

FETAL DİSTRES'İN KORDON KANI KORTİZOL VE PROLAKTİN SEVİYELERİNE ETKİSİ

İbrahim POLAT, Kemal GÜNGÖRDÜK, Zehra AYDIN YILMAZ, Hamit Zafer GÜVEN, H.Cemal ARK

İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

ÖZET

Amaç: Fetal distresin varlığı ve doğum şekline göre; yenidoğan kordon kanında kortizol ve prolaktin düzeylerinin karşılaştırılması.
Materyal Metod: Çalışmaya, 33-42. gebelik haftaları arasında olan, doğum eylemi başlayan ve doğum yaptırılan 200 olgu alındı. Doğum eylemi başlamamış, uterin skarlı olan, ultrasonografi bulgularına göre doğum ağırlığı 4000 gr'ın üzerinde veya makat geliş olan primipar hastalara doğum eylemi başlamadan gebeliklerinin 39'uncu haftasında sezaryen ile doğum yaptırıldı ve elektif sezaryen grubunda değerlendirildi. Bu durumda olup doğum eylemi başladıktan sonra sezaryen uygulanan gebeler ise çalışma dışı bırakıldı. Belirtilen şartları taşımayan tüm olgular normal vajinal doğum için takibe alındı. Eylem sırasında fetal monitörizasyonda fetal distres belirtileri olan gebeler sezaryen ile doğurtuldu ve acil sezaryen grubunda değerlendirildi. Uzamış ikinci evre ve çıkımda bradikardi gelişen gebelere vakum ekstraksiyonu uygulandı ve yardımla doğum grubuna alındı.
Bulgular: Çalışmaya alınan, 122 (%61) olgu normal vajinal doğum ile, 48 (%24) olgu elektif sezaryen ile, 20(%10) olgu acil sezaryen ile ve 10 olgu vakum ekstraksiyonu (%5) ile doğum yaptı. Ortalama kortizol seviyeleri; elektif sezaryen grubunda 101.61 µcg/dl, normal spontan doğumda 264.22 µcg/dl, acil sezaryen grubunda 321.86 µcg/dl, vakum ekstraksiyonu grubunda ise 488 µcg/dl olarak bulundu. ($p= 0.0001$). Fetal distres paterni olan grupta ortalama kortizol ve prolaktin seviyeleri sırası ile 436.71 ± 348.02 µcg/dl ve 438.729 ± 169.782 ng/ml olarak, fetal distres paterni olmayan grupta ise 234.83 ± 181.2 µcg/dl ve 486.410 ± 209.016 ng/ml olarak bulundu ($p= 0.208$).
Sonuç: Fetal kortizol sekresyonu fetal distres ile artmakta iken fetal prolaktin seviyelerinde değişiklik olmamaktadır.

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği DERGİSİ, 2007; Cilt: 4 Sayı: 3 Sayfa: 163- 7

Anahtar kelimeler: fetal distres, kortizol, prolaktin

SUMMARY

The Effect of Fetal Distress on Cortisol and Prolactin Levels of Cord Blood

Objective: To compare the fetal cord blood cortisol and prolactin levels of the newborns with respect to their route of delivery and presence of fetal distress patterns.

Material and Method: 200 cases with 33-42. weeks gestation were grouped into four as elective cesarian, emergent cesarean, normal vaginal delivery, and assisted delivery. Primiparas with the expected fetal weight more than 4000 gr., primiparas with breech presentation, and patients with uterine scars were evaluated in the elective cesarian group. Pregnancies described above and delivered by cesarian section after labor has started were not included. The rest of the cases who did not fit into these properties were followed to deliver vaginally. The cases that showed fetal distress on electronic monitoring along labor underwent cesarian and were included in emergent cesarian group. Prolonged second stage and bradycardia during second stage cases were applied vacuum extraction and were included in the group assisted deliveries.

