

T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM
ANA BİLİM DALI

VAJİNAL VE SEZERYAN DOĞUMLARDA FETAL SÜRRENAL FONKSİYON

TEZ YÖNETİCİSİ

Doç. Dr. Necip KEPKEP

Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı Başkanı

Dr. Süleyman ALTINATMAZ

UZMANLIK TEZİ

GAZIANTEP - 1996

TEŞEKKÜR

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı'nda çalıştığım süre içerisinde her konuda yardımlarını esirgemeyen ve en iyi şekilde yetişmemizi sağlayan değerli insan Ana Bilim Dalı Başkanı sayın Doç.Dr. Necip Kepkep'e teşekkürlerimi bir borç bilirim.

İ Ç İ N D E K İ L E R

Sayfa

Giriş - Amaç.....	1	-	3
Genel Bilgiler.....	4	-	25
Gereç ve Yöntem.....	26	-	29
Bulgular.....	30	-	36
Tartışma.....	37	-	42
Sonuç - Öneriler.....	43		
Özet.....	44		
İngilizce Özet.....	45		
Kaynaklar.....	46	-	52

K I S A L T M A L A R

- DHEA-S : Dehidroepiandrosteron sülfaat
ACTH : Adrenokortikotropik Hormon
PIH : Gebeliğin indükte ettiği hipertansiyon
LDL : Düşük dansiteli lipoprotein
CRH : Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
ATP : Adenozin Trifosfat
AMP : Adenozin Monofosfat
NADP : Nikotinamit Fosfat

G İ R İ Ş - A M A Ç

Gebeliğin başlangıcı,devamlılığı ve sonlanması önemli ölçüde endokrin faktörlerin kontrolü altındadır.Gebelik döneminde fetus,plasenta ve anne bu endokrin aktiviteye katkıda bulunurlar.Fetus ve plasenta da bazı hormon üretim aktiviteleri eksiktir; fakat birbirlerini tamamlayarak ayrı ayrı yapmadıklarını yapar ve birlikte Fetoplasental Üniteyi oluştururlar.Bunun yanında gebeliğin erken dönemlerinde fetusun Hipotalamo-Hipofizer ve Target organ aksıda fonksiyon görmeye başlar (1,2,3).

Kortizol fetal hayatın 8-10. haftalarında fetal adrenallerde ,anneden geçen progesteron'dan sentez edilir. Bu durum bir çok in-vitro çalışmada gösterilmiştir.Miyadda fetus adrenal korteksinin %20'sini adult zon(Definitive) oluşturur ve kortizol üretir, %80'nini ise fetal zon meydana getirir ve androjen olan DHEA-S'ı anneden bağımsız olarak üretir.iki zonda farklı fonksiyonel kapasiteye sahiptir (4).Terme yakın fetal kortizolün %25'i de anneden transfer olmaktadır (5).

Insan adrenal korteksi hem intra-uterin hemde post-pubertal periyotta bol miktarda DHEA-S ve kortizol üretir. Kortizol üretimi Selye'nin tarif ettiği genel adaptasyon teorisine göre soğuk,açlık,somatik ve fizik travma gibi çeşitli streslerde yükselen ACTH ve β -Endorfin yapımına bağlı olarak artar.Buna rağmen halen adrenal androjen yapımının kontrolü çok fazla anlaşılmış da değildir.Gerek fetus gerekse erişkinde deneysel olarak sirküle eden ACTH seviyesinin değişimi, DHEA-S ve kortizol seviyelerinde değişikliğe neden olur.ACTH'nin artışı her zaman kortizol seviyesini arttırmasına rağmen DHEA-S'a etkisi değişiktir.MARIA SERON-FERRE ve arkadaşlarının (4) 10-20 haftalık fetal adrenal glandlarda yaptıkları in-vitro çalışmayla artan ACTH'ın hem kortizol,hem de DHEA-S seviyelerini arttırdığı tesbit edilmiştir.Anoreksia Nervoza,yanık travması veya ağır hastalıklı kişilerde kortizol seviyeleri normal veya artmış olmasına rağmen,DHEA-S subnormal seviyelerde bulunmuştur. Gelişen fetusu kronik strese sokan durumlarda fetal adrenal DHEA-S yapımının azaldığını gösteren çalışmalar vardır (6,7). Bech'in (8) ortaya koyduğu sonuçlar doğrultusunda fetal adrenallerden DHEA-S salgılayan fetal zonun kronik stresle gelişiminin bozularak prematüre involusyona uğradığı ve böylece normal gelişen adrenele göre daha az DHEA-S yaptığı düşünülmektedir (8).

Terme yakın yapım oranı artan kortizolün doğumun başlamasına mı yol açtığı,yoksa fetusun doğum esnasında uterus içinde maruz kaldığı stresin sonucu mu kortizol sentezinin arttığı çeşitli araştırmalara konu olmuştur.Bu

amaçla 1973 yılında Pokoly (9) normal vajinal, indüklenmiş vajinal ve seksiyolu doğumlarda anne ve kordon kanı kortizol düzeylerini ölçmüş, normal vajinal ve indüklenmiş vajinal doğumlarda kordon kanı kortizolunu seksiyolu doğuma göre anlamlı yüksek bulmuş, sebebinin de doğum stresi olduğunu ileri sürmüştür. Spontan vajinal doğumlarda erken alınan skalp kanındaki serum kortizol seviyeleri ile elektif seksiyoda alınan kordon kanı kortizol seviyeleri farklı değildir. Skalp kanı kortizol seviyelerinin, travay esnasında doğum olana kadar devamlı yükseldiği tesbit edilmiştir (10). Bu bize kortizol üretiminin strese cevap olarak arttığını göstermektedir. Murphy (11), Fencil ve Tulchinsky (12). araştırmalarında 35-38 gebelik haftaları başlangıcında ve 40 haftanın üzerindeki gebeliklerde amnion mayi'ndeki kortizol seviyelerinin çok çarpıcı artışına dikkat çekmişlerdir.

Koyunlarda doğum başlangıcını ve akciğer maturasyonunu, fetal adrenokortikal sekresyonunun etkilediğine dair çok temel bulgular vardır (13,14). Fetal hipotalamo-hipofizer sistemde defekt yaratılan gebe koyunların fetuslarında adrenal korteks atrofisi olduğu ve gebeliğin uzadığı gösterilmiştir. Bunun yanısıra fetal adrenal sistemin aktivasyonunun erken uterin kontraksiyonlara yol açtığı ve abortusa götürdüğü, Fuchs (15) tarafından bildirilmiştir.

Kortizol organizma için hayati öneminin yanısıra fetus akciğerinde sürfaktan yapımında major faktördür. İlk kez 1972 yılında Liggins ve Howie (16) tarafından anneye eksojen kortikosteroid verilmesinin intrauterin akciğer gelişimini arttırdığı gösterilmiş ve bugüne dek prematüre doğan bebekleri respiratuar distress sendromundan korumak için anneye kortikosteroid uygulaması yaygın olarak kullanılmıştır.

Gebeliğin indükte ettiği hipertansiyonlu annelerden doğan prematüre infantların; aynı gestasyonel yaşa sahip normal annelerden doğan prematüre infantlara göre respiratuar distress sendromuna daha az girdiği bilinmektedir (17). Hipertansif annelerden (P.I.H.+ Esansiyel Hipertansiyon) doğan fetuslarda (34-41 gestasyonel hafta) DHEA-S seviyeleri normotansif anne fetuslarına göre anlamlı şekilde düşük iken kortizol seviyeleri arasında fark bulunmamıştır (18). Aynı araştırmanın benzeri preeklampatik annelerden doğan preterm bebeklerle; aynı gestasyonel yaşa sahip non-preeklampatik gebelerden doğan çocuklarda umbilikal kort DHEA-S seviyeleri anlamlı olarak düşük bulunmuş fakat kortizol seviyeleri arasında fark saptanamamıştır (19).

Annelerine glukokortikoid verilen fetuslarda DHEA-S ve kortizol seviyelerinin deprese olduğu görülmüştür (20,21). Buna göre prematüre bebekleri Respiratuar Distress Sendromundan korumak için glukokortikoid verilmesi anlamsızdır.

Gebelerde doğum şekli ve fetal distress baz alınarak yapılan çalışmada distressli bebeklerde en yüksek kortizol, en düşük DHEA-S seviyeleri bulunmuştur (22).

Doğum şeklinin fetal adrenal fonksiyonlara etkisini araştırmak için Kasım-1993, Ağustos 1994 tarihleri arasında Gaziantep Tıp Fakóltesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalında doğum yapmış anne ve fetuslar çalışma kapsamına alınarak ;

Normal vajinal, indüklenmiş vajinal doğum, elektif seksiyo ve fetal distress tanısıyla seksiyo yapılanların umbilikal kord kanlarında kortizol ve DHEA-S düzeyleri ölçülmüş ve birbirleriyle karşılaştırılmış doğum şeklinin bu hormonlar üzerine etkisi araştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

Kortizol, adrenal korteks tarafından salgılanan, küçük bir kısmı aktif (serbest) halde olmasına rağmen periferik kanda en fazla bulunan glukokortikoid 'dir. İnsanda kortizol bazal şartlar altında ve ACTH uyarısını takiben sirkülasyondaki kolesterolden üretilir.

DHEA-S adrenal korteks tarafından sentezi yapılan, zayıf androjenik etkili bir steroid'dir. Büyük kısmı serbest olup aktif şekildedir. Bu steroidin üretim miktarı salgılandığı zonun boyutu ve yine hipofizden salınan adrenal androjen uyarıcı faktör (CASH), proopiomelanokortin (POMC) ile ilişkilidir. Bu madde ACTH ve beta-lipotropini içermektedir. Genel işlevi adrenarşi uyarmasıdır.

ADRENAL KORTEKS

Embriyoloji, Histoloji, Anatomi:

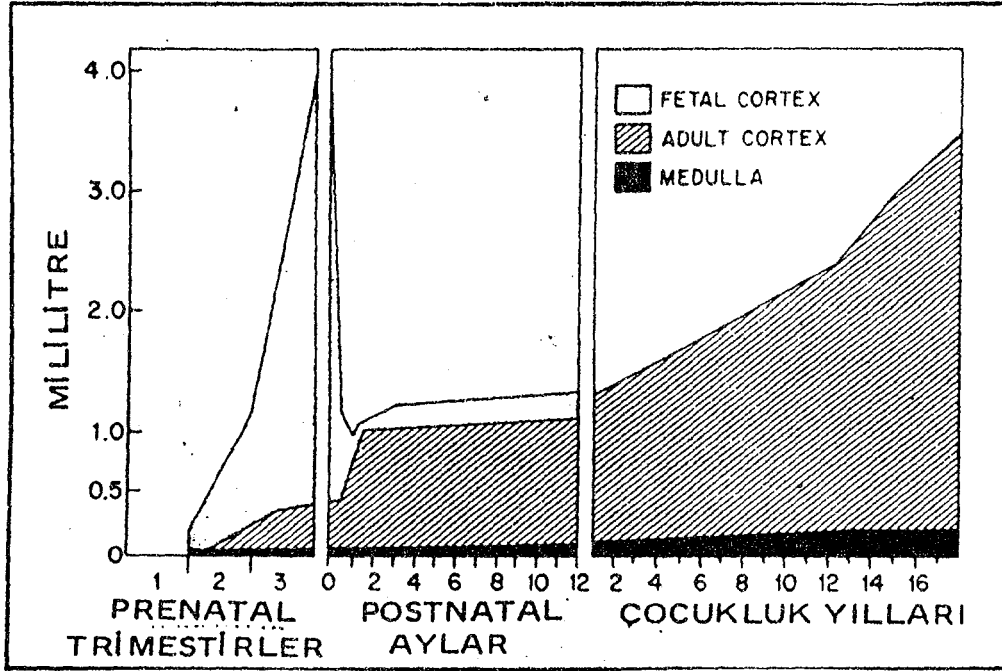
Fetus ve yenidoğanda adrenal korteks dışta adult zon ve daha merkezde fetal zon olmak üzere iki kısımdan ibarettir. Fetal adrenal korteks gestasyonun 4-6. haftasında ortaya çıkmaktadır. Bundan 1-2 hafta sonra adult korteks hücreleri fetal kortekste görülür. Korteksin her iki zonu mezodermal kökenli olup, medulla ise ektoderm'den gelişir (23).

Fetal adrenal korteks gestasyonun 16-20 haftalarında medullanın bitişğinde ve içte geniş bir fetal zon, dışta ince bir subkapsüler adult zon'dan ibarettir. Doğumda korteksin %20'si adult, %80'i fetal zondan ibaret iken; postnatal 4-35.günler arasında adult zon tüm korteksin %50'sini kapsar, fetal zon hızla involüsyona uğrar. Fetal zon'un tamamen kaybolma ve adult zon'un tabakalara ayrılma zamanı tam olarak bilinmemektedir. Ancak hayatın ilk bir yılı içinde olduğu zannedilmektedir (24). (şekil 1)

Adult korteks histolojik olarak birbirinden ayrı üç tabakadan ibarettir (25).

1-Zona Glomerulosa: Kapsülün altında, koyu nükleuslu, az lipid kapsayan, adacıklar şeklinde düzensiz hücre gruplarından ibarettir.

2-Zona Fasciculata : Korteksin çoğunluğunu kapsayan bu zon'da sütunsu hücreler radyal olarak dizilmiştir, hücreler lipitle doludur.



Şekil 1 : Bebek ve çocukluk çağında adrenal gland gelişimi ve büyüklüğü.

3-Zona Retikularis: Medullaya bitişik eosinofilik stoplazmalı, çok az lipid içeren hücreler ağ örgüsü şeklinde dizilmiştir. İki yaşın altında bu tabaka hemen hemen hiç yoktur, 13-15 yaşında erişkin şeklinde görülür.

Genç çocuklarda Zona Glomerulosa, Zona Fasciculatayı tam olarak kapsar. Ancak erişkinde Zona Fasciculata yer yer kapsülle direkt ilişki içindedir.

Zona Fasciculata akut strese salınan steroid prekürsörlerinin deposudur, uzun süreli stres durumunda daha fazla Z. glomeruloza ve Z. fasciculata olmak üzere tüm adrenal bezin ağırlığı artar.

Adrenaller retroperitoneal, böbreğin üst ucunda yerleşmiş, üçgen şeklinde küçük bezlerdir.

Adrenal glandın ağırlığı doğumda 10 gramdır, fetal korteksin involusyonu ile ilk iki haftada 5 grama düşer,

giderek vücut ağırlığıyla orantılı olarak artar, adult'da %90'ı korteks,%10'u medulla olmak üzere 13 gramdır.

Her bir adrenal bezin kanı üç suprarenal arterden sağlanır.Üst suprarenal arter alt firenik arterin,orta suprarenal arter aorta'nın, alt suprarenal arter ise renal arterin dalıdır.

Venöz drenajı renal vene dökülen sol adrenal ven ve direkt vena kava inferiora dökülen sağ adrenal venle sağlanır.

Sinirleri ise;Preganglionik sempatik sinirler çöliak pleksusdan,torasik ve lumbar splanknik sinirlerden çıkarlar.Postganglionik olanlar da kan damarlarının duvarlarına dağılırlar.Parasempatik sinirler bez içinde görülmezler.(24)

FIZYOLOJİ

Sürrenal korteks hormonları kolesterolden türemiş steroidlerdir.Steroid deyimi dört halkalı bir yapı olan Siklopentanoperhidrofenantren iskeletinden türeyen maddeler için kullanılmaktadır. Bir 27-karbonsterol (C-27) olan kolesterol tüm steroid gruplarının (glukokortikoidler, mineralokortikoidler ve androjenler) temel yapısal molekülüdür.Steroidler karbon sayısına göre 3 grup altında toplanır.

