان (۳)، کاهش اندازه دور سر (۴ و ۱) کاهش قد و وزن هنگام تولد وابسته به دز (۴). یکی از اثرات کورتیکو استروئیدها در مادر اثر بتامتازون بر سرکوب محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال مادر بوده (۵) و دیده شده که استفاده هفتگی (حداقل طی ۲ هفته) اثر قوی بر محور فوق

## یافته ها

از میان ۲۵ مادر باردار متوسط سن مادر باردار  $26/7 \pm 0/4$  سال و اکثریت (۷۱٪) با وزن بالاتر از حد نرمال ( $BMI > 22$ ) که در سن متوسط حاملگی  $4d \pm 1w$  و ۲۹ هفته قرار داشتند. ریسک فاکتور های زایمان زودرس به ترتیب: سابقه زایمان زودرس (۱۸ مورد) کوتاه شدن طول سرویکس بدون سابقه زایمان زودرس (۴ مورد) و جفت سرراهی (۳ مورد). سطح کورتیزول پایه در همه در حد نرمال و یا هر تزریق بتا متازون به ترتیب از  $0/77 \mu g/dl \pm 24/32$  به  $1/09 \mu g/dl \pm 11/03$  در هفته اول و  $1/73 \mu g/dl \pm 7/33$  در هفته دوم رسیده که کاهش سطح کورتیزول در این سه زمان اختلاف معنی داری داشتند ( $P < 0.0001$ ). و سطح کورتیزول بعد از تست تحریکی از  $1/44 \mu g/dl \pm 23/93$  در هفته اول بعد از کورس اول بتامتازون به  $2/69 \pm 19/53$  در هفته دوم رسید که اختلاف معنی دار بوده است ( $P < .007$ ) سطح کورتیزول سرم یک هفته بعد از تجویز بتامتازون در ۳ خانم غیر طبیعی (زیر  $6 \mu g/dl$ ) و بعد از کورس دوم بتامتازون در ۱۵ خانم غیر طبیعی بوده است و تعداد ۵ خانم پاسخ غیر طبیعی به اولین تست ACTH (۱ هفته بعد از تجویز بتامتازون داشتند) (کورتیزول بعد از تست کمتر از  $20 \mu g/dl$ ) و بعد از کورس دوم ۱۶ خانم پاسخ غیر طبیعی به تست ACTH داشتند. میزان قند ناشتا از  $10/71 \text{ mg/dl} \pm 80/04$  به  $17/01 \pm 80/54$  رسید ( $P < 0.05$ ). از  $2/32 \text{ Kg/m}^2 \pm 26/37$  به  $2/62 \text{ Kg/m}^2 \pm 26/89$  رسید ( $P < 0.0001$ ). فشار خون سیستولی از  $20/81 \text{ mmHg} \pm 102/95$  به  $22/19 \pm 106/66$  رسید ( $P < 0.658$ ). و فشار [ خون دیاستولی از  $12/32 \text{ mmHg} \pm 61/73$  به  $99 \text{ mmHg}$  رسید ( $P < 0.454$ ). نوزادان ۶ مورد وزن زیر  $2500 \text{ gr}$  (LBW) و ۱۸ مورد وزن نرمال داشتند ۱۰ مورد زایمان ترم و ۱۴ مورد زایمان قبل از ۳۷ هفته یا پره ترم داشتیم آپگار نوزادان در حد مطلوب به غیر از ۲ نوزاد که با آپگار ۶ متولد شدند و بعد از عملیات احیا آپگار، مناسب داشتند. مرگ و میر نوزادی نداشتیم (جدول ۱ و ۲).

داشته (۶) جنبه دیگر در ارتباط با استفاده از چند نوبته شامل احتمال سرکوب آدرنال جنین و محدود شدن رشد می باشد (۱)، (۸) از آنجا که میزان زایمان زودرس به علل مختلف از جمله روش های کمک باروری (ART) و فراهم شدن امکانات نگهداری نوزادان با سن پائین تر روزبه روز افزایش می یابد عملاً تمایل به استفاده از بتا متازون جهت بلوغ زودتر ریه ها و سایر فواید آن نیز افزایش یافته است لذا این تحقیق به منظور بررسی میزان پیشرفت نارسایی آدرنال در افرادی که قبلاً سابقه ای از بیماری آدرنال نداشته اند انجام شده که فقط دو دوره استفاده از بتا متازون توانسته است سرکوب قابل اندازه گیری آدرنال ایجاد کند.