Results: 122 of the cases (61%) delivered vaginally, 48 (24%) with elective cesarian , 20 (10%) with emergent cesarian, 10 (5%)

Yazışma Adresi: Dr. Kemal GÜNGÖRDÜK. Kartaltepe Mah. Gülbeşeker Sok. No: 24/4 Bakırköy, İstanbul, Türkiye
Tel.: (0505) 492 17 66

e-mail: kemaļgungorduk@mynet.com / maidenkemal@yahoo.com

Alındığı tarih: 30.05.2007, revizyon sonrası alınma: 13.07.2007, kabul tarihi: 21.07.2007

with vacuum extraction. Mean cortisol levels were 101,61 mcg/dl in elective cesarian group, 264,22 mcg/dl in normal spontaneous deliveries, 321,86 mcg/dl in emergent cesarian, and 488 mcg/dl in vacuum extraction($p=0,0001$). The mean cortisole and prolactin levels were 436,71+/-348,02 mcg/dl and 438,729+/-169,787ng/ml in the fetal distress group, and 284,83+/-181,2 mcg/dl and 486,410+/-219,016 ng/ml in the normal group respectively ($p= 0.208$).

Conclusion: Fetal cortisol secretion increases with fetal distress while fetal prolactin levels remain unchanged.

Journal of Turkish Obstetric and Gynecology Society, 2007; Vol: 4 Issue: 3 Pages: 163- 7

Key words: cortisol, fetal distress, prolactin.

GİRİŞ

Fetal yaşam boyunca karşılaşılan en önemli stres, değişik derecelerde hipoksiye neden olan doğumdur. Fetus, bu olaya anneden bağımsız olarak β -endorfin, kortizol ve noradrenalin salgılayarak yanıt verir^(1,2).

İnvitro çalışmalar 8 haftalık fetusun kortizol sentezi yapabildiğini göstermiştir. Fetal serum kortizol düzeylerinin gestasyonel yaş ilişkisi ile ilgili yapılan bir çalışmada, cinsiyet ve doğum şekli ile ilgili olmaksızın gestasyonun 20. haftasından sonra kortizolün hızla arttığı ve 40. haftada ise 10 katına ulaştığı saptanmıştır^(1,2).

Prolaktin, fetal büyüme ve metabolik kontrolde önemli derecede rol almasının yanı sıra, anneyi laktasyona hazırlayan bir hormondur. Yenidoğanlarda plazma prolaktin konsantrasyonu gestasyonel yaş ile korele iken, düşük konsantrasyonu gelişme geriliğinin önemli bir göstergesidir⁽³⁾.

Çalışmamızın amacı, fetal distress ile fetusun kortizol ve prolaktin sekresyonu arasındaki ilişkiyi incelemektir.

MATERYAL VE METOD

S.B. Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesinde prospektif gözlem çalışması olarak planlanan çalışma 1 Nisan 2004 ile 1 Haziran 2004 tarihleri arasında yapıldı. Çalışma için hastane etik kurulundan onay alındı.

Çalışmaya 33-42. gebelik haftaları arasında olan, doğum eylemi başlayan ve doğum yaptırılan 200 olgu alındı. Doğumu başlatmak için misoprostol uygulanan, gebeliği hipertansiyon, diabetes mellitus ile komplike olan, demir desteği dışında ilaç kullanan, konjenital anomalisi olan, akciğer maturasyonu için kortikosteroid alan ve doğum öncesi hemorajisi olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Elektronik fetal monitörizasyon (EFM) sırasında,

aşağıda sıralanan fetal kalp hızı paterni bulguları olan gebeler, fetal distress grubuna alındı:

- Persiste geç deselerasyonlar
- Ağır variable deselerasyonlar
- Uzamış deselerasyon
- Azalmış variabilite
- Taşikardi (FHR>160)
- Sinuzoidal patern

