

Yenidoğanlarda Doğum Şekliyle ACTH, Kortizol ve Glukoz Düzeyleri Arasındaki İlişki

RELATIONSHIP BETWEEN DELIVERY MODE AND ACTH, CORTISOL AND GLUCOSE LEVELS IN NEONATES

Ayşegül ZENCİROĞLU*, Saadet ARSAN**, Esin KOÇ***, Fadıl ERTOGAN ****

Uz.Dr.Dr. Sami Ulus Çocuk Hastanesi,

** Doç.Dr.Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Neonatoloji BD,

*** Yrd.Doç.Dr.Gazi Ünivertstesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Neonatoloji BD,

**** Prof.Dr.Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Neonatoloji BD, ANKARA

ÖZET

Normal doğum eyleminden geçen ve geçmeyen sağlıklı term yenidoğan bebeklerin, doğum sonrası erken dönemlerinde ACTH-kortizol aksını değerlendirerek, doğum şeklinin bu hormonal aksa etkisini araştırmak amacıyla, 15'i normal vajinal doğum (NVY), 15'i elektif sezaryenle (ECS) doğum yapan toplam 30 sağlıklı annenin miadında doğan sağlıklı term bebekleri çalışmaya alındı. ACTH ve kortizol düzeyleri umbiikal kordon kanı ve birinci saatlerindeki yenidoğanların plazmalarında belirlendi. Ayrıca umbiikal kordonla bir ve üçüncü saatlerde yenidoğanlardan kan glukoz düzeyleri ölçüldü.

Termde fetal hipofiz bezinin normal doğum eyleminde, ACTH salınımını daha fazla artırarak, ECS doğumlara nazaran daha aktif rol aldığı belirlendi ($p<0,01$). NVY ile doğan yenidoğanlarda erken dönemlerde kortizol yanıtları daha yüksek olarak saptandı ($p<0,01$). ECS ile doğan sağlıklı term bebeklerde, ilk saatlerdeki kan glukoz düzeyleri, hipoglisemi sınırlarının üzerinde olmakla birlikte, NVY ile doğan bebeklere göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0,001$). Ancak ECS ile doğan bebeklere göre NVY ile doğan bebeklerde ilk saatlerde daha yüksek saptanan kortizol düzeyinin, kan glukoz düzeyleri ile bir ilişkisi gösterilemedi ($p>0,05$).

Anahtar Kelimeler: ACTH, Glukoz, Kortizol, Yenidoğan

T Klin Pediatri 1997, 6:60-63

Hipofiz-adrenal aksında glukokortikoid ve katekolamin salınımı, strese karşı organizmanın en önemli yanıtıdır (1,2), Doğum, hem fetal hem de maternel sistemleri uyarak stres yanıtına yol açar (3,4). Bebek doğum kanalından geçerken etkili olan faktörler, fütüsün erken postnatal süreçle uyumuna yardımcı mekanizmaları da etkilemektedir (4,5). Elektif sezaryen (ECS) doğumlarda, fütüs doğum eylemi süresindeki stres faktörlerinden etkilenmemekte, ancak annenin cerrahiye ve genel anesteziye maruz kalması farklı stres faktörleri oluşturmaktadır (6). Doğumun ve doğum şeklinin anne ve

SUMMARY

In order to evaluate the ACTH-cortisol axis and the effect of the delivery mode on this hormonal axis in newborn infants, 30 healthy term neonates, 15 of which were delivered vaginally (NVD) and the other 15 by elective cesarean section (ECS) were studied. The ACTH and Cortisol levels were measured in the umbilical cord and at the first postnatal hour. Furthermore blood glucose levels were measured from the umbilical cord and at the first and the third postnatal hours. It was determined that the hypophysis gland of the term fetuses was more active in increasing the secretion of ACTH in the NVD than the ECS ($p<0,01$). The early Cortisol responses of the newborns delivered vaginally were found to be higher comparing with ECS ($p<0,01$). Blood glucose levels in the at the first hours of babies delivered by ECS were found lower than the babies by normal vaginal mode although not as low as the hypoglycemic levels ($p<0,01$). However, no relationship could be demonstrated between the high Cortisol levels observed in the first hours of the babies delivered by NVD and the blood glucose levels ($p>0,05$).