C-21 Steroidler:

kortizol=11 beta,17 alfa,21-trihidroxypregn-4-ene-3,20-dione
 kortikosterone= 11 beta,21-dihidroxypregn-4 ene -3,20-dione
 dexametazone = 9 alfa-fluoro-16 alfa-methyl-11 beta,17 alfa
 ,21-trihidroxypregn-1,4-diene-3,20
 dione
 prednizon =17 alfa,21-dihidroxypregn-1,4-diene-3,11,20-trione

C-19 Steroidler:

dehydroepiandrosterone= DHEA =D=3 beta-hydroxyandrost-5-en-17-one
 dehydroepiandrosterone sulfate=DHEA-S=DS=17-oxoandrost-5-en-3 beta-yl sulfate
 16 alfa-dehydroepiandrosterone= 16 alfa-OH-D=3 beta,16 alfa-dihydroxyandr ost-5-en-17-one
 16 alfa-dehydroepiandrosterone sulfate=16 alfa-OH-DS=16 alfa-hydroxy-17-oxoandrost-5-en-3 beta-yl

sulfate
 androstenediol=androst-5-ene-3 beta,17 beta diol
 androstenedione=androst-4-ene-3,17-dione
 testosterone=17 alfa-hydroxyandrost-4-en-3-one

C-18 Steroidler:

estrone=3-hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17-one
 estradiol=estra-1,3,5(10)-triene-3,17 beta-diol
 estriol=estra-1,3,5(10)-triene-3,16 alfa,17 beta-
 triol(26)

Steroidogenezis sırasında kolesteroldeki yada başka bir steroid molekülündeki karbon atomlarının sayısı asla artmaz fakat azaltılabilir. Kolesterol hem adrenal, hem ovaryumda enzime bağımlı, hormonla düzenlenen şekilde steroidlere dönüşür. Kolesterolün bu enzimatik değişimleri, uzmanlaşmış doku hücrelerinin sitozol, mitokondri ve mikrozoamlarında gerçekleşir. Gerçekleşen enzimatik işlemler şöyle sıralanabilir:

- 1-Yan zincirin ayrılması (Desmolaz reaksiyonu).
- 2-Hidroksil grupların ketonlara konversiyonu ,yada ketonların hidroksil gruplara konversiyonu (Dehidrogenaz reaksiyonu).
- 3-Hidroksi grubunun eklenmesi (Hidroksilasyon reaksiyonu).
- 4-Çift bantların oluşması (Hidrojenin ayrılması).
- 5-Azalmış çift bağlantılara hidrojenin eklenmesi(Saturasyon).

Steroidler erişkin korteksin her üç tabakasında yapılırlar.En dış tabakayı oluşturan zona glomeruloza'da aldesteron,zona fasikulata da glukokortikoidler,en iç tabaka olan zona retikularis de C-19 steroidlerinden olan DHEA-S'in % 90-100'unu, androstenedion'un %50'ini,DHEA 'nın %90'ı salgırlar.Fetusda kortizol sürrenal korteksin adult zon'undan, DHEA-S ise fetal zon'undan salgılanır.

Steroidogenes uzmanlaşmış dokuda spesifik düzenleyici hormonlara cevap oluşturur.Örneğin adrenal kortizol yapımının düzenleyici hormonu olan ACTH'nin adrenal plazma membranı reseptörüne bağlanma eğilimi yüksektir ve ACTH burada adenil-siklaz ile reaksiyona girerek siklik adenozin monofosfat yapımını aktive eder.Bu olay serbest kolesterol yapımıyla sonuçlanır.Adrenal'de bir spesifik membran reseptörü, kolesterol-lipoprotein bileşkesini (LDL)bağlar ve bunu

serbest kolesterol veya esterlenmiş depo şekline dönüştürür. Adrenal kolesterol bir seri karışık oksidasyon reaksiyonu ile C-21 steroidi olan pregnanolon'a çevrilir. Pregnanolon 17-hidroksi pregnanolon ve progesterona dönüşür. Steroidler ilave bir seri oksidasyon ve hidroksilasyon reaksiyonları ile bu iki prekürsörden elde edilir. (şekil 2)

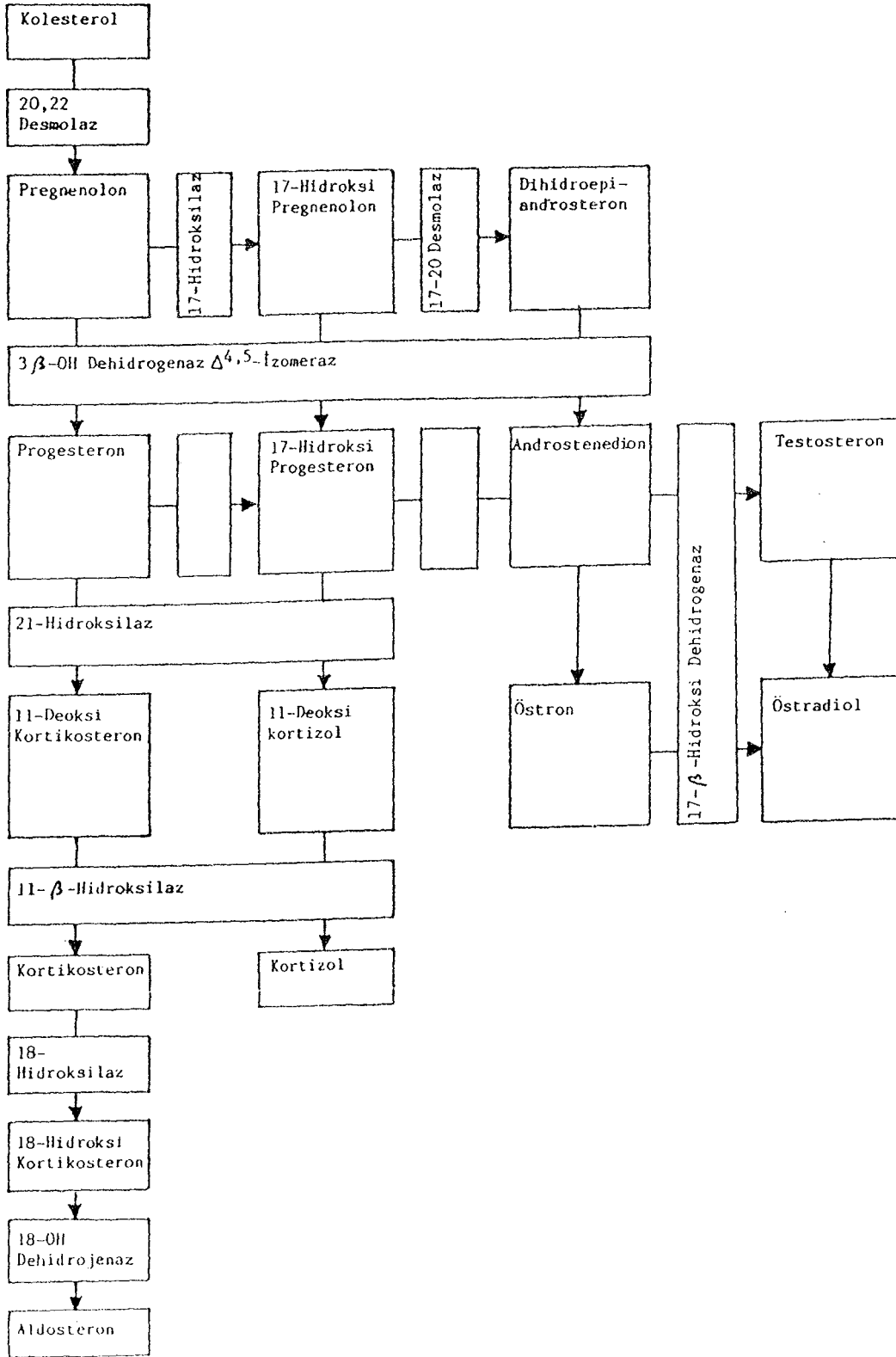
Bir glukokortikoid olan kortizol yapısı diğer adrenal korteks hormonları gibi üç heksagonal bir pentagonal halka içeren steranın tam olark hidroksilasyonu ile oluşan siklopentanoperhidrofenantren'den ibarettir. Yirmibir karbon atomunda yan zincir olduğu için 21 karbonlu steroidler olarak da isimlendirilir.

Kortizon; kortizol'ün metabolitidir, 11 beta-ol enzimi ile kortizol'ün oksidasyonu ile oluşur. Kortizol ve kortizon hızla birbirlerine dönüşebilirler.

Olğanüstü bir stress olmadığı zaman sağlıklı erişkinde plazma kortizol düzeyi sabit, diüurnal ritm içinde (5-25 ug/dl) dir. Plazma kortizolü sabah saat 6-9 arası pik yapar. (10-25 ug/dl) gün boyu düşmeye başlar, gece yarısına doğru %50 azalarak saat 22-24 arası 12 ug/dl'nin altına düşer. Saat 02'ye doğru hızla artmaya başlar (24). Diüurnal ritm körlerde ve madencilerde görülmesiyle ışıktan ve fizik aktiviteden bağımsızdır, uyku ritmiyle ilgilidir (27). Gece çalışanlarda ritm bozulmuştur. Bir yaşın altında sirkadien ritm yoktur, ayrıca Cushing hastalığı ve sendromunda, akut ve kronik santral sinir sistemi hastalıklarında, bazı böbrek, kalp ve karaciğer hastalıklarında ritm ya yoktur yada bozuktur.

Kortizol kanda %5 serbest, %70'i alfa-2 globulin olan transkörtin'e, %20'si albumine bağlı, bir kısmı da eritrosit ve lenfositlere bağlı olarak bulunur. Bağlı kortizol inaktif ve reversibil'dir. Bağlı ve serbest kortizol arasında hızlı bir denge pozisyonu vardır, protein'e bağlı kortizol'ün biyolojik aktif hormonun rezervuarı olduğu düşünülür. Stress altında olmayan organizmada plazma kortizolünün büyük bir kısmı bağlı olmasına rağmen çocuklarda serbest kortizol oranı, erişkinden daha fazladır.

Kortikosteroid bağlayan globulin (CBG)'de denilen transkörtin kortizol ve kortikosterona yüksek afinitesi olan bir glikoprotein'dir. Ancak kapasitesi sınırlıdır. Plazma kortizol düzeyi 25 ug/dl olduğunda tamamen satüre'dir. Bu konsantrasyon aşıldığında serbest kortizol düzeyi %20-30'a çıkar ve fazla kortizol kapasitesi geniş ancak afinitesi düşük olan serum albumin'in %70-80'ine bağlanır. Transkörtin organizmayı plazma kortizol'ünün hızlı değişikliklerinden koruyarak bir çeşit tampon görevi yapar, Kortizol'ün etkisini dizginlediği gibi ayrıca karaciğer'den inaktivasyonunu yavaşlatıp, böbrekten ekskresyonunu azaltarak plazma düzeyinin



Şekil 2 : Sürrenal korteks hormonlarının sentezi.

korunmasına yardım eder.

Transkortin seviyesi östrojen tedavisi gören hastada ve gebede artar, gebeliğin son üç ayında normalin üç katı kadar artan kortizol düzeyine transkortin'in yükselmesinin neden olduğu düşünülür.

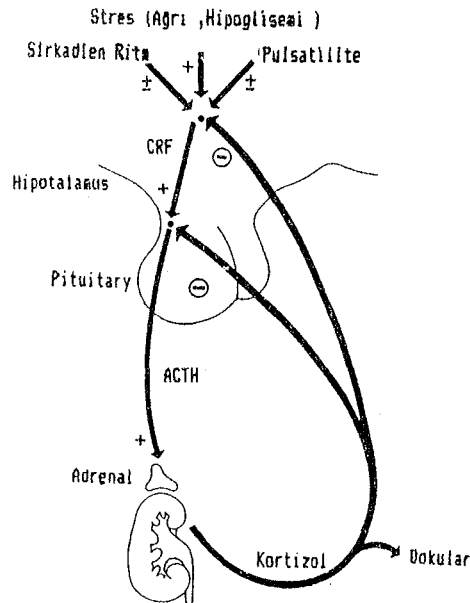
KORTİZOL SEKRESYONUNUN DÜZENLENLENMESİ:

İnsanda kortizol sekresyonu direkt olarak ön hipofiz'den salgılanan ACTH ile regüle edilir. Plazma kortizol konsantrasyonu ile plazma ACTH konsantrasyonu arasında doğrusal bir ilişki vardır.

ACTH 39 aminoasidi olan tek zincirli polipeptit'dir. Kortizol ve diğer C-21 steroidler kadar C-19 steroid olan androjen'lerin sekresyonunu uyardığı gibi aldosteron biosentezi de kısmen ACTH'nın etkisi altındadır.

ACTH adrenal korteksin yapı ve fonksiyonunun korunmasında rol oynar. Hipofizektomi sonrası adrenal korteksin özellikle zona fasikülata ve retikülaris'inde atrofi olduğu bilinmektedir.

ACTH'nın 3 mÜ/dl miktarı ile adrenal korteks stimüle edilir. Kortizol gibi sirkadiyen ritmi vardır. Sabah saat 06-10 arası 0.25 mÜ/dl ile pik yapar, akşama doğru giderek azalarak saat 18'de 0.1 mÜ/dl 'ye düşer (24). Sirkadiyen ritm stress, operasyon, ruhi şok, hipoglisemi gibi durumlarda bozulmakta ve kortizol salgısında artış olmaktadır. Plazma kortizol konsantrasyonu adrenal korteks, hipofiz ve hipotalamus'u içeren kapalı bir feedback sistemi içinde ayarlanır (28). (Şekil 3)



Şekil 3 : Kortizol sekresyonunun düzenlenmesi.

Kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH veya kortikoliberin) hipotalamus'ta salgılanır, portal venler ile ön hipofize gelerek ACTH yapım ve sekresyonunu arttırır. Direkt pozitif feed-back etki ile uyarılan adrenal'lerden kortizol salgılanır. Kortizol düzeyi istenilen konsantrasyona ulaştığında, indirekt negatif feed-back etki ile hipotalamus'dan CRH salgısını; aynı zamanda daha az kuvvette olarak adenohipofize direkt negatif feed-back etki ile ACTH salgısını inhibe eder. Ayrıca ACTH kısa negatif feed-back etkisiyle CRH salgılanımını azaltmaktadır (29).

CRH, 1981 yılında Vale (24) ve arkadaşları tarafından koyundan izole edilmiş ,molekül yapısının sistein içermeyen, 41 aminoasit'den ibaret büyük bir polipeptit olduğu saptanmıştır. Vazopressin, Angiotensin II, serotonin ve asetilkolin CRH gibi etki yaparak ACTH salgısını arttırırlar. Dopamin, Beta-endorfin, norepinefrin ve kortizol ACTH salgısını azaltmaktadır. Ciddi stress durumunda artan kortikosteroidlerin ACTH salgısı üzerine inhibitör etkileri azalmaktadır.

ACTH'nın kortizol sentezine majör etkisi kolesterolu pregnanolon'a dönüştürmesidir. ACTH'nın korteks hücreleri üzerine etkisinde siklik AMP aracılık eder ve adenil siklaz enzimi ile kalsiyum iyonlarının varlığında ATP'den teşekkül eden siklik AMP hücre içinde protein kinazları aktive eder; aktive olan protein kinazlar da lipaz enzimini ve daha bir çok proteini fosforlayarak faaliyete geçirir ve hormon sentezini başlatır. ACTH ayrıca korteks hücreesindeki glikoz metabolizmasını da uyarır. Pentoz fosfat yolundan oluşan NADPH ve oksidatif glikoz ile oluşan ATP, steroid sentezinin başlamasında ve devamında rol alır (30).

KORTİZOL'UN FİZYOLOJİK VE FARMOKOLOJİK ETKİLERİ

Glikokortikoidlere bu isim ,organizmada glikoz birikimine sebep oldukları için verilmiştir. Kortizon, kortizol ile aynı fizyolojik etkiye sahiptir. Ancak %20 daha az aktiftir. Kortizole zıt olarak lokal uygulandığında antienflamatuar etkisi yoktur. Kortizolün metabolik etkisi proteinlerin transformasyonu ile vücuda glikoz sağlamaktır. Kortizol'un perinatal period da akciğer ve beyin gibi dokularda önemli maturasyon sağlayan bir enzim indüktörü olduğu saptanmıştır (31).

Kortizolün önemli biyolojik etkileri aşağıda özetlenmiştir.

1- Karbonhidrat metabolizması üzerine etkileri: Proteinleri

azaltarak ve serbestleştirerek aminoasitlerden karbonhidratların oluşmasını yani glikoneogenezi uyarır. Glikoneogenez ile sürekli karaciğer glikojen depoları boşalmaksızın kan glikoz düzeyleri normal sınırlarda tutulur. Kortizol alan kişilerde insülin hassasiyeti ve glikozun böbrek eşığının düşmesiyle beliren steroid diabeti oluşur. Kan glikoz düzeyini %10-20 arttırır.