Gestasyonel yaş, son adet tarihi ve ultrason bulgularına dayanarak hesaplandı. Doğum eylemi başlamamış, uterin skarı olan, ultrasonografi bulgularına göre doğum ağırlığı 4000 gr'ın üzerinde olan primiparlara ve makat gelişi olan primiparlara doğum eylemi başlamadan 39 gebelik haftasında sezaryen yapıldı ve elektif sezaryen grubunda değerlendirildi. Bu durumda olup doğum eylemi başladıktan sonra sezaryen uygulanan gebeler çalışma dışı bırakıldı. Belirtilen şartları taşımayan tüm olgular normal vajinal doğum için takibe alındı. Eylem sırasında fetal monitörizasyonda fetal distress belirtileri olan gebeler acil sezaryene alındı ve acil sezaryen grubunda değerlendirildi. Uzamış ikinci evre ve çıkımda bradikardi gelişen gebelere vakum ekstraksiyonu uygulandı ve yardımla doğum grubuna alındı.

Yenidoğanların, 1 ve 5. dakikadaki Apgar skorları çocuk hastalıkları kliniği hekimleri tarafından değerlendirildi. Apgar skoru 7'den küçük olduğunda fetal distress, 7 ve üzerinde olduğunda ise normal olarak kabul edildi.

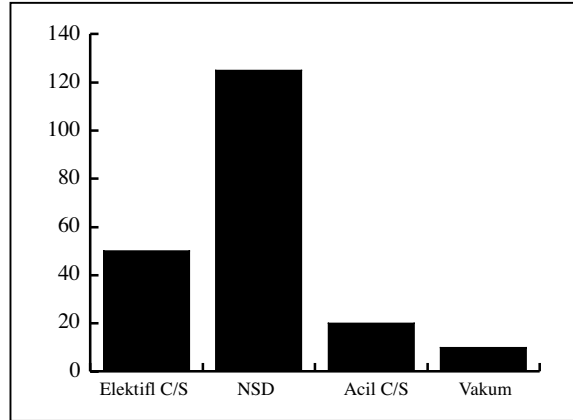
Umbilikal arterden fetal kortizol ve prolaktin seviyelerine bakmak için örnekler şu şekilde alındı; doğumu takiben göbek kordonu kesildikten sonra, plasenta çıkmadan önce umbilikal venden 5 ml kan örneği alınıp santrifüj edilerek elde edilen 4 ml serum -70°C'de saklandı. Serumların 2 ml'sinde kortizol, 2 ml'sinde prolaktin değerleri çalışıldı.

Elde edilen verilerin normalliği Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Multiple gruplardaki değişkenlerin

analizi için ANOVA testi yapıldı. Grupların birbiri ile karşılaştırılması için Student's t testi veya Mann-Whitney testinden uygun olanı kullanıldı. % 95 güvenlik aralığında anlamlılık sınırı 0.05 olarak kabul edildi. Belirtilen tüm istatistiki incelemeler SPSS 10.0 yazılımı ile bilgisayar ortamında yapıldı.

BULGULAR

Çalışma için toplam 200 umbilikal kordon kanı alındı. Gebelerin yaşı ortalama 26,3 yıl (18-41 yıl) iken, 89'u primipar 111'i multipardı. Elektif sezaryen yapılanların dışında tüm olgularda doğum eylemi spontan başladı. Gebelik yaşı 33-42 haftalar arasında idi (ortalama 38.85). Olguların doğum şekli; 122 (%61) olgu normal vajinal doğum, 48 (%24) olgu elektif sezaryen, 20(%10) olgu acil sezaryen, 10 (%5) olgu vakum ekstraksiyonu idi. (Grafik 1).



Grafik 1: Olguların doğum şekline göre dağılım (C/S: Sezaryen, NSD: Normal spontan doğum).