## مواد و روشها

در این مطالعه که به شیوه مداخله ای "Interventional study" انجام شده است ۲۵ زن باردار در هفته های ۳۰ تا ۳۱ که در خطر زایمان قبل از موعد بودند (داشتن سابقه زایمان خودبخود قبل از ۳۷ هفته، باز شدن یا کوتاه شدن سرویکس بدون زایمان قبل از موعد، سرویکس نارسا، جفت سرراهی) و جهت مراقبت های دوره بارداری در سال ۸۱-۱۳۸۰ به مرکز آموزشی درمانی بیمارستان دکتر شریعتی مراجعه کرده یا در بخش بستری شده بودند مورد بررسی قرار گرفتند به این ترتیب که در اولین مراجعه و هفته بعد ابتدا قند خون، فشار خون وزن و سطح کورتیزول پایه سرم چک شده و بتا متازون عضلانی (تزریق اولیه  $12 \text{ mg}$  و پس تکرار آن ۲۴ ساعت بعد) تجویز می شد. اولین تست ACTH یک هفته بعد از تزریق بتا متازون و تست بعدی هفته آینده انجام شده است و سطح کورتیزول سرم قبل (سطح پایه) و ۳۰ دقیقه بعد از تجویز ACTH چک شده است. نتایج براساس میانگین  $\pm$  انحراف معیار ( $\text{mean} \pm \text{SD}$ ) بیان شده و داده ها توسط آزمون Repeated measure و کای دو بررسی شد. اختلاف معنی دار آماری براساس ( $P \text{ value} < 0.05$ ) تعریف شد.

جدول شماره ۱- توزیع خصوصیات مادری و نوزادی شرکت کننده در مطالعه (بیمارستان شریعتی سال ۸۱-۱۳۸۰)

متغیر	Mean $\pm$ SD	Range
سن مادر	۲۶/۷ $\pm$ ۵/۴	۲۱-۳۲
تعداد حاملگی	۱/۸ $\pm$ ۱/۱	۱-۵
تعداد زایمان	۰/۶ $\pm$ ۱	۰-۴
سن حاملگی	۲۹ W و ۱ d $\pm$ ۴ W	۲۹ W و ۱ d - ۳۱ W و ۲ d
طول سرویکس (۳۰W)	۳۰/۶ Mm	۲۵-۴۱ mm
سن حاملگی موقع تولد	۳۵ W ۱ D	۳۲ W و ۱ d - ۳۷ W و ۱ d
وزن موقع تولد (گرم)	۲۵۰۰ $\pm$ ۱۲/۸۶	۲۲۰۰-۳۱۰۰
آپگار موقع تولد	۷ $\pm$ ۱	۶-۹
نحوه زایمان	تعداد	درصد
طبیعی	۸	٪۳۲
سزارین	۱۶	٪۶۴
ترم	۱۰	٪۴۰
زودرس	۱۴	٪۵۶

جدول ۲- مقایسه خصوصیات بالینی و سطح کورتیزول پایه و بعد از تجویز بتامتازون در دو هفته متوالی (براساس آزمون Repeated measure)

بیمارستان شریعتی ۸۱-۱۳۸۰

متغیر	پایه	بعد از کورس اول بتامتازون	بعد از کورس دوم بتامتازون	P.value
کورتیزول سرم ( $\mu\text{mg/dl}$ )	۲۴/۳۲ $\pm$ ۰/۷۷	۱۱/۰۳ $\pm$ ۱/۰۹	۷/۳۳ $\pm$ ۱/۷۳	*P < 0.001
کورتیزول سرم بعد از تست ( $\mu\text{mg/dl}$ )	۲۴/۳۲ $\pm$ ۰/۷۷	۲۳/۹۳ $\pm$ ۱/۴۴	۱۹/۵۳ $\pm$ ۲/۶۹	*P < 0.007
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	۲۶/۳۷ $\pm$ ۲/۳۳	۲۶/۶۶ $\pm$ ۲/۳۲	۲۶/۸۹ $\pm$ ۲/۲۶	*P < 0.001
FBS (mg/dl)	۸۰/۰۴ $\pm$ ۱۰/۷۱	۸۴/۵۰ $\pm$ ۸/۹۲	۸۵/۵۴ $\pm$ ۱۷/۰۱	*P < 0.05
فشار خون سیستولی (mmHg)	۱۰۲/۹۵ $\pm$ ۲۰/۸۱	۱۰۷/۰۸ $\pm$ ۸/۰۶	۱۰۶/۶۶ $\pm$ ۲۲/۱۹	P < 0.658
فشار خون دیاستولی (mmHg)	۶۱/۷۳ $\pm$ ۱۲/۳۲	۶۴/۷۸ $\pm$ ۸/۴۵	۶۳/۹۱ $\pm$ ۴/۹۹	P < 0.454