2- Protein Metabolizmasına etkisi:

Aminoasitlerin protein depolarından kana geçmesini arttırır. Kortizol proteinlerin veya karbonhidratların fazla kullanımıyla azalmış negatif nitrojen dengesine neden olur.

3- Lipid metabolizması üzerine etkileri:

Periferik kas dokusundan yağı mobilize ederek , ayrıca glikozun kas dokusuna alımını engelleyerek yüz, boyun, göğüs ve abdomende yağ birikimine sebep olur.

4- Elektrolitlere etkisi:

Aldosterondan bin kez daha az olmak üzere kan ve idrarda sodyum tutulumu , potasyum atılmasına sebep olur. Kalsiyum ve fosfor atılımını uyarır, ayrıca kalsiyumun barsaklardan absorpsiyonunu azaltır.

5- Su hemeostazına etkisi:

Glomerüler filtrasyonu arttırarak diüretik etki gösterir.

6-Dokulara etkisi:

Bütün dokuları aynı şekilde etkilemez, genellikle mezenkimal ve ektodermal kökenli dokulara daha kuvvetli endodermal kökenli dokulara ise daha zayıf etkisi vardır. Bağ , yağ, lenf ve kan dokusuna direkt , kas ve kemik dokusuna indirekt etkisi vardır.

Bağ dokusuna etkisi fibroblastların gelişimini inhibe etme, kollajen lifleri homojen kitlelere çevirme , matriks oluşumuna engel olma , mukopolisakkarit içeriğini azaltma şeklindedir.

Kortizolun bağ dokusu üzerine inhibitör etkisi, granülasyon dokusunun proliferasyonu olan inflamatuvar reaksiyonda daha belirgindir. Proliferasyon kadar eksüdasyonu da etkiler , vaskülarizasyonu inhibe eder, kapiller geçirgenliği azaltır. Lökositlerin ve fagositlerin infiltrasyonunu azaltır, alerjik durumlarda bu etkisinden faydalanılır.

Kortizol normal kas aktivitesi için gereklidir. Ancak

aşırı doz atrofi ve fibrozise götürür.

7- Kan hücreleri üzerine etkisi:

Eritrosit ,trombosit ,total lökositler üzerine arttırıcı ; eosinofil ve lenfositler üzerine azaltıcı etkisi vardır.

8-Dolaşıma etkisi:

Norepinefrinin kalp kası ve kan damarları üzerine etkisini arttırarak kan basıncını düzenler.

9- Gastrointestinal sisteme etkisi:

Kortizol düzensiz olarak mide tarafından pepsin ve asid yapımını arttırır.

10- Sinir sistemi üzerine etkisi:

Kortizol beynin uyarılabilirliğini arttırır.

11- Diğer etkileri:

Suprahipofizer seviyede TSH sentezini inhibe eder.Vücudun spesifik ve nonspesifik korunma mekanizmasında önemli rol oynar.Nonspesifik koruma metabolik etkileriyle, spesifik koruma antienflamatuar etkisiyle ilişkilidir.

Kortizol ayrıca invitro ve invivo olarak somatotropinin fetusda farklılaşmasını direkt Growth hormon mRNA sentezini arttırarak stimüle eder (32).

KORTİZOLÜN METABOLİZMASI:

Fizyolojik yarı ömrü 110 dakikadır.Karaciğer hastalığı, kaşeksi, şok ,miksödem ,gebelik, östrojen tedavisi ,üremi ve yaşla biolojik yarı ömrü uzar.Hipertireoidi ve bazen şişmanlarda yarı ömrü kısalır.Klirensini ,karaciğerde Steroid 5 redüktaz aktivitesi ,NADPH kabiliyeti ,plazma kortizol oranı, transkortine bağlanma ve hepatik sirkülasyon etkiler.

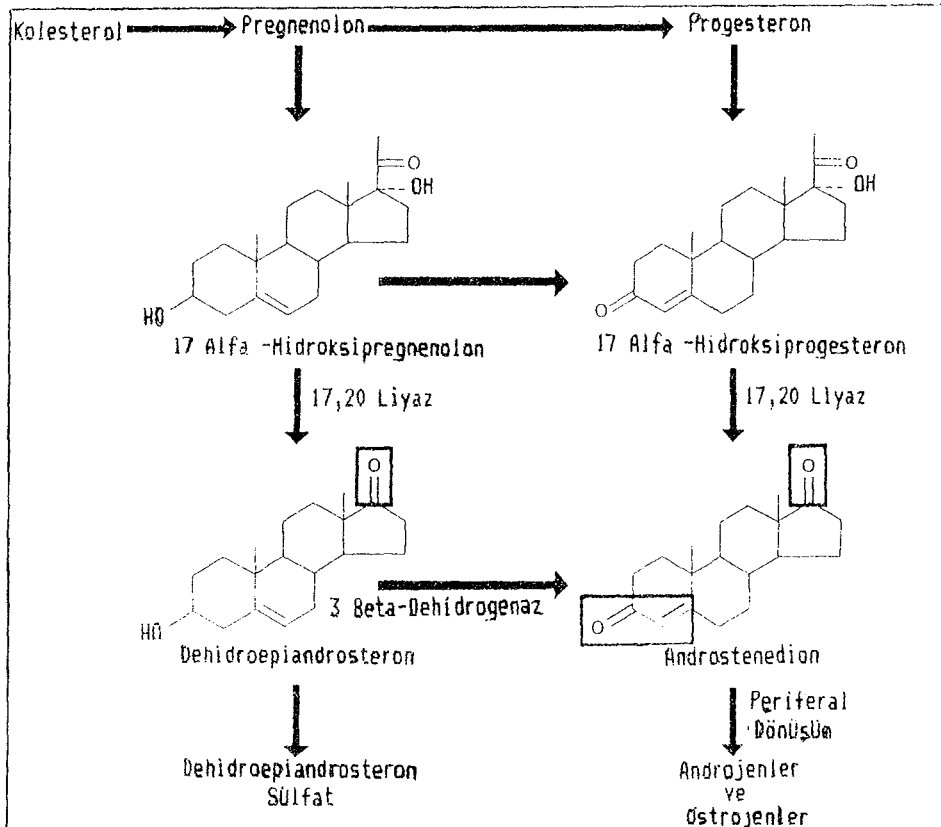
Organizmada kortizol enzimler tarafından hızla inaktif steroidlere çevrilir (24).

Kortizolün sadece çok az bir kısmı değişmeden idrarla atılır, inaktivasyonunda karaciğerin önemli rolü vardır.11 Beta-ol'un aktive olmasıyla kortizol karaciğerde kortizona çevrilir. Kortizolün %40 - 50'si tetrahidrokortizol ,%20 - 30'u ise kortol ve kortolona çevrilerek , %10'u ise 17-ketosteroid şeklinde atılır.

DHEA-S'IN FIZYOLOJİSİ

Bütün tabii androjenler gibi DHEA-S , C-19 steroidlerinden olup % 90-100'üne yakın adrenal korteks tarafından üretilir (33).

DHEA-S erişkinde , adrenal korteksin zona retiküla- risinde , fetusda ise fetal adrenal korteksin % 80-90'nını oluşturan fetal zon'da üretilmektedir.DHEA-S'da kortizol gibi siklopentanoperhidrofenantren yapısında olup kolesterolden üretilmektedir.(Şekil 4)



Şekil 4 : DHEA-S 'in sentez basamakları.

DHEA-S zayıf etkili androjenlerden olup ; Testosteronun androjenik etkisi 100 kabul edildiğinde DHEA-S'in androjenik etkisi 3' tür.DHEA-S androjenik etkisinden çok gebelik sırasındaki majör östrojen olan estriol'ün yapımında yapı taşıdır.DHEA-S erişkinde ise pubik ve aksiller kıllanma için gerekli olan androjenlerden bir tanesidir.

DHEA-S serumda albümine zayıfça bağlanır. Bütün steroid hormonlar gibi DHEA-S da karaciğerde yıkıma uğrar.Karaciğerde bir kısmı oksidasyona,bir kısmı redüksiyona uğrar.Bu reaksiyonları karaciğerdeki özel enzimler (5-alfa ,3-alfa ,3-beta redüktaz enzimleri vb.) sağlar.Sonunda konjugasyonla glukuronik ve sulfirik aside bağlanıp,idrarla 17-ketosteroid şeklinde atılır (33).

Gebelikte Östrojen Oluşumunun Mekanizması

Terme yakın kadınlarda normal gebelik hemen hemen inanılmaz boyutlarda hiperöstrojenik durum oluşturur.Normal gebe bir çok kadının günlük üretilen östrojen miktarı yaklaşık olarak 1000 premenopozal kadının 1 günde ürettiğinden daha çoktur.Diğer bir şekilde normal bir gebeliğin seyri sırasında gebe kadın ovülatuar bir kadının 150 yılda üretebileceğinden daha çok östrojen üretir. Normal gebe kadınlarda östrojen üretim mekanizması gebe olmayan premenopozal kadınlarinkinden önemli farklılıklar gösterir. Özet olarak ;

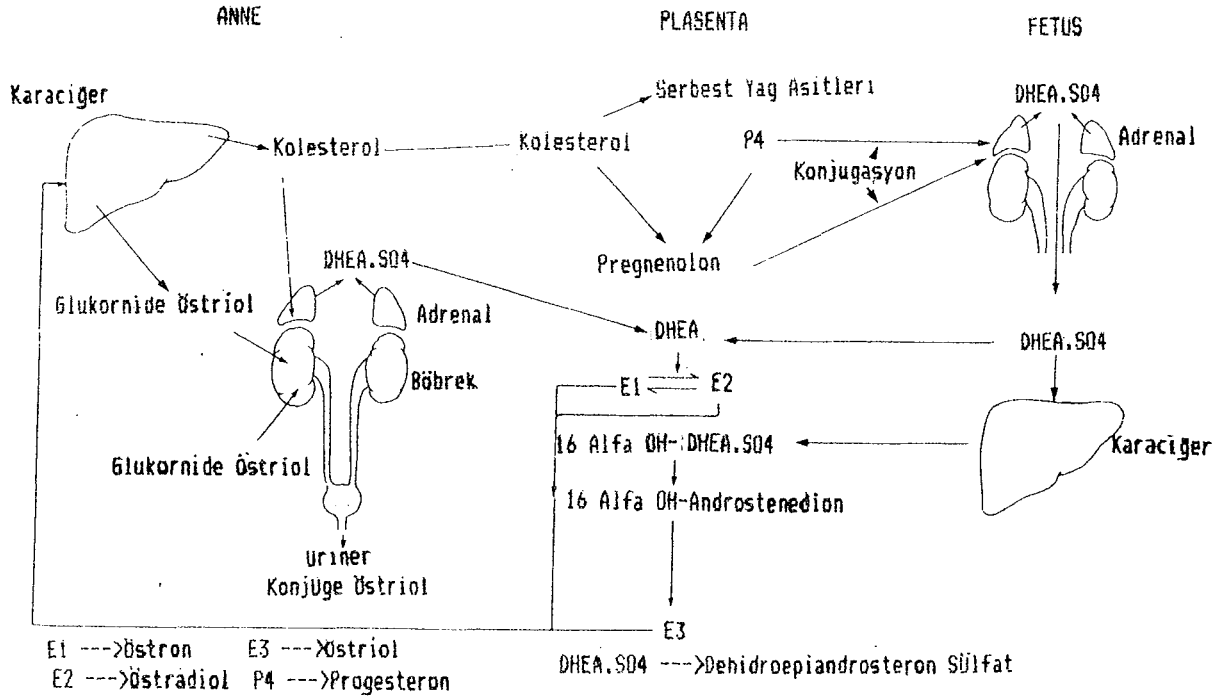
1-Kadınlarda gebelik sırasında östrojen kaynağı plasentadır.

2-Plasenta eksternal olarak sağlanan ; maternal ve fetal plazma yoluyla trofoblastlara nakledilen prehormonlardan östrojen sentez eder.

3-Gebe kadınların kan ve idrarlarında orantısız bir şekilde yükselmiş olan östrojen seviyeleri ,esas olarak çoğu fetusdan gelen 16-alfa hidroksidehidroepiandrosteron sülfat'ın (16-alfa OH-DHEA-S) aromatisasyonuyla konversiyonundan olmak üzere plasentada östriol sentezinden kaynaklanır.

Normal insan gebeliği sırasında sürekli artan oranlarda , fetus ve plasantanın doğumundan sonra derhal biten hiperöstrojenik durum vardır.En erken gestasyonun 7.ci haftasında maternal dolaşıma giren östrojenlerin % 50'sinden çoğu plasental kaynaklıdır. Gerçekten de Diezfalusy ve Borell (34) üriner östrojen seviyelerinin gebeliğin en erken 78.ci gününde yapılan bilateral ooforektomi'den sonra düşmediğini göstermişlerdir. Gebe kadınlarda korpus luteum'un cerrahi olarak çıkarılmasından sonra üriner östrojen atılımı üzerine yapılan çeşitli çalışmalarda benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Gebelik döneminde gerek fetus , gerek plasenta ve gerekse anne bu endokrin aktiviteye katkıda bulunurlar. Fetoplazental Ünite ; peptid, nöropeptid ve steroid hormon gibi farklı yapılardaki hormonları salgılayabilen yegane endokrin sistemdir (2). Gebeliğin majör östrojeni gebelik dışında salgılanmayan östriol'dur. Gebelikte plasenta da 16 hidroksilaz enzimi olmadığından östron ve östradiol'dan östriol yapılamaz. Bunun için fetal karaciğerde DHEA-S'un ,östriol sentezi için esas prekürsör olan 16-hidroksi DHEA-S'a dönüşmesi gerekir (35,36). DHEA-S'ın fetal karaciğerde 16-hidroksilasyonu sonucu oluşan 16-alfa OH-DHEA-S plasentaya geçer. Plasentada fetal karaciğer ve adrenalde olmayan 3 enzim sisteminin etkisiyle (sülfataz ,3-beta hidroksisteroiddehidrogenaz ve aromataz) östriol'e çevrilir (37). (Şekil 5)



Şekil 5 : Feto-Plazental Ünit'de steroid sentezi.

Östriol maternal karaciğer ve böbrekte glikuronid veya sülfatlara bağlanarak yaklaşık yarısı safra ile enterohepatik dolaşıma karışır. Barsak bakterileri ile serbestleşen bir miktar östriol tekrar absorbe edilir. Anne idrarıyla atılan östriol'un %90'ına yakını fetal kökenli 16-alfa OH-DHEA-S'in plasental aromatisasyonu sonucu oluşur ve bu yüzden maternal üriner östriol seviyesi fetusun iyi durumda olduğunun potansiyel bir endikatörüdür. Östriol tayinlerinin seri halinde yapılması şarttır; değerlendirme ve tedavi için hiçbir zaman tek bir değer esas oluşturmaz. Çoğunlukla seri halindeki değerler bir standart eğri ile karşılaştırılır. Klinikte seri halinde östriol tayinlerinin en sık kullanıldığı durumlar; diabetle komplike olmuş gebelik, gebeliğin indüklediği hipertansiyon, intrauterin gelişme geriliği, postmaturite 'dir (38).

Fetal adrenalde DHEA-S yapımı fetal hipotalamohipofizer aksın kontrolü altında olduğundan, anensefali ve adrenal aplazilerde östriol sentezi azalır. Bundan başka maternal karaciğer, safra hastalıkları veya barsak florası bozuklukları (antibiyotik kullanımı) gibi hallerde de östriol azalır (39).

Fetus Adrenali

Insan plasentası tarafından östrojenin biosentezinde fetal adrenal korteksin önemli bir rolü vardır. Gerçekten de insan fetal adrenali eşsiz bir organdır. Karşılaştırıldığında fetal adrenal, fetusun en büyük organıdır. Normal olarak fetal adrenal glandın %85'inden daha fazla kısmının yetişkinlerin adrenallerinde bulunmayan fetal zon teşkil eder (40). İnsan fetal adrenal korteksi morfolojik olarak iki ayrı zondan oluşmuştur. Bunlar definitive (Adult) ve fetal zon 'dur. Definitive zon korteksin periferindeki hücrelerden oluşan ince bir banttır. Oysa fetal zon korteksin çoğunluğunu oluşturur ve midgestasyonda gland kitlesinin %80-90'nı meydana getirir (4,41).