Olgular doğum şekli (Tablo I) ve fetal distres (Tablo II) durumuna göre gruplandırıldığında; yaş, parite, gebelik haftası ve doğum ağırlıklarında gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamadı. Elektif sezaryen yapılan olgularda dilatasyon ve kontraksiyon başlamamış olduğundan doğum süreleri '0' olarak kabul edildi. Bu durumda ortalama doğum süresi 6.74 (0-28) saat olarak bulundu. Doğum şekline göre değerlendirildiğinde ise bu süreler; normal vajinal doğumda ortalama 8.34 (3-28) acil sezaryen doğumda ortalama 10.65 (2-26) saat, vakum ekstraksiyonunda ortalama 11.80 (6-16) saat olarak bulundu. Yenidoğan ağırlığı ortalama 3213 (2000-4400) gram, 1. dakikadaki apgar skorları 2 ile 9 (ortalama 7.16) arasında, 5. dakikadaki apgar skorları 4 ile 10 (ortalama

8.52) arasında bulundu.

Ortalama kortizol seviyeleri; elektif sezaryen grubunda 101.61 $\mu\text{cg/dl}$, normal spontan doğumda 264.22 $\mu\text{cg/dl}$, acil sezaryen grubunda 321.86 $\mu\text{cg/dl}$, vakum ekstraksiyonu grubunda ise 488 $\mu\text{cg/dl}$ olarak hesaplandı (Tablo III). Gruplar arasındaki farklılık istatistiki açıdan anlamlı olarak bulundu ($p= 0.0001$).

Tablo I: Olguların demografik verilerin fetal distres durumuna göre dağılımı ve gruplar arasındaki farklılığın istatistiksel açıdan t-testi ile değerlendirilmesi.

	Fetal Distres Var	Fetal Distres Yok	P
n	20	180	-
Yaş	31.14 \pm 10.03	27.21 \pm 9.14	0.058
Multipar (n:111)	% 7.20	% 92.80	-
Primipar (n:20)	% 13.48	% 86.52	-
Gebelik Haftası	39.14 \pm 2.01	38.84 \pm 1.67	0.548
Doğum Ağırlığı	3188 \pm 540.4	3213 \pm 420.6	0.840

Tablo II: Olguların demografik verilerinin doğum şekline göre dağılımı ve gruplar arasındaki farklılığın istatistiksel açıdan ANOVA testi ile değerlendirilmesi.

	Elektif sezaryen	Normal spontan doğum	Acil sezaryen	Vakum yardımı ile doğum	P
N	48	122	20	10	-
Yaş	27.35 \pm 6.56	25.96 \pm 9.21	27.00 \pm 7.03	25.70 \pm 9.12	0.175
Parite	1.09 \pm 0.12	0.83 \pm 0.07	0.68 \pm 0.02	0.59 \pm 0.04	0.056
Gebelik Haftası	38.58 \pm 1.45	39 \pm 2.78	38.45 \pm 1.98	39.20 \pm 1.36	0.225
Doğum Ağırlığı	3166.87 \pm 340.23	3251.97 \pm 256.67	3160.50 \pm 260.34	3061.00 \pm 420.61	0.458

Tablo III: Doğum şekline göre ortalama prolaktin ve kortizol seviyeleri.

Doğum Şekli	Elektif C/S (n:48)	NSD (n:112)	Acil C/S (n:20)	Vakum Y.D. (n:10)	P
Kortizol Değeri (mg/dl)	101,61 \pm 35.12	242,22 \pm 98.17	321,86 \pm 175.26	483,00 \pm 201.08	0.0001
Prolaktin Değeri (mg/dl)	435,069 \pm 240.45	492,666 \pm 290.26	524,805 \pm 319.23	546,370 \pm 268.98	0.028

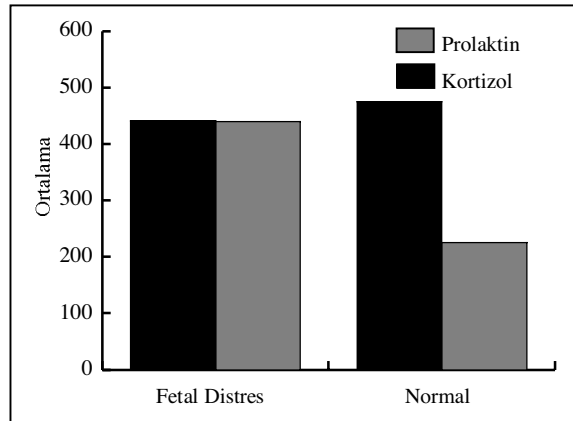
NSD: Normal spontan vajinal doğum. Vakum YD: Vakum yardımcı doğum