\* P &lt; 0.05

دوزهای تکراری تجویز کورتیکواستروئیدها در دوره قبل از زایمان فقط باید در بیماران مشارکت کننده در کارآزمایی‌های بالینی استفاده شود تا زمانی که اطلاعات حاصل نسبت مطلوب « نفع به خطر » را به اثبات برسانند (۱). Mck enna و همکاران (۲۰۰۱) سرکوب محور هیپوتالاموس-هیپوفیز آدرنال مادر پس از دریافت بیش از دو دز کورتون را نشان دادند (۶). مطالعه مشابه توسط Dorr (۲۰۰۱) بر روی ۱۰ زن حامله که در معرض زایمان قبل از موعد بودند انجام شد روش مطالعه همانند روش مطالعه ما بوده یعنی بعد از ۲ کورس کورتون و تزریق ACTH سطح کورتیزول سرم چک شد که در بین ۱۰

## بحث

کمیته طب زایمان کالج آمریکا (۱۹۹۸) نگرانیهایی را در مورد آثار نامطلوب جنینی و نیز آثار احتمالی بر وضعیت ایمنی مادر در موارد استفاده از دزهای هفتگی مکرر استروئیدها ابراز کرده است به صورتی که دوزهای تکراری فقط در صورت نیاز تجویز شوند یعنی، « رهایی بخش، Rescue » هنگامی تجویز شود که مجدداً خطر زایمان زودرس وجود دارد. (۷) در اگوست ۲۰۰۰ یک موافقت انجام شده و اعلام گردید که

قرار دهد. مطالعه حاضر پیشنهاد می‌کند که پزشکان نسبت به علائم سرکوب آدرنال برای خانم‌هایی که دوزهای مکرر کورتون دریافت می‌کنند آگاهی لازمه را داشته باشد و تا زمانی که اطلاعات حاصل نسبت مطلوب « نفع به خطر » ثابت نشده است از مصرف دوزهای تکراری پرهیز کنند.

#### پیشنهادات:

- ۱- علیرغم وجود مزایای اثبات شده کورتون در جلوگیری از سندرم دیسترس تنفسی و خونریزی داخل مغزی، حین مصرف کورتون مخصوصاً مصرف چند نوبته آن به خطرات احتمالی و ثابت نشده کورتون توجه داشته باشیم.
- ۲- تا وقتی علائم زایمان زودرس که نشان دهنده قریب‌الوقوع بودن زایمان است مشخص نشده است از تجویز دوزهای تکراری پرهیز کنیم.

خانم باردار ۴ نفر یک هفته بعد از تزریق اولین بتامتازون پاسخ غیر نرمال داشتند و ۷ نفر بعد از دومین تزریق پاسخ غیر طبیعی داشتند متوسط کورتیزول در خانم‌هایی که بتامتازون گرفته بودند  $1/4 \pm 36/3 \mu\text{g/dl}$  بود در مقایسه با  $16 \mu\text{g/dl} \pm$  در خانم‌هایی که استروئید دریافت نکردند. در مطالعه ما نیز نتایج مشابه بدست آمده بطوریکه کاهش سطح کورتیزول به طور معنی دار و قابل اندازه گیری کاهش یافته است ولی تغییرات قابل توجه در BMI، قند خون ناشتا و فشار خون سیستولی و دیاستولی ایجاد نشده ولی مختصری افزایش در BMI مادران باردار مشاهده شده که از لحاظ بالینی قابل توجه نبوده است. این مطالعه از این بابت اهمیت دارد که پیشرفت نارسائی آدرنال در افرادی که قبلاً نرمال بوده و سابقه نارسائی آدرنال نداشته‌اند بعد از ۲ دز استفاده از بتامتازون نارسائی آدرنال نشان داده شد و دیده شد که استفاده مکرر می‌تواند به طور معنی دار و قابل اندازه گیری محور فوق را تحت تاثیر

## منابع

1. Cunnigham-C; Mac Donald-F; et al. Test book of williams obstetrics; Appleton lange, USA, philadelphia; 21 Edition, 2001: 682-728.
2. Yeh T; Lin. Y; et al. Early dexamethason therapy in preterm infant : A follow up study pediatrics 1998; 101: 87-9.
3. Ghidini A; Minor VK. Repeated Courses of steroids in preterm membrane rupture do not increase the risk of histologic chorioaminonitis: Am J Obstet Gynecol 1997; 14 : 309-13.
4. Alen leuiton; et al. Antenatal Corticosteroids and cranial ultrasonographic abnormality: Am. J. obstet Gynecol 1999; 181 : 7-17.
5. Mckenna DS; Wittber GM; et al. The effects of repeated doses of antenatal corticosteroids on maternal adrenal function [ absteract]. Am J Obster Gynecol 1999; 180: 15.
6. Kenneth J. Helal. M; et al: Adrenal suppression induced by betamethasone in women at risk for premature delivery. Am J Obstet Gynecol 2000; 96: 287-90.
7. Door , Helal, Gordon; et al. Adrenal suppression luded by Betamethasone in women at Risk for premature Delivery Am J Obstet Gynecol 2000; 287-290.
8. Ballard PL. Scientific basis and therapeutic reginuns for use of antenatal glucocorticoids. Am J obstet Gynecol 1995; 173 : 254-62.