Termde fetal adrenallerin ağırlığı yetişkinlerinkine yaklaşıp. Fetal adrenal'in sekretuar aktivitesinin doğrudan ölçümünün mümkün olmamasına rağmen bazı fetuslarda adrenal'in 100-200 mg steroid ürettiği tahmin edilmektedir. İstirahat halindeki erişkin adrenallerinin steroid üretiminin 20-30 mg'ı ender olarak aştığı düşünülecek olursa, fetal adrenal'in gerçekten önemli bir endokrin organ olduğu açıkça görülür. Doğumdan hemen sonra fetal adrenal korteks hızlı bir involüsyona uğrar ve adrenallerin ağırlığı yaşamın ilk bir kaç haftası sırasında şaşırtıcı bir şekilde azalır. İnsan fetusunun adrenallerinin doğumdan hemen önce erişilmiş olan

büyüklüğüne geç adolesan yaşama kadar tekrar ulaşamaz (40).
(Şekil 1)

Fetal adrenal'in , plasental östrojen prekürsörlerin biosentezi dışında aşağıda belirtilen fonksiyonlarda etkisinin olduğu düşünülmektedir.

- 1 - Akciğer alveollerindeki tip II hücrelerinden sürfaktan yapımını indükte etmesi ,
- 2 - Hipotalamik fonksiyonun ve tiroid -hipofiz aksının gelişimi ,
- 3 - Fetal gelişim sırasında plasental yapıda ,amniotik ve allantoik sıvıların birbirini takip eden iyonik kompozisyon değişikliğine etkisi ,
- 4 - Doğumdan sorumlu olan endokrin değişikliklerin başlaması,
- 5 - Glikoneogenezis'den de sorumlu olan hepatik enzimlerin gelişimi ,
- 6 - Timik involüsyonun başlaması (42).

Invitro çalışmalar 8 haftalık fetusun , kortizol sentez etme kabiliyetinin olduğunu göstermiştir.Sam Mesiano ve Robert B.Jaffe (4,43) yaptıkları bir çalışmada midgestasyonda (16-21 hafta) invitro olarak insan fetal adrenal'inin ,fetal zon hücrelerinde ACTH'ya cevap olarak büyük miktarlarda DHEA-S salgılanırken ; definitive zondan ise kortizol salgılandığını göstermişlerdir.

Fetal zonda DHEA-S yapımı için kolesterolün bir kısmı plasentadan alındığı gibi ,diğer bir kısmı da fetus sirkülasyonundan alınır.Ayrıca fetus adrenal korteksinde asetat'dan kolesterol sentez edilir.1987 yılında Mason ve arkadaşları (44)bir invitro çalışmalarında ;insan fetal adrenal hücrelerinin tek tabakalı kültürleri düşük ve yüksek dansiteli, lipoproteinli ortamda ACTH ile uyarılmış ,steroid prekürsörü olan kolesterolün düşük lipoproteinli ortamda daha yüksek oranda sentez edildiği gösterilmiştir.

Buna benzer bir çok çalışmada insan fetal adrenali steroid hormon biosentezi için ,fetal plazma LDL ve kolesterolü substrat olarak kullanılmaktadır. Termde doğan fetuslar üzerinde yapılan bir çalışmada DHEA-S yapımı yüksek olan fetuslarda LDL plazma konsantrasyonu düşük bulunmuştur (45).Fetal adrenallerde steroid biosentezinin azaldığı anensefalik fetuslarda plazma LDL ve kolesterol seviyesi yüksek tesbit edilmiştir (46).

C.Richard Parker ve arkadaşları (6) yaptıkları geniş

kapsamlı bir çalışmada 34-41 haftalık hipertansif annelerden (gebeliğin indükte ettiği hipertansiyon ,esansiyel hipertansiyonlu) doğan fetuslarda, fetal adrenal fonksiyon ve fetal plazma lipoprotein, kolesterol çalışılmıştır.Yeni doğanlardaki DHEA-S seviyesi maternal preeklapmsi'nin şiddetiyle ters orantılıdır.En düşük DHEA-S seviyeleri ,en ağır preeklamptik anne çocuklarında görülmüştür.Orta derecede DHEA-S seviyeleri yine orta dereceli preeklamptik anne çocuklarında görülmüştür.Hafif preeklamptik annelerin çocuklarındaki DHEA-S seviyeleri normale göre hafif düşük bulunmuştur.Hipertansiyonla komplike gebelerin amnion sıvısı, kan ve idrarındaki östriol seviyelerinin düşük olması fetal adrenal DHEA-S yapımının azalması sonucu olabilir (6). Intrauterin gelişme geriliği olan fetusların umbilikal kord DHEA-S seviyeleri ve annelerinde östriol seviyeleri normalin altındadır (47). Preeklampsi'li annelerin çocuklarında yapılan otopsielerde adrenal korteksin fetal zonunda yaygın nekroz görülmüş ve bu annelerin idrarında östriol atılımının da azaldığı tesbit edilmiştir (8).

34-36 gestasyonel haftanın başlangıcında fetal adrenallerin büyüme hızında aşırı bir artma olmaktadır (48).Buna paralel olarak fetal plazma DHEA-S seviyesinde de artma olur (45).Aynı gestasyonel haftalarda amnion sıvısı, maternal idrar ve plazmada östriol seviyesinde artma vardır (49,50,51).Gebeliğin son dönemlerinde fetal adrenal büyüme hızının artışı için gerekli sinyalin ne olduğu bilinmemesine rağmen insanda belli gebelik komplikasyonları bu prosesi muhtemelen modifiye etmektedir.Bunun en bariz örneği preeklamptik annelerin fetuslarında DHEA-S seviyelerinin düşük olmasıdır.Bu fetuslarda DHEA-S seviyelerinin azalması, DHEA-S yapımında esansiyel bir substrat olan LDL kolesterolün fetal plazmada eksikliğine bağlı değildir.Hatta bu tür infantlarda plazma LDL kolesterol seviyesi daha yüksek bulunmuştur.Preeklamptik anne çocukları içerisinde en düşük plazma DHEA-S seviyesi olanlarda ,bireysel olarak en yüksek plazma LDL kolesterol seviyeleri bulunmuştur (52,53).

Bech'in (8) 1971 yılında yaptığı araştırmada Rh/rh izoimmünizasyonu ,preeklampsi ,diabet gibi şiddetli gebelik komplikasyonları ve düşük östriol seviyeleri yüzünden doğuma yakın bir zamanda ölen bebeklerin adrenallerinde yapılan otopside fetal zon aktivitesinin azalmasına dair ,küçülme, yaygın nekroz ve hemoraji gibi morfolojik deliller bulmuştur.

Fetus kortizol konsantrasyonu yaklaşık olarak annenin dörtte biridir.Fetal kortizol'un transkortine afinitesi anneye aynı,oysa transkortin miktarı annenin beşte biri kadardır ki bu fetusdaki düşük kortizolün bir sebebi olabilir. Doğumdan önce işaretli radyoaktif kortizol verilen anne bebeklerinde doğum sonrası verilenin dörtte biri kadar

işaretli kortizol saptanmıştır.Bu da göstermektedir ki fetal kortizolün bir kısmı anne orjinlidir (28).

Beitins ve ark.(28) maternal-fetal kortizol ilişkisini saptamak için termde anneye radyoaktif kortizol ve kortizon içeren sıvı verdiler ,transfer ve çevrilme oranlarını ölçtüler.Bu çalışmanın sonuçları göstermiştir ki fetusta dolaşan kortizolün %75'i kendi,%25'i ise annenin katkısıyla oluşur (28).Oysa kortizonun çoğu anneden geçmektedir.Murphy ve ark.(54) gebe kadına radyoaktif kortizol infüze etmişler, fetal sirkülasyonda bunun %85'inin kortizona çevrildiğini saptamışlardır.Plasentada 11-beta-hidroksisteroid Dehidrogenaz enziminin yüksekliğinden dolayı ,kortizolü kortizona çevirerek yüksek maternal oranlardan fetusu korur.

Kordon plazma kortizol içeriği kortizondan daha düşüktür.Bu durum doğum sonrası yaklaşık bir ay kadar devam eder.Fetal kortizon ya anne kanından direkt olarak veya daha önce bahsedildiği gibi plasentadan geçen ,kortizolün kortizona dönüşmesiyle indirekt olarak alınır.Fetal kortizonun %82'si anne orjinlidir.Fetus kortizolü inaktif kortizona değiştirebilir,ancak adult'daki gibi kortizonu kortizole değiştiremez.

1982 yılında Murphy (55) tarafından insan fetal serum kortizol düzeylerinin gestasyon yaşıyla ilişkisi araştırılmış cinsiyet ve doğum şekliyle ilgili olmaksızın ,gestasyonun 20.ci haftasından sonra kortizolün hızla arttığı ,40.cı haftada ise on katına ulaştığı saptanmıştır. 1987 yılında Bernal ve ark.(5) 16-20 gestasyon haftaları arasında fetal serum kortizol ve kortizon değerlerinin hafifçe düştüğünü saptamış ,bunun fetal ağırlıkla ilgisi olabileceğini düşünmüş ancak fetal ağırlığın artışı ile kortizol düşüşü arasında zayıf bir bağlantı bulmuştur.Kortizolün yedi katı olan kortizonun düşüşü ,kortizol kadar bariz değildi ve kortizol / kortizon oranı bozulmamıştı. Bezin ağırlığındaki artış, kortizol yapımı düşük olan fetal zonun genişlemesi ile ilgilidir.

Aslında kortizol düşüşünün nedeni yapımdan ziyade bu haftalarda maternal geçişin azlığındandır. Nitekim midgestasyondan sonra geçişin artmasıyla 38.ci haftada kortizol düzeyi çok yüksek olarak tesbit edilmiştir.

ANNE VE FETUS ACTH'NİN ROLÜ

Fetal sirkülasyondaki ACTH'nin kaynağı olarak anne ve fetus hipofizi sorumlu tutulmuş ,ACTH'nin plasentadan geçip geçmediği araştırılmıştır.

1955 yılında Migeon ve ark.(56) doğum öncesi anneye ACTH verip doğum sonrası anne ve kordon kanında kortizol

düzeylerini ölçmüş ,anne ve kordon kortizolünü artmış,aradaki oranı değişmemiş olarak bulmuş ,buradan ACTH'nin ya plasentadan geçmediği yada plasentadan geçen ACTH' ya fetus adrenalinin cevapsız olabileceği sonucunu çıkarmıştır. Bir başka çalışmada ise radyoaktif işaretli ACTH anne koyuna verilmiş ,fetus sirkülasyonundaki miktarının ölçülemeyecek kadar az olduğu saptanmıştır (28).Allen ve ark.(57) doğumun hemen sonrası anne ve fetus kanında ACTH oranlarının birbirinden farklı olmadığını ,ancak anensefalisi olan iki bebekte ACTH düzeyinin anne'den çok düşük olduğunu ve ACTH salgılayan tümörü olan bir annenin bebeğinde , ACTH seviyesinin normal olduğunu saptamışlardır.Bu bulgular fetal hipofizin kendi ACTH'sını sentez ettiği ve plasentadan geçişin çok az olduğu veya hiç olmadığı görüşünü destekler.

Adenohipofiz gestasyonun 14.cü haftasında gelişimini tamamlar.9-10.cu hafada ise fetus kanında ACTH hormonu tayin edilebilir (24). Gestasyonun 12-20 haftalarında en yüksek düzeyde olan fetus serum ACTH değerinin 34.cü haftadan terme doğru giderek düştüğü ; seksio ,normal veya indüklenmiş vajinal doğum sonrası kordon kanı değerleri arasında fark olmadığı tesbit edilmiştir (58). Gestasyonel 20.ci haftadan sonra fetus serum ACTH değerinin düşmesinin nedeni ;bu haftalardan sonra hızla artan kortizol salgısının negatif feed-back etkisidir.Bu da fetal hipotalamo-hipofizer sistemin gebeliğin ikinci yarısında işleyişinin göstergesidir.

Gestasyonun 14.cü haftasında hipotalamus diensefalon'un alt parçasından gelişir ,6-8.ci haftada gelişmeye başlayan portal damarlar 15-20.ci haftalar arasında hipofize ulaşırlar.10.cu haftadan itibaren serotonin ,dopamin, noradrenalin gibi nörotransmitterler hipotalamusda gösterilebilir. Fetus plazma ACTH değeri üzerine CRF'nin etkisi B.Y.Hargrave ve J.C.Rose (59) tarafından araştırılmış ,bu amaçla koyun fetuslarına gestasyonun 107.ci , 126.ci günü ve son haftasında CRF infüze edilmiş ,her üç grupta da ACTH ve kortizol düzeyleri bazal değerlere oranla anlamlı yüksek bulunmuştur.Buradan gebelikte fetal adrenele yanıt olarak ACTH'nin salgılanması CRF'nin yükselmesine bağlı sonucunu çıkarmışlardır.

Cathiart ve ark.(60) tarafından koyun fetus adrenal hücreleri üzerine ACTH'nin etkisi invitro olarak çalışılmış,kolesterolden pregnanololun metabolizması aşamasında enzimlerin aktivasyonu için ACTH'ya mutlak gereksinim olduğu ispatlanmıştır.Yapılan diğer bir çalışmada koyun fetuslarına gestasyonun sonuna yakın ,kortizol sentez inhibitörü verilip, ACTH düzeylerinin artıp artmadığı öğrenilmek istenmiştir. Deneyin sonunda steroid sentezi inhibe edilen fetuslarda kortizolün düşük ,ACTH'nin yüksek olduğu tesbit edilmiştir (61).

Doğumun Başlangıcı

İnsan doğumundaki indüksiyon mekanizması hala tam açıklığa kavuşmamıştır. Bazı hayvan fetuslarında spontane doğum indüksiyonunun son bir kaç günü içerisinde, kan kortizol seviyeleri büyük ölçüde artmaktadır. Koyun fetusunda ACTH'nin direkt infüzyonu ile doğumu başlatmak mümkündür (31). Ancak insan fetuslarında bu tam olarak gösterilememiştir. Bu konuda sonuçlar değişiktir. Bazı çalışmalarda kortizol değerleri spontan doğumlarda, indüklenmiş doğumlara göre daha yüksektir (62,63,64). Ancak diğer çalışmalarda kortizol değerleri açısından, spontan doğumlar ile indüklenmiş doğumlar arasında fark bulunmamıştır (9,10,65,66). Travaysız sezeryanla doğan fetuslarda kortizol konsantrasyonları vajinal olarak doğanlardan daha düşük bulunmuştur (9,10,63,64,65,66,67).

Pokoly (9) doğumun başlangıcında kortizolün rolünü seksiyö, normal ve indüklenmiş vajinal doğumlarda kordon kanı kortizol düzeylerini tayin ederek incelemiş, vajinal doğumda kortizolu yüksek bulmuş, bunun fetal stress sonucu olduğunu, doğumu başlatan mekanizma olarak düşünölemeyeceğini ileri sürmüştür.

Rhesus maymunlarında fetal hipotalamo-hipofizer alan tahrip edildiğinde gebelik 2-3 hafta uzamış, aynı işlem anne maymunda uygulandığında termi takiben doğum ağrıları başlamıştır (68).

Bugüne kadar doğumun başlangıç mekanizması ile ilgili görüşler birleştirilememiştir. Fetal sinyaller süphesiz önemlidir, ancak bunların yapı ve öncelikleri henüz tam olarak açıklanamamıştır. Günümüzde uterusda yapılan prostaglandinlerin doğum evlemini başlatmada esas işleve sahip oldukları belirlenmiştir (69).

Sürfaktan Yapımı :

Yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda akciğer matürasyonunda kortizolün rolü olduğu gösterilmiştir. Gebe koyunlarda yapılan çalışmalarda ACTH veya kortizol infüzyonu ile gebelik dönemlerinde sürfaktan yapımının arttığı gözlenmiştir. Kortizol bir çeşit enzim aktivitesini arttırarak sürfaktan yapımını hızlandırır. Bu etkisi fetal tavşanlara kortizol enjekte edilerek akciğer epitelizasyonunun ve sürfaktan yapımı artışının gösterilmesiyle ispatlanmıştır (28).