Ortalama prolaktin seviyeleri; elektif sezaryen grubunda 435.069 ng/ml, normal spontan doğumda 492.666 ng/ml, acil sezaryen grubunda 524.805 ng/ml, vakum ekstraksiyonu grubunda ise 546.370 ng/ml olarak bulundu (Tablo III). Gruplar arasındaki farklılık anlamlı

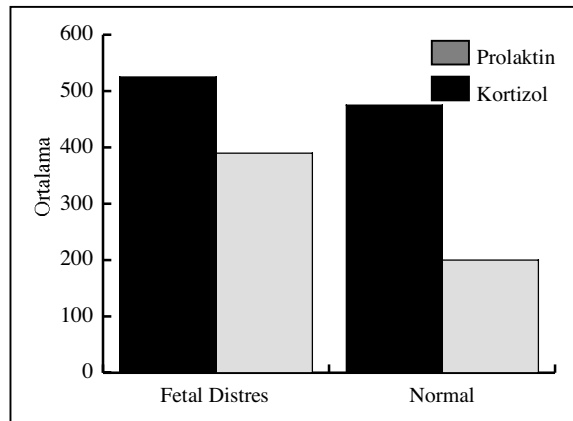
bulunamadı (p= 0.208).

Hormon seviyeleri ve doğum şekline bakılmaksızın beşinci dakika Apgar skoru bulgularına göre değerlendirildiğinde; fetal distress (Apgar skoru < 7) grubunda ortalama kortizol ve prolaktin seviyeleri sırası ile $436.71 \pm 348.02 \mu\text{cg/dl}$ ve $438.729 \pm 169.782 \text{ ng/ml}$ olarak, fetal distress olmayan (Apgar skoru > 7) grubunda ise $234.83 \pm 181.2 \mu\text{cg/dl}$ ve $486.410 \pm 209.016 \text{ ng/ml}$ olarak bulundu (Grafik 2). Mann-Whitney testinde fetal distress grubu ile fetal distressin olmadığı grupların kortizol seviyeleri anlamlı olarak farklı olduğu gösterildi ancak prolaktin seviyelerindeki farklılığın anlamlı olduğu gösterilemedi.

Elektronik fetal monitörizasyon bulgularına göre, ortalama kortizol ve prolaktin seviyeleri; fetal distress grubunda $387.11 \pm 288.37 \mu\text{cg/dl}$ ve $528.131 \pm 221.66 \text{ ng/ml}$, normal grupta ise $214.23 \pm 153 \mu\text{cg/dl}$ ve $476.477 \pm 204.466 \text{ ng/ml}$ olarak ölçüldü. (Grafik 3) İki grup arasındaki farklılık kortizol açısından anlamlı bulunurken (p=0,0001), prolaktin açısından anlamlı bulunmadı (p=0.136).

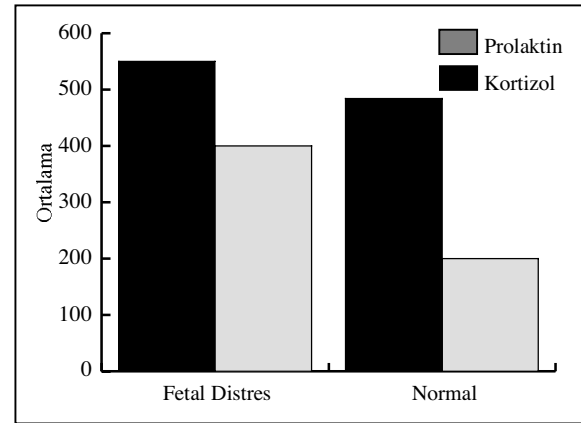


Grafik 2: Beşinci dakikadaki apgar skorlarına göre fetal distressi olan ve olmayan olguların ortalama kortizol ve prolaktin seviyeleri.



Grafik 3: NST bulgularına göre fetal distressi olan ve olmayan olguların ortalama prolaktin ve kortizol seviyeleri.

Doğumun aktif fazında (servikal açıklık > 3 santim) yapılan amniyotomi sonrasında; amniyon sıvısında koyu mekonyum bulunan 13 (%6.5) olguda ortalama kortizol ve prolaktin seviyeleri $404.73 \pm 305.62 \mu\text{cg/dl}$ ve $537.362 \pm 242.469 \text{ ng/ml}$ iken, mekonyum olmayanlarda $214.73 \pm 149.34 \mu\text{cg/dl}$ ve $475.818 \pm 200.533 \text{ ng/ml}$ olarak belirlendi.(Grafik 4) Mekonyum olan ve olmayan gruplar kortizol açısından karşılaştırıldığında farklılık istatistik olarak anlamlı (p<0.001) bulunurken prolaktin açısından anlamlı bulunmadı (p=0.242).



Grafik 4: Mekonyum durumuna göre ortalama prolaktin ve kortizol seviyeleri.

TARTIŞMA

Obstetrik pratikte, fetal asfiksiyi fetal plasental disfonksiyonun nedeni ve ağırlığını, nörolojik prognozu ve intrapartum müdahalenin zamanlamasını ortaya koyan bir kriter aranmıştır. Çalışmamızda; fetal monitörizasyon, mekonyum varlığı ve apgar skorunun fetal kortizol ve prolaktin ile ilişkisini inceledik. Fetal monitörizasyonda, distress paterninin olması veya olmamasının fetal kortizol seviyelerini anlamlı olarak etkileyen bağımsız bir değişken olabileceği gösterildi. Elektronik fetal monitörizasyonda, fetal distress paterni gösteren olgularda kordon kanı kortizol seviyesi (ortalama $387.11 \mu\text{g/dl}$) fetal distress paterni olmayan olguların kordon kanı kortizol seviyelerinden (ortalama $214.23 \mu\text{g/dl}$) anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu fark fetusun strese cevabı olarak değerlendirilebilir. Amniyon sıvısında mekonyum olan olguların kordon kanı kortizol seviyesi (ortalama $404.73 \mu\text{g/dl}$) mekonyum olmayan olguların kortizol seviyelerinden ($214.73 \mu\text{g/dl}$) anlamlı olarak yüksek bulundu. Mears ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da mekonyumun

fetal kortizol seviyesini etkileyen bağımsız değişkenlerden olduğunu bildirmektedir⁽⁴⁾. Mekonyum pasajının fetal stres nedeni ile geliştiği düşünüldüğünde aynı zamanda kortizol seviyesinin strese hormonal yanıt olarak yükseldiği öngörülebilir.

Thomas S ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada fetal kortizol seviyelerin en düşük olduğu doğum şekli elektif şartlarda yapılan sezaryan doğum olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma sonuçları Mears ve arkadaşları tarafından da desteklenmiştir^(4,5). Bizim çalışmamızda da, en düşük kortizol seviyesi elektif sezaryenlerde (ortalama 101.61 µg/dl) olurken, aşamalı olarak sırası ile normal vajinal doğumlarda (ortalama 264.22 µg/dl) ve acil sezaryende (321.86 µg/dl) artmakta, yardımcı doğumlarda (ortalama 546,37 µg/dl) ise en yüksek seviyelere ulaşmaktadır.