Naeye ve arkadaşları (70) yaptıkları bir çalışmada 387 yenidoğanın otopsi analizinde hiyalen membran hastalığı ile doğan bebeklerin adrenal glandlarının, sağlıklı yenidoğanların adrenal glandlarından %19 oranında daha hafif olduğunu

tesbit etmişlerdir. Doğumdan evvel enfekte olmuş yenidoğanlarda ise daha büyük adrenal glandlar tesbit etmişler ve hiyalen membran hastalığına bunlarda rastlamamışlardır.

1972 yılında Liggins ve Howie (71) ,erken doğum tehdidi vakalarında anneye betametazon verilmesinin ,prematüre yenidoğanda hiyalen membran hastalığının insidens ve şiddetini önemli ölçüde azalttığını göstermişlerdir. Betametazon ve diğer kortikosteroidlerin hiyalen membran hastalığının sıklığını azaltma mekanizmaları aşikar değildir.Quirk ve ark. (72) Columbia -Presbyterian Tıp Merkezinde 3 yıllık deneylerinin retrospektif analizinde , betametazon kullanımlı yada kullanımsız durumların fetusun geleceğinde değişiklik yapmadığını belirlemişlerdir. Anneleri betametazon alan belirgin preterm 84 infant'ın %14.1'inde, anneleri steroid almayan 84 infant'ın %16.4 'ünde hiyalen membran hastalığı gelişmiştir.Tedavi edilen grubun %88'i ,kontrol grubunun %87 'si hayatta kalmışlardır.Buna benzer çalışmaların bulunmasından dolayı hiyalen membran hastalığı riskini azaltmak için profilaktik kortikosteroid kullanımı halen tartışmalıdır.

Doğum Şekli ve Stresin Fetal Adrenal Fonksiyona Etkisi

Selye'nin genel adaptasyon teorisine göre soğuk ,açlık, somatik ve fizik travma gibi çeşitli stresler organizmada stresin tipine bağlı spesifik değişikliklere yol açarlar.Bu adaptasyon mekanizmasında hipofizer-adrenokortikal sistem önemli rol oynar. ACTH ve beta-endorfin yapımı artar, adrenal kortekse uyarı ile kortikosteroidler salgılanır.

Pokoly (9) 1973 yılında doğum şekline göre kordon kanı kortizol düzeylerini incelemiş ,vajinal yolla doğan bebeğin kortizol düzeyini seksiyoyla doğanlara göre daha yüksek bulmuştur.İndüksiyonlu ve spontan vajinal doğan çocukların kordon kanı kortizol düzeyleri arasında fark bulunmamıştır. Buradan fetal adrenal bezin doğum stresine yanıt olarak kortizol düzeyini arttırdığı sonucunu çıkarmıştır.

Yapılan çalışmalarla miyatta vajinal doğan infantlarda kordon kanı kortizol değerleri, elektif seksiyoydaki kordon kanı kortizol seviyelerinde belirgin yükseklik bulunmuştur (9,11,63,68,73).

Ohrlander ve ark.(10) erken travayda fetal skalp kanındaki kortizol seviyelerinin seksiyoyla doğan infantların kordon kanındaki kortizol seviyelerinden farklı olmadığını göstermişlerdir. Travay esnasında fetal skalp kanındaki kortizol seviyesinin sürekli yükselmesinin stres cevabı olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Cindy A Harlin ve ark.(74) 1992 yılında miyadda doğan infantlarda kordon arter kanında pH , Bikarbonat ,parsiyel karbondioksit basıncı, parsiyel oksijen basıncı ; kordon venöz kanında DHEA-S ve kortizol düzeyine bakarak respiratuar asidozlu infantlarla nonasidotik infantları karşılaştırmışlardır.Kordon kanı DHEA-S seviyelerini asidotik infantlarda en düşük , nonasidotik infantlarda en yüksek DHEA-S seviyelerini bulmuşlardır ,öte yandan kortizol seviyelerini asidotik infantlarda en yüksek , nonasidotik infantlarda da en düşük seviyede bulmuşlardır.Bunun sonucunda eylem sırasında intrauterin kötü şartlara bağlı olarak fetal adrenal fonksiyonlarda DHEA-S'in düştüğünü, kortizolun yükseldiğini tesbit etmişlerdir.

S.Sybulski ve ark. (66) spontan vajinal doğan infantlarda kordon kanı kortizol seviyeleri ile, oksitosin ile indüklenen doğum sonrası ve travayı takiben acil seksiyoyapılan infantlarda kordon kanı kortizol seviyelerini karşılaştırmışlardır. Bu üç grup arasında anlamlı bir farklılık bulamamışlardır.Fakat en yüksek kortizol seviyelerini spontan vajinal doğan infantların kordon kanında bulmuşlardır.Travaya girmeden elektif seksiyoya alınan vakalarda ortalama kortizol seviyelerini ,spontan vajinal doğum veya indüklenmiş travay vakalarından belirgin olarak az bulmuşlardır.Kortizol seviyeleri açısından şu kanaate varmışlardır.Travay ve vajinal doğum kordon plazma kortizol seviyelerinde belirgin yükselmeye sebep olur.Fakat spontan ve indüklenmiş travaylar arasında belirgin bir farklılık yoktur.

C.Richard Parker ve ark. (22) 1993 yılında yaptıkları bir araştırmada ,fetal distress ve asidemi göstermeyen ankomplike vajinal doğmuş çocuklarla ,intrapartum strese uğramış vajinal veya seksiyoy ile doğurtulan infantların kordon kanı DHEA-S ve kortizol seviyelerini karşılaştırmışlardır. Doğum şekline bakılmaksızın fetal distressli infantlarda en yüksek kortizol ve en düşük DHEA-S seviyesini saptamışlardır.Doğum şekline göre ise vajinal yoldan doğmuş distressli infantlarda anlamlı olarak en yüksek kortizol ,en düşük DHEA-S seviyelerini tesbit etmişlerdir. İstatistiki olarak DHEA-S seviyesi bakımından doğum metoduna bağlanabilecek önemli bir fark bulunmamıştır.Kordon kortizol seviyesi vajinal doğumlarda seksiyoy sezeryana göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

C.Richard Parker ve ark.'nın (75) 1986'da yaptıkları bir araştırmada gebeliğin indükte ettiği (preeklamsi) hipertansiyonlu annelerden doğan çocuklarla ,normal annelerden doğan çocuklarda kordon kanında DHEA-S seviyesini karşılaştırmışlardır.Ağır preeklamsili annelerden doğan çocukların kordon kanı DHEA-S seviyeleri,normal annelerden doğan çocuklarınkiyle kıyaslandığında anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Murphy (76) hiyalen membran hastalığı olan 10 prematürerin hayatın ilk gününde plazma kortizol seviyelerini ölçmüştür. Normalde sağlıklı term infantlarda doğum esnasındaki stress veya anneden geçen serbest kortizolün katkısıyla arttığı düşünölen kordon kanı kortizol düzeyi 24 saat sonra hızla düşer ,bu olay prematürelerde termdekilerinden farklı değildir.Ancak stres altındaki hasta prematürelerde hayatın 3.cü ve 5.ci günleri plazma kortizol düzeyi normalin bir kaç katı artmıştır.

Yapılan başka bir çalışmada respiratuar distressi olan prematürelere plazma kortizol düzeyi aynı gestasyon ayındaki sağlıklı prematürelere karşılaştırılmış, hasta grupta dört kat daha fazla bulunmuştur (77).

Bütün bu çalışmalar perinatal ve intrapartum dönemde organizmanın strese yanıt olarak ,plazma kortizol düzeyini arttırdığını ,DHEA-S seviyesini ise azalttığını göstermektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmanın Yapıldığı Yer:

Gaziantep Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı'nda Kasım 1993 - Ağustos 1994 tarihleri arasında doğan fetusların kordon kanında bu çalışma yapıldı.

Normal vajinal yolla doğmuş 25 fetus kordon kanı kontrol grubunu ,indüksiyonla vajinal doğmuş 10 fetus kordon kanı, elektif (travay başlamadan yapılmış) seksiyoyla doğmuş 25 fetus kordon kanı ,fetal distres nedeniyle acil seksiyoyla yapılmış 10 fetus kordon kanı vaka grubunu oluşturuyordu.

Gebelik süreleri tüm gruplarda ultrasonografik olarak ve son adet tarihlerine göre hesaplandı ,yenidoğanlar Pediatri Ana Bilim Dalı tarafından da değerlendirildi ve ortak kanıya varıldı.

Doğumların tümü miyadında (38-41 gestasyonel hafta), bebeklerin doğum ağırlığı 2.500.-gramın üzerindeydi.Yeni doğanların tümünde hiyalen membran hastalığı ve anomalili bebek yoktu.Altta yatan gebelik komplikasyonlarının fetal adrenal steroidogenezi etkileyebileceği düşünülerek bu çalışmada sistemik hastalığı olmayan kortikosteroid tedavisi görmeyen ankomplike gebelikli kadınların fetusları çalışma kapsamına alındı.Bebeklerin APGAR'ı 1.ci ve 5.ci dakikalarda 7'nin üzerindeydi ,sistemik muayeneleri normaldi.Vajinal doğumlar spontan seyrine bırakıldı.Vakalara lokal anestezi ile Median veya mediolateral epizyotomi yapıldı.

Indüksiyonla vajinal doğum endikasyonu 41.ci gestasyonel hafta ve Bishop skoru uygun olan 10 anneye oksitosin uygulanarak yapıldı.

Elektif seksiyoyla doğum endikasyonu daha önceki doğumu sezeryanla sonuçlanmış veya primigravid makadi prezentasyon olan gebelere uygulandı.

Fetal distres nedeniyle seksiyoyla yapılan vakalar,intrapartum fetal monitoring sonucu fetal kalp hızı paternine ve baş pelvis uygunsuzluğu olan gebelere yapıldı.

Vajinal ve sezeryan doğumlarda ,kordon kan örneği bebek doğduktan sonra klempe edilmiş göbek kordonunda plasental taraftan arteriyel ve venöz ayrımı yapılmadan karışık olarak düz santrifüj tüpüne alındı.Alınan kan örnekleri 15-20 dakika bekletildikten sonra 2500 devirde 5 dakika santrifüje edilip serumu ayrıldı.Serum kortizol ve DHEA-S düzeyleri için küçük

plastik tüplere 2 cc.serum örnekleri konulup ağızları kapatılarak ,ölçüm yapılacak zamana kadar bekletilmek üzere (-20) derecede dipfirizde saklandı.

Serum Kortizol ve DHEA-S Düzeylerinin Ölçülmesi :

Alınan serum örneklerindeki kortizol ve DHEA-S konsantrasyonu " Diagnostic Products Corporation " firmasından sağlanan , "COAT -A- COUNT " TKCO-1 kitleriyle kortizol , TKDS-1 kitleriyle DHEA-S ölçüldü. Ölçümlerin esası iyot -125 'le işaretli ve işaretli olmayan antijenlerin tüp cidarına sıvalı olan antikora kompetitif bağlanma esasına dayalı radyo immuno assay metodudur.Tüplerdeki radyoaktivite "LKB 1275 MINI GAMMA " model gamma sayıcıda okundu. Yarı logaritmik kağıda çizilen standart eğriden sonuçlar kortizol için ug/dl , DHEA-S için nmol/ L cinsinden hesaplandı.

Yöntem için Gerekli Maddeler:

- 1 - Kortizol ve DHEA-S 'a karşı antikor kaplı tüpler,
- 2 - Iyot-125 işaretli tamponlanmış sıvı halde kortizol ve DHEA-S ,
- 3 - İnsan serumundan hazırlanmış kortizol için A 'dan F'ye kadar sırasıyla 0 ,1 ,5 ,10 , 20 ve 50 ug/dl kortizol içeren, DHEA-S için A' dan G' ye kadar sırasıyla 0 ,140 , 540 ,1360 ,5400 ,13600 , 27100 nmol/ L DHEA-S içeren kalibratörler (kortizol için 6 ,DHEA-S için 7 kullanıldı.)

Yöntem :

Koated tüp yöntemi ; Iyot -125 işaretli kortizol ve DHEA-S ile , hasta serumundaki kortizol ve DHEA-S 'in tüp cidarına sıvalı bulunan antikora yarışmalı olarak bağlanması esasına dayanır.İşaretli ve işaretli olmayan (hasta serumundaki kortizol ve DHEA-S) kortizol ve DHEA-S' in antikora bağlı olmayan bölümünü uzaklaştırmak için süpernatant dökülür ,tüpte antikora bağlı işaretli ve işaretli olmayan kortizol ve DHEA-S kalır.Bundan sonra tüpün gamma sayıcıda saydırılarak sayım miktarı bulunur .Bu sayım miktarının kalibrasyon eğrisindeki konsantrasyon karşılığı ,hasta serumundaki mevcut kortizol ve DHEA-S düzeyini verir.Ölçülen değer DHEA-S ve kortizol için total 'dir , diğer steroidlerle çapraz reaksiyon vermez.

Ölçümün Yapılması:

Kortizol ve DHEA-S için ölçümün yapılması esası aynıdır. DHEA-S için yapılan işlem kortizolden farklı ise belirtilmiştir.

1- Dört adet düz 12 * 75 mm 'lik polypropylene tüpüne T (Total sayım) ve NSB (Nonspesifik bağlanma) çiftler olarak işaretlenir (Coat - A -Count) yönteminde nonspesifik bağlanma karakteristik olarak düşük olduğundan , sonuçların doğruluk ve kalitesinden kaybetmeden nonspesifik bağlanma, tüpleri çalışma dışı bırakabilir.

Kortizol için ;Kortizol antikoru ile kaplı 12 tüpü A' dan (Maksimum bağlanma) B' ye doğru , F' ye kadar çift olarak işaretlenir, diğer antikor kaplı tüpleride yine çift olarak kontrol ve hasta örnekleri için işaretlenir.

DHEA-S için ; DHEA-S antikoru ile kaplı 14 tüpü A' dan B' ye doğru ,G' ye kadar çift olarak işaretlenir.

Kalibratörler		ug/dl		nmol/L	
-----		-----		-----	
Kortizol-DHEA-S		Kortizol-DHEA-S		Kortizol-DHEA-S	
-----		-----		-----	
A (MB)	A (MB)	0	0	0	0
B	B	1	5	27.6	140
C	C	5	20	138	540
D	D	10	50	276	1360
E	E	20	200	552	5400
F	F	50	500	1380	13600
	G		1000		27100

2 - Sıfır kalibratör A' dan ,kortizol için 25 uL , DHEA-S için 50 uL NSB ve A tüplerine konur .Diğer her kalibratörden kontrol ve hasta serumlarından kortizol için 25 uL , DHEA-S için 50 uL alınarak hazırlanan tüplerin dibine konur.

3 - Her bir tüpe 1 mL kortizol eklenir , karıştırılır (DHEA-S için 1 mL DHEA-S eklenir , karıştırılır.

4 - Tüm tüpler kortizol için 37 derecede 45 dakika ,DHEA-S için 37 derecede 30 dakika su banyosunda tutulur.

5 - T tüpü hariç boşaltılır,(Kortizol ve DHEA-S için aynı işlem.)

6 - Gamma sayıcıda 1 dakika sayılır.

Hesaplama

Kortizol ve DHEA-S konsantrasyonunu kalibrasyon eğrisinde hesaplamak için önce ,her çift tüpün dakikadaki

ortalama düzeltilmiş non-spesifik bağlanma (NSB) miktarı hesaplanır.

Net sayım: Ortalama CPM- Ortalama NSB CPM (dakikadaki sayım)

Bundan sonra her tüp çiftindeki bağlanma maksimum bağlanmanın yüzdesi olarak hesaplanır (A tüpündeki sayım NSB düzeltilmiş olarak kullanılır).

Yüzde bağlanma : Net sayım / Net Maksimum Bağlanma sayısı(MB) X 100

Hesap non-spesifik bağlanma için yapılmış düzeltme atılarak basitleştirilebilir.Kalibratörlerin sınırları içindeki örnekler yüzde bağlanma ,doğrudan ortalama CPM'den hesaplandığındaki ile hemen hemen aynı sonucu verir.

Kit'teki mevcut olan logaritmik grafik kullanılarak , dikey ekseninde yüzde bağlanma ,yatay eksenindeki kortizol için B'den F'ye kadar ,DHEA-S için B'den G'ye kadar her kalibratör için işaretlenir ve bu işaretleri birleştiren çizgi çizilir. Bilinmeyenlerin kortizol ve DHEA-S konsantrasyonları çizgiden bulunur.