Doğum eyleminin başlayışını tetikleyen faktörlerden birinin de fetal kortizol sekresyonundaki artışın olduğunu ileri süren yayınlar vardır⁽⁴⁻⁶⁾. Çalışmamızdaki elektif sezaryen olgularında, doğum eyleminin başlamadığı göz önünde bulundurulduğunda elektif sezaryen grubunda kortizol seviyesinin düşük görülmesi sadece stresin daha az olmasına değil aynı zamanda doğum eyleminin tetiklenmemiş olmasına bağlanabilir. Bununla birlikte elektif sezaryen olgularında, kortizolün daha düşük olmasının sadece strese bağlı olduğunu, doğum eyleminin tetiklenmesini gösteremeyeceğini bildiren yayınlarda vardır⁽⁴⁾.

Literatürde, yardımcı doğumlarda kortizol seviyelerinin daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur^(2,5). Yardımlı doğumlarda kordon kanındaki noradrenalin lökosit ve lökosit prekürsörleri gibi diğer stresi gösteren faktörlerin daha fazla arttığı gösterilmiştir^(7,8). Bu bulgular çalışmamız ile birlikte değerlendirildiğinde, vakum uygulamasının fetus için stres kaynağı olduğu söylenebilir.

Mears ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, Apgar skorunun kordon kanı kortizol seviyesini anlamlı olarak etkilemediğini göstermişlerdir⁽⁴⁾. Oysa bizim çalışmamızda apgar skorunun kordon kanı kortizol seviyesini etkileyen bağımsız bir değişken olduğu gözlemlendi. Beşinci dakikadaki Apgar skoru 7'nin altında olan olguların kortizol seviyesi (ortalama 436.71 µg/dl) iken, 7 ve üzerinde olan olgularda (ortalama 234.83

µg/dl) istatistiki açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Heasman ve arkadaşlarının 27 olgu üzerinde yaptığı çalışmada doğum şeklinin anlamlı olarak prolaktin seviyesini etkilediği bildirmişlerdir⁽⁹⁾. Oysa bizim çalışmamızda guruplar arasındaki prolaktin seviyeleri farklı olmasada artış seviyesinin istatistiki açıdan anlamlı olmadığı görüldü. Bu farklılık Heasman ve ark. yaptıkları çalışmadaki olgu sayısının azlığına bağlanabilir. Sonuç olarak, fetal distres ile fetusun kortizol ve prolaktin sekresyonu arasındaki etkileşimi incelediğimiz çalışmada, fetal kortizol sekresyonu fetal distres ile artmakta iken fetal prolaktin seviyelerinde değişiklik olmadığı sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

1. Perrone S, Bracci R, Buonocore G. New biomarkers of fetal-neonatal hypoxic stress. *Acta Paediatr Suppl.* 2002; 438: 135-8.
2. Gitau R, Nicholas Mf, Jeronima MAT, Cameron A, Glover V. Fetal hypothalamic-pituitary-adrenal stress responses to invasive procedures are independent of maternal responses. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 104- 9.
3. Heasman L, Spencer JAD, Symonds ME. Plasma prolactin concentrations after caesarean section or vaginal delivery. *Arch Dis Child.* 1997; 77: 237- 8.
4. Mears K, McAuliffe F, Grimes H, Morrison J. Fetal cortisol in relation to labour, intrapartum events and mode of delivery. *J Obstet Gynaecol.* 2004; 24: 129- 32.
5. Thomas S, Murphy JF, Dyas J, Ryalls M, Hughes IA. Response to ACTH in the newborn. *Arch Dis Child.* 1986; 61: 57- 60.
6. Goldkrand JW, Schulte RL, Messer RH. Maternal and fetal plasma cortisol levels at parturition. *Obstet Gynecol.* 1976; 47: 41- 5.
7. Falconer AD, Lake DM. Circumstances influencing umbilical-cord plasma catecholamines at delivery. *Br J Obstet Gynaecol.* 1982; 89:44- 9.
8. Nikischin W, Peter M, Oldigs HD. The influence of mode of delivery on hematologic values in the umbilical vein. *Gynecol Obstet Invest.* 1997; 43: 104- 7.
9. Heasman L, Spencer JA, Symonds ME. Plasma prolactin concentrations after caesarean section or vaginal delivery. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1997; 77: 237- 8.