İstatistik Metod

Elde edilen veriler arasındaki farkın istatistiksel analizi parametrik iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi ile yapıldı (78).

Kontrol grubunu oluşturan normal vajinal yolla doğum yapmış 25 bebeğe ait özellikler Tablo 1 'de görülmektedir.

Tablo.1 Kontrol Grubuna Ait Bulgular

No:	Anne Yaşı	Bebegin Cinsiyeti	Bebegin Ağırlığı (gram)	Kordon Kortizol Düzeyi (ug/dl)	Kordon DHEA-S Düzeyi nmol/L
1	25	K	3300	15	5820
2	24	E	4100	14	4850
3	22	K	2900	24	5450
4	21	K	3200	5.7	4980
5	18	E	3600	4.3	5800
6	33	E	3000	6.4	5980
7	25	K	3700	15	5020
8	29	E	3400	7.4	4810
9	32	K	3500	18	5975
10	30	E	2800	9	6075
11	36	K	3700	14	4900
12	18	E	3300	12	4575
13	18	E	3600	4.3	5850
14	20	K	3700	8.6	6010
15	21	K	4200	11	5750
16	24	E	3400	11.8	5875
17	19	K	3300	14.2	5845
18	19	E	3600	6.8	6050
19	23	K	3100	16	5475
20	28	K	4100	13.8	4890
21	22	E	3200	11.4	5080
22	35	E	3700	13.2	6050
23	31	K	3500	12.9	5675
24	27	E	4000	14.1	6025
25	33	E	3600	6.4	5990

Aritmetik Ort. +/- Standart Hata

25.32 +/- 1.1

3500 +/- 73.5

11.6 +/- 0.9

5552 +/- 99.5

Tabloda görüldüğü gibi kontrol grubunun anne yaş ortalaması 25.32 +/- 1.1 yıldır. Bebeklerin 252'si erkek, 148'i kız, bebeklerin ağırlık ortalaması 3500 +/- 73.5 gramdır. Kordon kanı kortizol düzeyi ortalaması 11.6 +/- 0.9 ug/dl, kordon kanı DHEA-S düzeyi ortalaması 5552 +/- 99.5 nmol/L'dir.

Elektif seksiyö ile doğum yapan 25 bebege ait bulgular Tablo.2 'de görölmektedir

Tablo.2 Elektif Seksiyö Grubuna Ait Özellikler

No:	Anne Yaşı	Bebegin Cinsiyeti	Bebegin Ağırlığı (gram)	Kordon Kortizolu Düzeyi (ug/dl)	Kordon DHEA-S Düzeyi nmol/L
1	30	E	3100	6.2	6010
2	37	K	3800	6.5	5490
3	21	K	3600	8.5	5300
4	23	K	4000	9	4925
5	30	E	2900	20	5380
6	37	E	3300	8.9	5985
7	29	K	4100	4.2	5510
8	19	E	2800	7.9	4950
9	20	K	3800	6.9	5250
10	21	K	3100	13	4845
11	28	E	2800	11.2	4620
12	26	E	3200	5.6	5565
13	30	E	3400	8.8	6075
14	32	K	4300	12	5010
15	27	E	2800	13	5220
16	22	E	3700	6.8	4935
17	34	K	3600	5.9	5485
18	36	E	4100	6.4	4875
19	38	K	2900	8.8	4790
20	29	K	3100	14	5000
21	32	E	3300	7.6	5390
22	20	E	2900	5.4	5595
23	22	K	4000	16	6050
24	31	E	3600	8.6	5410
25	26	E	2800	7.8	4965
Aritmetik Ort. +/- Standart Hata	28 +/- 1.2		3400 +/- 96.3	9.2 +/- 0.7	5304.8 +/- 84

Elektif seksiyö ile doğum yapan annelerin yaş ortalaması 28 +/- 1.2 yıldır. Bebeklerin %56 'sı erkek ,%44 'ü kızdı. Ortalama doğum ağırlığı 3400 +/- 96.3 'gramdır. Kordon kortizolu düzeyi 9.2 +/- 0.7 ug/dl , kordon kanı DHEA-S düzeyi 5304.8 +/- 84 nmol/l 'dir.

Fetal distres nedeniyle seksiyo yapılan bebek grubuna ait degerler Tablo.3'de görölmektedir.

Tablo.3 Fetal Distres Sebebiyle Seksiyo Yapılan Bebek Grubuna Ait Değerler.

No:	Anne Yaşı	Bebegin Cinsiyeti	Bebegin Ağırlığı (gram)	Kordon Kortizol Düzeyi (ug/dl)	Kordon DHEA-S Düzeyi nmol/L
1	31	K	3100	18	2180
2	32	E	3400	23	3620
3	28	E	2900	29	4810
4	35	E	4200	32	5110
5	31	K	3700	22	3800
6	34	E	4000	21	3750
7	33	E	3100	31	4225
8	29	K	3400	19	5500
9	31	K	3700	28	3490
10	36	E	3000	20	3500

Aritmetik Ort. +/- Standart Hata 32 +/- 0.8 3450 +/- 139.3 24.2 +/- 1.7 3998.5 +/- 303.1

Fetal distres sebebiyle seksiyo olan annelerin yaş ortalaması 32 +/- 0.8 'yildir. Bebeklerin %60'ı erkek ,% 40 'ı kızdır. Bebeklerin doğum ağırlığı ortalaması 3450 +/- 139.3 'gramdır. Kordon kanı kortizol düzeyi 24.2 +/- 1.7 ug/dl ,kordon kanı DHEA-S düzeyi 3998.5 +/- 303.1 nmol/l 'dir.

Indüksiyonla başlatılmış vajinal doğan bebeklere ait bulgular Tablo.4 'dedir.

Tablo.4 Indüksiyonlu Vajinal Doğumda Bebege Ait Bulgular

No:	Anne Yaşı	Bebegin Cinsiyeti	Bebegin Ağırlığı (gram)	Kordon Kortizol DÜzeyi (ug/dl)	Kordon DHEA-S DÜzeyi nmol/L
1	30	K	3000	11	5800
2	21	K	3700	17	5250
3	25	K	3900	10.4	6020
4	34	E	3000	14	4810
5	29	E	3400	11.2	5995
6	23	K	3100	14.8	4650
7	27	K	3300	16	6050
8	32	E	3600	18.1	5825
9	28	E	3300	13.4	4980
10	33	K	3800	10.1	4850

Arıtmelik Ort. +/- Standart Hata 28.2 +/- 1.4 3410 +/- 103.8 13.6 +/- 0.9 5423 +/- 179.9

Indüksiyonlu vajinal doğum yapmış annelerin yaş ortalaması 28.2 +/- 1.4 'yıl idi. Bebeklerin 740 'ı erkek ,760 'ı kız ,bebeklerin ağırlık ortalaması 3410 +/- 103.8 'gramdır. Kordon kanı kortizol düzeyi 13.6 +/- 0.9 'ug/dl ,kordon kanı DHEA-S düzeyi 5423 +/- 179.9 nmol/l 'dir.

Elektif seksiyoy ile normal vajinal yolla doğan bebeklerin kordon kanı kortizol ve DHEA-S değerleri Tablo.5 'de karşılaştırıldı.

Tablo 5: Elektif seksiyoy ile normal vajinal yolla doğan bebeklerin kordon kanı kortizol ve DHEA-S değerlerinin karşılaştırılması

	Doğum Şekli		t	p
	Elektif Seksiyoy	Normal Vajinal		
Kordon Kortizolu (ug/dl)	9.2 +/- 0.7	11.6 +/- 0.9	t:2.003	p >0.05
Kordon DHEA-S Düzeyi (nmol/l)	5304.8 +/- 84	5552 +/- 99.5	t:1.9	p >0.05

Elektif seksiyoy ile doğan bebeklerin kordon kanı kortizol düzeyi ile, normal vajinal yolla doğan bebeklerin kordon kanı kortizol değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Ancak elektif seksiyoy grubuna ait bebeklerin kordon kanı kortizol düzeyi, normal vajinal yolla doğan bebeklerinkinden daha düşüktü. Fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Elektif seksiyoy ile doğan bebeklerin kordon kanı DHEA-S düzeyi ile, normal vajinal yolla doğan bebeklerin kordon kanı DHEA-S değerleri arasında da anlamlı bir fark bulunamadı. Elektif seksiyoy grubuna ait bebeklerin kordon kanı DHEA-S düzeyi, normal vajinal yolla doğan bebeklerinkinden daha düşüktü. Fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Fetal distres nedeniyle seksiyö yapılmış bebekler ile,normal vajinal yolla doğan bebeklerin kordon kanı kortizol ve DHEA-S değerleri Tablo.6'da karşılaştırıldı.

Tablo 6: Fetal distres nedeniyle yapılmış seksiyö ile normal vajinal doğan bebeklerin kordon kanı kortizol ve DHEA-S değerlerinin karşılaştırılması

	Doğum Sekli			
	Fetal distres nedeniyle Yapılmış Seksiyö	Normal Vajinal		
Kordon Kortizolu (ug/dl)	24.2 +/- 1.7	11.6 +/- 0.9	t: 6.92	p < 0.05
Kordon DHEA-S Düzeyi (nmol/l)	3998.5 +/- 303.1	5552 +/- 99.5	t: 6.33	p < 0.05

Fetal distres nedeniyle yapılmış seksiyö sonucu doğan bebeklerin kortizol düzeyi ile,normal vajinal yolla doğan bebeklerin kordon kanı kortizol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.Kordon kortizol düzeyi normal vajinal yolla doğan bebeklerinkinden yaklaşık olarak 2 katından fazla idi.

4 grup arasında en yüksek kordon kortizol değerleri fetal distres nedeniyle seksiyö yapılan gruba aitti.

Fetal distres nedeniyle yapılan seksiyö sonucu doğan bebeklerin kordon kanı DHEA-S düzeyi ile ,normal vajinal yolla doğan bebeklerin kordon kanı DHEA-S değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu.Gruplar arasında en düşük kordon DHEA-S düzeyleri fetal seksiyö sebebiyle yapılan gruba aitti.

İndüksiyonla vajinal doğum ile normal vajinal yolla doğan bebeklerin kordon kanı kortizol ve DHEA-S düzeyleri Tablo.7 'de karşılaştırıldı.

Tablo 7: İndüksiyonla vajinal doğmuş bebeklerin kordon kanı kortizol ile DHEA-S değerlerinin karşılaştırılması

	Doğum Şekli			
	İndüksiyonla Vajinal	Normal Vajinal		
Kordon Kortizolu (ug/dl)	13.6 +/- 0.9	11.6 +/- 0.9	t: 1.25	p > 0.05
Kordon DHEA-S Düzeyi (nmol/l)	5423 +/- 179.9	5552 +/- 99.5	t: 0.67	p > 0.05

Tabloda da görüldüğü gibi her iki grup değerleri birbirlerine çok yakındı. İndüksiyonla vajinal doğmuş bebeklerin kordon kanı DHEA-S düzeyini ,normal vajinal doğmuş bebeklerinkiyle kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Kortizol değerleri açısından da anlamlı farklılık bulunamadı.

T A R T I Ş M A

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlara göre; Kontrol grubu olarak incelediğimiz spontan vajinal yolla doğmuş bebeklerin kordon kanı kortizol ortalaması 11.6 ± 0.9 ug/dl ,kordon kanı DHEA-S ortalaması 5552 ± 99.5 nmol/L ' dir (Tablo.1) Yaptığımız çalışmada fetal kortizol ve DHEA-S düzeyini etkileyen en önemli faktörün doğum şekline göre çok fetusun stres durumu olduğu görülmüştür.

Talbert ve ark.(73) tarafından spontan vajinal doğumda kordon kanı kortizol ortalaması 8.3 ± 1.0 ug/dl olarak , Bacigalupo ve ark (79) tarafından ise biraz daha yüksek 16 ± 1.0 ug/dl olarak Murphy (80) tarafından yapılan bir çalışmada ise spontan vajinal doğumda kordon kanı kortizol ortalamasını bizim bulduğumuz değere yakın olarak 9.3 ± 2.9 ug/dl tesbit edilmiştir.Sybulski ve ark. (66) spontan başlayan 162 vajinal doğumda ortalama kordon kortizolünü 7.43 ± 0.29 ug/dl olarak ölçmüştür.

Fetal serum kortizol düzeyinin gestasyonun 20.ci haftasından sonra özellikle son iki haftada hızla yükseldiği,kordon kanında tesbit edilen kortizol konsantrasyonunun doğum sonrası ilk altı saatte hızla düştüğü ,3.cü günde 6.2 ± 2.8 ug/dl olarak tesbit edildiği ,5.ve 6.cı günler yükselmeye devam ederek sonra tekrar düşmeye başladığı ,literatürlerde bildirilmiştir (55,81,82).

Doğum sonrası ölçülen yüksek kordon kortizol konsantrasyonuna travay esnasında fetusun maruz kaldığı hipoksi ve mekanik travmanın neden olabileceği düşünülmüş, bu görüşten yola çıkılarak Pokoly (9),spontan vajinal doğum ve travay başlamaksızın yapılmış elektif seksiyo ile doğumda kordon kortizol seviyelerini ölçmüş ,kordon kortizol düzeyini vajinal doğumda elektif seksiyo ile doğumdan anlamlı derecede yüksek bulmuştur .

Talbert ve ark.benzer bir çalışmada kordon kortizol değerini ,yine vajinal doğumda elektif seksiyo ile olan doğuma göre anlamlı olarak yüksek ölçmüş ,her iki araştırmacı yüksek kortizol konsantrasyonunun doğum stresine bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir.Bizde araştırmamızın ikinci bölümünde elektif seksiyo ile doğan fetusların kordon kortizol konsantrasyonlarını ölçtük ve bulduğumuz değerleri spontan vajinal doğum ile karşılaştırdık.

Elektif seksiyo ile doğmuş bebeklerin kordon kanı kortizol ortalaması 9.2 ± 0.7 ug/dl dir.(Tablo 2). Spontan vajinal doğmuş bebeklerin kordon kanı kortizol düzeyinden (11.6 ± 0.9 ug/dl) daha düşük görülüyorsa da ,istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (t: 2.003 ,p > 0.05) (Tablo.5).Oysa yukarıda bahsedilen çalışmalarda vajinal

doğumda kordon kanı kortizol değeri yüksek bulunmuş ve sebebinin doğum stresi olduğu ileri sürülmüştür.

Murphy (55) doğum şekline göre kordon kortizol düzeyini ölçmüş ,spontan vajinal doğum ve elektif seksiyoda benzer değerler bulmuş ,doğuma yakın kortizol artışının doğum stresinden değil ,dokuların gelişmesine bağlı olduğunu ileri sürmüştür.

Bacigalupo ve ark.(79) doğumdan hemen sonra kordon kanı kortizol ,ACTH ve beta-endorfin seviyelerini spontan vajinal uzamış vajinal ve elektif seksiyoda doğan bebeklerde ölçmüşler ,kordon kanı kortizol değerlerini Murphy ve bizim çalışmamızdaki gibi normal vajinal ve elektif seksiyoda farklı bulmamışlar.Uzamış vajinal doğumda ise diğer doğum şekillerine göre kortizol değerleri farksız ,beta-endorfin ve özellikle ACTH değerlerini anlamlı derecede yüksek tesbit etmişlerdir.

C.Richard Parker ve ark.(22) yaptıkları bir çalışmada gebelik yaşı ve doğum yolu baz alınarak ,fetal distres veya asidemi göstermeyen ankomplike gebelikli annelerden doğan fetuslarla ,travay sırasında fetal kalp hızı anormallikleriyle distres tanısı konulan bebeklerde kordon kanında DHEA-S ve kortizol seviyelerini ölçmüştür.Doğum yoluna bakılmaksızın fetal distresli infantlarda kontrollere göre daha yüksek kortizol ,daha düşük DHEA-S seviyesi saptamıştır. Normal vajinal yolla doğan kordon kanı DHEA-S aritmetik ortalamasını 5333 nmol/L bulmuştur.Bizim çalışmamızda (Tablo.1) kontrol grubunu oluşturan normal vajinal yolla doğan bebeklerin kordon DHEA-S düzeyi 5552 +/-99.5 nmol/L olup bu değere yakındır.Fetal distres nedeniyle seksiyoda yapılan bebeklerin kordon kanı DHEA-S düzeyi aritmetik ortalamasını 3777 nmol/L bulmuştur.Bizim çalışmamızda fetal distres nedeniyle seksiyoda yapılan bebeklerin kordon DHEA-S düzeyini 3998.5 +/-303.1 nmol/L (Tablo.3)bulduk.Doğum yoluna bakılmaksızın distresli bebeklerde düşük serum DHEA-S seviyeleri(3992 +/-246 nmol/L) olarak ,kontrol grubunda ise 4853 +/-283 nmol/L olarak bulunmuştur.İstatistiksel olarak aradaki farkı anlamlı bulmuştur.Yine doğum yoluna bakılmaksızın distresli bebeklerde kordon kanı kortizol düzeyini 14.93 +/-0.62 ug/dl ,kontrol grubu bebeklerde ise kordon kanı kortizol düzeyini 10.84 +/-0.58 ug/dl olarak istatistiksel bakımından anlamlı bulmuştur.Yine aynı araştırmacı doğum metoduna göre vajinal yoldan doğmuş distresli infantlarda en yüksek kortizol değerlerini bulmuştur.Halbuki en düşük kortizol seviyelerini seksiyoda doğan normal bebek grubunda tesbit etmiştir.Bizim çalışmamızda da en yüksek kordon kanı kortizol düzeyi 24.2 +/- 1.7 ug/dl (Tablo.3) ile fetal distres nedeniyle seksiyoda yapılan bebek grubuna aittir.Yine bizim çalışmamızda en düşük kordon kanı kortizol düzeyi 9.2 +/-0.7 ug/dl (Tablo.2)ile elektif seksiyoda doğan bebeklerdedir.

Aynı çalışmacı stres ve kontrol gruplarında umbilikal kord DHEA-S seviyeleri bakımından doğum metoduna bağlanabilecek önemli bir fark bulmamıştır (22). Çalışmamızda elektif seksiyoyla doğan bebeklerin kordon kanı DHEA-S düzeyi (5304.8 +/-84 nmol/L), kontrol grubunu oluşturan vajinal yolla doğmuş infantların kordon kanı DHEA-S düzeyinden (5552 +/- 99.5 nmol/L) daha düşüktür. Aradaki fark istatistiksel analizde anlamlı bulunmamıştır. (t: 1.9 , p > 0.05) (Tablo.5). Aynı araştırmacı umbilikal kord steroid seviyeleri ile , umbilikal arter pH arasında bir ilişki olmadığını da belirlemiştir. Fetal distresli infantları da kendi aralarında umbilikal arteriyel pH < 7.20 , ve pH > 7.20 olmak üzere iki gruba ayırarak kontrol grubu infantlarla karşılaştırmıştır. Asidemik gruptaki kortizol seviyesini , pH'sı normal olan distresli infantlardan daha yüksek bulmuştur. Aynı ilişkiyi DHEA-S açısından incelemiş , distresli infantların her iki grubunda DHEA-S 'ı aynı ölçüde azalmış bulmuştur. Buradan yola çıkarak asit- baz bozukluğu olmadan da distrese maruz infantlarda adrenokortikal anormallikler görülmektedir. Fetüsü distrese sokacak durumlar (muhtemelen uteroplasental veya umbilikal kan akımındaki kısa süreli bozulmalar) fetal adrenallerde akut olarak kortizol sekresyonunda artmaya , DHEA-S seviyelerinde azalmaya neden olduğunu düşündürmüştür (22).

Gerçekten fetus strese maruz kaldığında plazma kortizol konsantrasyonunu arttırma , DHEA-S seviyesini azaltma yeteneğine sahipmiydi ? Bu sorunun yanıtını bulabilmek için fetal distres nedeniyle seksiyoyapılmış bebeklerin kordon kanı kortizol ve DHEA-S seviyelerini , normal vajinal yolla doğmuş infantlarla karşılaştırdık. Fetal distres nedeniyle seksiyoyapılmış bebeklerin kordon kanı kortizol ortalaması 24.2 +/- 1.7 ug/dl , kordon kanı DHEA-S düzeyi 3998.5 +/-303.1 nmol/L olarak bulundu (Tablo.3). Kordon kanı kortizol seviyesi vajinal yolla doğan bebeklerin yaklaşık olarak 2 katından fazladır. İstatistiksel olarak aradaki fark açık şekilde anlamlıdır (t :6.92 , p < 0.05) (Tablo.6). Fetal distres nedeniyle yapılan seksiyoy sonucu doğan bebeklerin kordon kanı DHEA-S düzeyi ile normal vajinal yolla doğan bebeklerin kordon kanı DHEA-S değerleri arasında istatistiksel olarak belirgin fark bulundu (t : 6.33 , p < 0.05) (Tablo.6).

Kaupilla ve ark.(67) acil seksiyoyla doğmuş bebeklerin kordon kortizol düzeyini ölçmüş , diğer doğum şekilleriyle karşılaştırmış , acil seksiyoda kordon kortizol düzeyini elektif seksiyoya göre yüksek (p < 0.001) , spontan vajinal doğuma göre ise biraz yüksek bulmuş , ancak istatistiksel olarak anlamsız tesbit etmiştir.

Cindy A.Harlin ve ark. (74) respiratuar asidozlu termde infantların adrenal steroid üretimini , nonasidotik infantlarla gestasyonel yaş ve doğum metodunu baz olarak

karşılaştırmıştır. Asidotik infantlarda en yüksek kortizol, en düşük DHEA-S seviyelerini bulmuştur. Ayrıca fetusda kronik uteroplasental yetmezliğe sebep olan (Gebeliğin indükte ettiği hipertansiyon , Diabetes Mellitus ,Oligohidroamnios , Intrauterin gelişim geriliği , Annedeki kronik damarsal hastalıklar) gibi annelerden doğan fetusları ,asidotik infantlarla karşılaştırmıştır. Sonuçta bu grupta asidotik infantlara göre daha yüksek kortizol ,daha düşük DHEA-S seviyesi saptamıştır. Ve buradan fetal adrenal fonksiyonların fetusdaki asit-baz balansından doğan stresden daha çok, gebelik komplikasyonu veya değişen plasental kan akım azalmasından doğan strese daha duyarlı olduğunu tesbit etmiştir.

Çalışmamızın son bölümünde ise indüksiyonlu vajinal doğumun ,kordon kanı kortizol ve DHEA-S konsantrasyonuna etkisini inceledik. Indüksiyonlu vajinal doğumda kordon kanı kortizol ortalaması 13.6 ± 0.9 ug/dl ,kordon kanı DHEA-S düzeyi 5423.4 ± 179.9 nmol/L 'di (Tablo.4).

Indüksiyonlu vajinal doğumda kordon kanı kortizol konsantrasyonu ,normal vajinal doğum ile karşılaştırıldığında biraz artmış olduğu görüldü. Ancak iki ortalama arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($t : 1.25$, $p > 0.05$) (Tablo.7). Indüksiyonlu vajinal doğumda kordon kanı DHEA-S konsantrasyonu ,normal vajinal doğum ile karşılaştırıldığında çok az düşük olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel analizde anlamsızdı ($t : 0.67$, $p > 0.05$) (Tablo.7).

Martinsen ve ark. (83) spontan ve indüklenmiş doğumlardaki kordon kanı serbest kortizol konsantrasyonlarını miyatta yeni doğanlarda ölçmüş ,arada önemli bir fark bulmamıştır. Yine aynı çalışmada kordon kortizol değerleri ,kordon arter pH 'sı karşılaştırmış ,kortizol düzeyindeki artışın pH' nin düşmesiyle anlamlı derecede ilişkili olduğunu tesbit etmiştir.

Leong ve Murphy (62) spontan başlayan vajinal doğumla, indüksiyonlu vajinal doğum kord kanı kortizol düzeyini karşılaştırmıştır. Spontan vajinal doğumda kortizol konsantrasyonunu daha yüksek bulmasına rağmen , indüksiyonlu vajinal doğum kord kanı kortizol düzeyi ile istatistiksel olarak belirgin bir farklılık bulamamıştır.

Brenda J. Barnhart ve ark. (84) postterm ,postmatür, termde yeni doğanların adrenal kortikal fonksiyonlarını karşılaştırmışlardır. Vajinal doğan post-matür bebeklerin kortizol düzeyi term ve post-term bebeklerinkinden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. DHEA-S açısından ise her üç grupta belirgin bir fark tesbit edilmemiştir. Bu çalışmada sonuçta

post matür ve post term bebeklerin adrenal fonksiyonlarının yeterli düzeyde olduğu düşünülmüştür.

Bu çalışmalar göstermektedir ki ,gerek spontan,gerekse indüklenmiş vajinal doğumlarda kordon kanı kortizol ve DHEA-S düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık yoktur.Doğumu başlatmada kortizol ve DHEA-S'in bir etkisinin olmadığı sonucu düşünülebilir.

İnsan adrenal korteksi hem intrauterin hemde post - pübertal bol miktarda DHEA-S ve kortizol üretir.Kortizol yapımını regüle eden faktörler oldukça iyi bilinmesine rağmen halen adrenal androjen yapımının kontrolü çok fazla anlaşıl- mış değildir.Gerek fetal gerekse erişkin insanda sirküle eden ACTH seviyesinin değişmesi ,DHEA-S ve kortizol seviyelerinde paralel değişiklikler gözlenmesine rağmen çeşitli fizyolojik ve patolojik durumlarda bu her zaman böyle olmamaktadır.Örneğin genel bilgiler kısmında da belirttiğimiz gibi Anoreksiya Nervoza ,yanık travması veya ağır hastalıklı kişilerde DHEA-S ve kortizol kan konsantrasyonları karşılaştırıldığında ayrılıklar göze çarpmaktadır.Bu gibi durumlarda kortizol seviyeleri normal veya artmış olmasına rağmen adrenal androjenler subnormal seviyelerdedir.Gelişen fetusu kronik strese sokan durumlarda da fetal adrenal'den DHEA-S yapımının azalmasına ait yayınlar vardır (6,7,75).

Bech'in (8) ortaya koyduğu sonuçlar doğrultusunda fetal adrenallerden DHEA-S salgılayan fetal zon'un ya kronik strese cevap olarak gelişiminin bozulduğu yada prematüre involüsyona uğraması ve böylece normal gelişen adrenele göre daha az DHEA-S yapması söz konusu olabilmektedir.

Fetus kortizolu erişkinde olduğu gibi stres durumlarında kendi hipotalamo-hipofizer-adrenal sistemiyle ,anne kortizol konsantrasyonu ,indirekt olarak da anne ACTH'nın etkilediği sistem içerisinde düzenlenir.Genel bilgiler bölümünde genişçe anlatıldığı gibi kordon kanı kortizol konsantrasyonunun %25'ni anneden geçen kortizol oluşturmakta ,% 75'i ise adrenal korteksin %20'ni oluşturan adult zonda sentez edilmektedir.

Goldkrand ve Facog (85) isimli araştırmacılar kronik stres altındaki annelerle ,diabetik anne bebekleri kordon kanında kortizol değerlerini ölçmüş ,normal gebelikle karşılaştırmış,sonuç olarak şunu göstermiştir ki ;annede diabetin varlığı kordon kanı kortizol düzeyini etkilememekte ancak eklampsi, preeklampsi nedeniyle kronik stres altında olan fetusların kordon kortizol değerleri normal gebeliklere göre anlamlı oranda artmaktadır.

Bu çalışmada biz, birlikte gebelik komplikasyonu olmadan doğum şekillerinin termdeki fetal adrenal fonksiyonu

araştırmaya alıştıktık.Araştırmamızın sonuçlarına göre ,normal vajinal doğum ile ve elektif seksiyö ile doğmuş bebeğin kordn kanı kortizol ve DHEA-S düzeylerini birbirinden farklı bulmadık.Intrapartum period sırasında strese maruz kalan infantlarda umbilikal kordon kortizol seviyeleri manidar olarak yüksek DHEA-S düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur.Akut strese maruz kalan yeni doğanlardaki kortizol seviyelerindeki bu artış ,diğer araştırmacılarla yapılan çalışmalarda benzerlik göstermiştir (83,86,87).

Fetusu distrese sokacak durumlar (Muhtemelen utero-plasental veya umbilikal kan akımındaki kısa süreli bozulmalar) fetal adrenallerde akut olarak kortizol sekresyonunda artmaya ,DHEA-S seviyelerinde azalmaya neden olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda incelediğimiz gibi doğum Şekillerinin ve doğumu başlatmanın kortizol ve DHEA-S konsantrasyonları ile direkt bir ilişkisi yoktur.

SONUÇ VE ÖNERİLER

İncelediğimiz spontan vajinal ,indüksiyonlu vajinal , elektif seksiyö ve fetal distres nedeniyle seksiyö doğumlarda kordon kanı kortizöl ve DHEA-S konsantrasyonlarını tesbit ettik.

Kordon kortizöl düzeyi normal vajinal ,indüksiyonlu vajinal ve elektif seksiyö ile doğumlarda farklı değildi. Fetal distres nedeniyle seksiyö ile doğumda diğer tüm doğum şekillerinden anlamlı olarak yüksek bulundu.

Kordon kanı DHEA-S düzeyi normal vajinal ,indüksiyonlu vajinal ve elektif seksiyö ile doğumlarda farklı değildi. Fetal distres nedeniyle seksiyö ile doğumda normal vajinal doğuma göre anlamlı olarak düşük bulundu.

Fetus kortizöl konsantrasyonu gestasyonun 38- 40.cı haftaları arasında ,özellikle doğum öncesi 48 saatte hızla artmakta ,doğum stresinden etkilenmekte .Kordon kanında normal erişkine yakın olarak tesbit edilen değerler, sağlıklı matür ve prematür çocukta doğum sonrası ilk 6 saatte hızla düşmektedir.Bu nedenle bu dönemde gelişecek hipoglisemik konvülsiyönlara karşı yeni doğanlar dikkatle izlenmelidir. Fetusun erişkinde olduğu gibi stres altında kaldığı durumlarda kortizöl konsantrasyonunu arttırabileceği saptandı. Hasta yeni doğan bebeklere kortizöl tedavisi yapılırken dikkatli olunmalı ,kendi kortizöl konsantrasyonlarının zaten yüksek olabileceği unutulmamalıdır.

Sonuç olarak spontan vajinal ,indüksiyonlu vajinal ve elektif olarak yapılan seksiyö ile fetus kortizöl ve DHEA-S konsantrasyonlarını değıştirmedeği ancak fetal distres nedeniyle seksiyö yapılan bebeklerin kordon kanı kortizöl düzeyinin yüksek ,DHEA-S düzeyinin düşük olduğunu söyleyebiliriz.

Ö Z E T

Kordon kanı kortizol ve DHEA-S değerleri 35 vajinal ,35 seksiyoy ile doğumda çalışıldı.

Olgular doğum şekline göre spontan vajinal doğum, indüksiyonlu vajinal doğum, elektif seksiyoy ve fetal distres nedeniyle yapılmış seksiyoy olarak 4 gruba ayrıldı.

Spontan vajinal doğumda ,kordon kanı kortizol düzeyi ortalaması 11.6 +/- 0.9 ug/dl ,kordon kanı DHEA-S düzeyi 5552 +/- 99.5 nmol/L ' idi.

Elektif seksiyoy ile doğumda ,kordon kanı kortizol düzeyi ortalaması 9.2 +/- 0.7 ug/dl ,kordon kanı DHEA-S düzeyi 5304.8 +/- 84 nmol/L' idi.Normal vajinal doğum ile aralarında kortizol düzeyi açısından anlamlı bir fark yoktu.(t : 2.003 , p > 0.05).DHEA-S düzeyi bakımından da istatistiksel bir fark yoktu (t : 1.9 , p > 0.05).

Fetal distres nedeniyle yapılmış seksiyoy sonucu doğan bebeklerin kortizol düzeyi (24.2 +/- 1.7 ug/dl) ile , normal vajinal yolla doğan bebeklerin kordon kanı kortizol değerleri arasında istatistiksel olarak bariz anlamlı fark bulundu (t : 6.92 , p < 0.05).Kordon kanı DHEA-S düzeyi (3998.5 +/- 303.1 nmol/L) bakımından , spontan vajinal doğum ile aralarında anlamlı bir fark vardı (t : 6.33 , p < 0.05).

Indüksiyonlu vajinal doğumda ,kordon kanı kortizol düzeyi (13.6 +/- 0.9 ug/dl) ile ,normal vajinal doğum değeri birbirine çok yakındı (t : 1.25 , p > 0.05).

Kordon kanı DHEA-S düzeyi (5423 +/- 179.9 nmol/L) bakımından normal vajinal doğuma göre anlamlı fark yoktu (t : 0.67 , p > 0.05).

Tüm bu bulgulardan doğum şekillerinin fetal adrenal fonksiyonlarına belirgin bir etkisi olmadığı ,fetal stres durumunda kortizol'de artma ,DHEA-S düzeyinde anlamlı olarak azalma olduğu tesbit edildi.

S U M M A R Y

Umbilical cord cortisol and DHEA-S levels were studied in 35 vaginal and 35 section delivery .

The cases are grouped into four according to the type of delivery as spontaneous vaginal, induced vaginal delivery, elective section and section for fetal distress.

In the pregnancies terminated with spontaneous vaginal delivery ;the mean cortisol levels were 11.6 +/- 0.9 ug/dl and DHEA-S levels were 5552 +/- 99.5 nmol/L in cord blood.

In deliveries of elective section cortisol and DHEA-S levels were 9.2 +/- 0.7 ug/dl and 5304.8 +/- 84 nmol/L at cord blood respectively.No significant difference is found between cortisol levels of normal spontaneous delivery (t:2.003 , p > 0.05).Also DHEA-S levels were not found to be significantly different (t:1.9 , p > 0.05).

The cortisol levels of fetuses (24.2 +/- 1.7 ug/dl) which were delivered with section because of fetal distress and cortisol levels of fetuses delivered vaginally were significantly different (t:6.92 , p < 0.05).Also the levels of cord blood DHEA-S (3998.5 +/- 303.1 nmol/L) were significantly different from levels of normal vaginal deliveries (t:6.33 , p < 0.05).

The levels of cord blood cortisol were similar at induced deliveries (13.6 +/- 0.9 ug/dl) and normal vaginal deliveries (t:1.25 , p > 0.05).Also the DHEA-S levels (5423 +/- 179.9 nmol/L) were not significantly different (t:0.67 , p > 0.05).

As a result , We may conclude that the type of delivery has no effect on the fetal adrenal functions .There is a significant increase in cord blood cortisol level and significant decrease in cord blood DHEA-S level in fetal distress situation.

KAYNAKLAR

1. Speroff L, Glass RH, Kase NG: Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Williams and Wilkins, Baltimore, 1989.
2. Yen SSC: Endocrine Physiology of Pregnancy. In Danforth DN, Scott JR (eds) Obstetrics and Gynecology. JB Lippincott Co. Philadelphia, 340, 1986.
3. Jaffe RB: Endocrine physiology of the fetus and fetoplacental unit. In SSC Yen, RB Jaffe (eds), Reproductive Endocrinology WB Saunders Co. Philadelphia, 737, 1986.
4. Seron-Ferre M. et al: Steroid Production by Definitive and Fetal Zones of the Human Fetal Adrenal Gland J. Clin Endocrinol. Metab. Vol: 47, No. 3, 603-609, 1978.
5. Bernal A.L., Phil D., Mackenzie I.Z.: Corticosteroid Levels in human fetal blood at midgestation and at term. Am. J. Obstet. Gynecol. Vol. 156, No. 1, 112-113, 1987.
6. Parker CR Jr, et al: The effect of hypertension in pregnant women on fetal adrenal function and fetal plasma lipoprotein-cholesterol metabolism. Am. J. Obstet. Gynecol. Vol. 150, 263-9, 1984.
7. Parker CR Jr, Wendel GD. The effects of syphilis on endocrine function of the fetoplacental unit. Am. J. Obstet. Gynecol. Vol. 159, 1327-31, 1988.
8. Bech K. Morphology of the fetal adrenal cortex and maternal urinary oestriol excretion in pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 1971, 50:215-21
9. Pokoly T.B.: The role of cortisol in human parturition. Am. J. Obstet. Gynecol. Vol. 15, 549-553, 1973.
10. Ohrlander, S., Gennser G, Eneroth P.: Plasma cortisol levels in the human fetus during parturition. Obstet. Gynecol. 48:381, 1976.
- 4
11. Murphy, B. E. P.: Am. J. Obstet. Gynecol. 115:521, 1973.
12. Fencl, M., and Tulchinsky, D.: N. Engl. J. Med. 292:133, 1975.
13. Liggins, G. C., Fairclough, R. J., Grieves, S.A., et al.: Recent Prog. Horm. Res. 29:111, 1973.
14. Liggins, G.C.: J. Endocrinol. 45:515, 1969.

15. Murphy, B.E.P.: J. Clin. Endocrinol. Metab. 38:158, 1974.
16. Yoon. J.J., and Harper, R.G.: Pediatrics 52:161, 1973.
17. Chiswick ML. Prolonged rupture of membranes, pre-eclamptic toxæmia, and respiratory distress syndrome. Arch Dis Child 1976; 51:674-79.
18. C. Richard Parker et al: The effect of hypertension in pregnant women on fetal adrenal function and fetal plasma lipoprotein-cholesterol metabolism Am. J. Obstet. Gynecol. Vol. 150 No. 3, 263-69, 1984.
19. Renato S. Prociandy and Sandra K.G. Cecin: Acta Paediatr. Scand. 75:279-282, 1986.
20. Ballard PL, Granberg F, Ballard RA. Glucocorticoid levels in maternal and cord serum after prenatal betamethasone therapy to prevent respiratory distress syndrome. J Clin Invest 1975; 56 1548-54.
21. Ballard PL, Gluckman PD, Liggins GC, Kaplan SL, Grumbach MM. Steroid and growth hormone levels in premature infants after prenatal betamethasone therapy to prevent respiratory distress syndrome. Paediatr Res 1980; 14:122-27.
22. C. Richard Parker et al: Effects of intrapartum stress on fetal adrenal function Am. J. Obstet. Gynecol. 169, 1407-11, 1993.
23. Brook Charles G.D: Clinical Paediatric Endocrinology. London 1981.
24. Labhart Alexis. Clinical Endocrinology. Theory and Practice, 1986.
25. Davis J., Dobbing J. : Scientific Foundations of Paediatric 1984.
26. Hans H. Simmer et al: On the regulation of estrogen production by cortisol and ACTH in human pregnancy at term. Am .J. Obstet. Gynecol. Vol: 119, No. 3, 1974.
27. Weitzman E.D., Schaumburg H. Fishbein W.: Plasma 17-Hydroxy-corticosteroid levels during sleep in man. J. Clin. Endocrinol. Metab. Vol. 26, No. 2, 121-127, 1966.
28. Mulrow P., Fritz F., Klopper A.: Endocrinology of Pregnancy 1977, Harper and Row Publishers Inc. USA.
29. Hatemi S.G.: Pediatrik endokrinoloji. Nazım Terzioğlu Matematik Araştırma Baskı Atelyesi. İstanbul-1983.

30. Sencer Ergin.: Endokrin ve Metabolik Hastalıklar. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Ders Kitapları. İstanbul-1976.
31. Liggins GC: Adrenocortical-related maturational events in the fetus. *Am J. Obstet Gynecol* 126:931, 1976.
32. Hemming F.J., Aubert M.L. Dubois P.M.: Differentiation of Fetal Rat Somatotropes in Vitro: Effects of Cortisol, 3,5,3'-Triiodothyronine, and Glucagon, a Light Microscopic and Radioimmunological Study. *Endocrinology* .Vol.123: No.3, 1230-1236. 1988.
33. Turgay Atasü, Sezai Şahmay .Reprodüktif Endokrinoloji. Jinekolojik Endokrinoloji Derneği Yayını. İstanbul- 1990.
34. Williams Doğum Bilgisi 17.ci Baskı. Güneş Kitabevi-1989.
35. Jaffe RB: Protein hormones of the plasenta, decidua, and fetal membranes. In. Yen SSC. Jaffe RB (eds), *Reproductive Endocrinology*. WB Saunders Co. Philadelphia. 758, 1986.
36. Lauritzen C, Klopper A. : Estrogens and Androgens In. F.Fuchs, A.Klopper (eds), *Endocrinology of Pregnancy* Harper and Row Publ. Philadelphia 73, 1983.
37. A.M. McGregor. : *Fundamentals of Clinical Endocrinology*. Churchill Livingstone Publ. London, 238, 1989.
38. Richard Depp: Fetal Durumun Klinik Değerlendirmesi. Danforth D.M. Scott. JR. *Obstetrik ve Jinekoloji*. Türkçe çeviri Editörü Selçuk Erez. 386, 1992.
39. Parker JR Jr, Leveno K, Carr BR, Hauth J, MacDonald PC: Umbilical cord plasma levels of dehydroepiandrosterone sulfate during human gestation. *J. Clin Endocrinol. Metab.* 54.1216, 1982.
40. Williams Doğum Bilgisi 17.ci Baskı. Güneş Kitabevi. 157, 1989.
41. McClellan M, Brenner RM. 1981 Development of the fetal adrenals in nonhuman primates: electron microscopy. In Novy MJ, Resko JA, eds. *Fetal endocrinology*. New York: Academic Press; 383-400.
42. *Essentials of Endocrinology*. J.L.H. O'Riordan, P.G. Malan and R.P. Gould. Second Edition. Blackwell Scientific Publications. 92, 1988.
43. Sam Mesiano, Robert B. Jaffe : Interaction of Insulin-Like Growth Factor-II and Estradiol Directs Steroidogenesis in the

- Human Fetal Adrenal toward Dehydroepiandrosterone Sulfate Production. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* Vol. 77, No. 3. 754-758, 1993.
44. Mason J. I., Rainey W. E.: Steroidogenesis in the human fetal adrenal: A role for cholesterol synthesized de novo. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* Vol. 64, 140-147, 1987.
45. Parker CR Jr, Carr BR, Simpson ER, MacDonald PC. Decline in the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in human fetal plasma near term. *Metabolism* 1983;32:919.
46. Parker CR Jr, Carr BR, Winkey CA, Casey ML, Simpson ER, MacDonald PC. Hypercholesterolemia due to elevated low-density lipoprotein-cholesterol in newborns with anencephaly and adrenal atrophy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1983;57:37.
47. Mason GM. Plasma oestriol in retarded intrauterine growth. *J. Obstet Gynaecol Br Commonw* 1973;80:206.
48. Buster JE. Fetal adrenal cortex. *Clin Obstet Gynecol* 1980;23:803.
49. Talbert LM, Easterling WE Jr. Factors influencing urinary estrogen excretion in pregnancy. *AM J Obstet Gynecol* 1967;99:923.
50. Natchigall L, Basset M, Hogsander U, Levitz M. Plasma estriol levels in normal and abnormal pregnancies: an index of fetal welfare. *Am J Obstet Gynecol* 1968;101:638.
51. Allem FA, Pinkerton JHM, Neill DW. Clinical significance of the amniotic fluid oestriol level. *J. Obstet Gynecol Br Commonw* 1969;76:200.
52. Carr BR, Parker CR Jr, Milewich L, Porter JC, MacDonald PC, Simpson ER. The role of low-density, high density and very low-density lipoproteins in steroidogenesis by the human fetal adrenal gland. *Endocrinology* 1980;106:1854
53. C. Richard Parker et al. The effect of hypertension in pregnant women on fetal adrenal function and fetal plasma lipoprotein-cholesterol metabolism. *Am J Obstet Gynecol* Vol. 150, No. 3. 263-269, 1984.
54. Murphy B. E. P. et al: Conversion of maternal cortisol to cortisone during placental transfer to the human fetus. *Am. J. Obstet. Gynecol.* Vol. 118, No. 4, 538-541, 1973.
55. Murphy B. E. P.: Human fetal serum cortisol levels related to gestational age: Evidence of a midgestational fall and a steep late gestational rise, independent of sex or mode of

delivery. Am. J. Obstet. Gynecol. Vol. 144, 276-282, 1982.

56. Migeon C.J. et al: Placental passage of 17-hydroxycorticosteroids : Comparison of the levels in maternal and fetus plasma and effect of ACTH and Hydrocortisone administration . J. Clin. Invest. Vol. 35 , 488-493 , 1956.

57. Allen J. P., Cock D.M., Kendall J.W., Megilvra R: Maternal - Fetal ACTH Relationship in Man. J. Clin. Endocrinol . Metab. Vol: 37 , No. 2 , 230-234 , 1973.

58. Winters A.J., Oliver C., Colston C., Macdonald P.C., Porter J.C.: Plasma ACTH levels in Human Fetus and Neonate as Related to Age and Parturition. J. Clin. Endocrinol. Metab. Vol. 39 , 269-273 , 1974.

59. Hargrave B.Y. and J.C.: By 95 days of gestation CRF increases plasma ACTH and cortisol in ovine fetuses. Endoc. Metab. Vol. 13 , E 422 , 1986.

60. Cathiart A.M. et al: In vitro spontaneous and Adrenocorticotropin -Dependent Maturation of the Steroidogenic Pathway of Ovine Fetal Adrenal Cells. Endocrinology. Vol. 116 , 585-590 , 1985.

61. Rose J.C., Turner C.S., Ray D., Rawashdeh N.: Evidence that cortisol inhibits basal adrenocorticotropin secretion in the sheep fetus by 0.70 gestation. Endocrinology. Vol. 123 , 1307-1313 , 1988.

62. Leong MKH , Murphy BEP : Cortisol levels in maternal venous and umbilical cord arterial and venous serum at vaginal delivery. Am J. Obstet Gynecol 124:471 , 1976.

63. Cawson MJ, Anderson ABM , Turnbull AC , et al: Cortisol, cortisone , and 11-deoxycortisol levels in human umbilical and maternal plasma in relation to the onset of labor. J. Obstet. Gynaecol Br. Commonw 81:737 , 1974.

64. Goldkrand JW , Schulte RL , Messer RH : Maternal and fetal plasma cortisol levels at parturition. Obstet Gynecol 47:41, 1976.

65. Fredine J , Merceron L , Barrier G , et al: Unbound cortisol in umbilical cord plasma and maternal plasma: A reinvestigation. Am J. Obstet Gynecol 135:1104 , 1979.

66. Sybulski S, Maughan GB: Cortisol levels in umbilical cord plasma in relation to labor and delivery. Am J. Obstet Gynecol 125:236 , 1976.

67. Kauppila A, Koivisto M, Pukka M, et al: Umbilical cord and

79. Bacigalupo G., et al: Plasma immunoreactive beta-endorphin, ACTH and cortisol concentrations in mothers and their immediately after delivery -their relationship to the duration of labor. *J. Perinat. Med.* Vol.15 ,45-52 , 1987.
80. Murphy B.E.P :Cortisol and cortisone levels in the cord blood at delivery of infants with and without the respiratory distress syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* Vol.119 ,No.8 ,1112-1120 ,1974.
81. Kojima S. Yahaiharu T., Takayama T.: Serum steroid levels in children at birth and early neonatal period. *Am. J. Obstet Gynecol.* Vol.140. ,961-965 ,1981.
82. Wiener D., Smith J., Dahlem S. Berg g., Mashang T: Serum adrenal steroid levels in healthy full-term 3-day-old infants. *The Journal of Pediatrics.* Vol.110 ,No:1, 122-124 ,1987.
83. Martinsen K., Peltola J., Tervila L., Virtanen A: Umbilical cord cortisol and arterial pH levels in spontaneous and induced labors. *Obstet. Gynecol.* Vol.59 ,No.2 ,171-175 ,1982.
84. Brenda J. Barnhart et al: Adrenal Cortical Function in the Postmature Fetus and Newborn infant . *Pediatr Res.* 14: 1367-69 1980.
85. Goldkrand J.W. Unconjugated Estriol and Cortisol in Maternal and Cord Serum and Amniotic Fluid in Normal and Pregnancy. *Obstet and Gynecol.* Vol.52 ,No.3 ,264-271 ,1978.
86. Wardlaw et al: Plasma Beta-endorphin and Beta-Lipotropin in the human fetus at delivery :correlation with arterial pH and PO2. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1979 ;49:888 -91.
87. Ramin SM et al: Stress hormones and acid-base status of human fetuses at delivery . *J. Clin. Endocrinol Metab.* 1991 ;73: 182-6.