Key Words: ACTH, Glucose, Cortizol, Newborn

T Klin J Pediatr 1997, 6:60-63

bebeğin hipofiz aksına olan etkileri değişik çalışmalarda araştırılmıştır. NVY ile doğan bebeklerin umbiikal kord ACTH düzeylerinin ECS ile doğanlara göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir (7-9), ancak kortizol düzeyleri konusunda fikir birliği yoktur. Kortizol düzeylerinin ECS ile doğanlara göre, NVY ile doğan bebeklerin umbiikal yenerlerinde yüksek (10) ya da aynı olduğu öne süren çalışmalar vardır (7,11).

NVY doğumlarda maternal ACTH ve kortizol düzeylerinde belirgin yükseklik saptanması, bu annelerin travay süresince strese maruz kalan bebeklerinde de stres hormonları düzeyinin, ECS ile doğan bebeklere göre daha yüksek olabileceği düşüncesini akla getirmektedir. Değişik doğum şekillerinde maternal, umbiikal ve erken yenidoğan dönemlerinde farklı kortizol değerlerinin bildirilmesi (7,10-14) ve kortizolun glukoz homeostazdaki önemli etkilerinin olması (5,15,16), farklı doğum şekillerinde erken yenidoğan döneminde, kortizol ile

Geliş Tarihi: 28.04.1997

Yazışma Adresi: Dr.Esin Koç
Gazi Üniversitesi Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD,
Beşevler, ANKARA

glukoz düzeyleri arasında bir bağlantı olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada normal doğum eyleminden geçen ve geçmeyen sağlıklı term yenidoğan bebeklerde, doğum sonrası erken saatlerde ACTH-Kortizol aksını değerlendirmek yoluyla, doğum şeklinin bu hormonal aksa etkisini araştırmayı ve doğum şekline göre ACTH-kortizol ile kortizol-kan glukoz düzeyleri arasında bir ilişki olup olmadığını saptamayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları-Doğum Anabilim ve Neonatoloji Bilim Dalında gerçekleştirilen çalışmaya sağlıklı annelerden, 15'i NVY ve 15'i ECS ile doğan toplam 30 term bebek alındı. Annelerin tümünden çalışma öncesi sözlü onay alındı. ECS endikasyonları: Mükerrer, baş-pelvis uygun-suzluğu, primipar makadi geliş ve annenin isteği şeklindeydi. Hiçbir ECS doğumda doğum eylemini başlamamıştı. Sadece sabah saatlerinde olan doğum ve ECS'lar çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan annelerin hepsi herhangi bir sisteme ait kronik bir hastalıkları olmayan, gebelikleri sorunsuz seyretmiş, sağlıklı kişilerdi. NVY doğumlar baş geliyordu. Hiç bir gebeye herhangi bir tokolitik ajan uygulanmadı. Amnion zarları doğumdan hemen önce veya doğum sırasında açıldı. Doğuma alınan NVY ve ECS ile doğum yapacak kadınlara herhangi bir medikasyon uygulanmadı. ECS doğumlarının hepsi genel anestezi ile gerçekleştirildi. Genel anestezi induksiyonu olarak thiopental sodyum ve kas gevşetici olarak süksinil kolin uygulandı. Bebekler doğduktan hemen sonra, umbilikal korddan plastik enjektöre dörder cc venöz kan örneği alındı. Tüm bebeklerin Apgar skorları, fizik inceleme bulguları kaydedildi.

Tüm bebeklerden postnatal birinci saatte venöz kan örneği alındı. Umbilikal ve yenidoğan venöz kan örneklerini içeren plastik enjektörlerden hemen kan şekeri (KŞ) örnekleri alınıp, kalanlar toz EDTA içeren cam tüplere boşaltılarak karışmaları sağlandı. Yirmi dakika içinde

santrifüj edilerek ayrılan plazmalar -20°C'de analize kadar saklandı. Ayrıca postnatal üçüncü saatlerinde alınan kapiller kan örneklerinde KŞ ölçümleri yapıldı.

Plasma ACTH ve kortizol düzeyleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji laboratuvarında radioimmunoassay yöntemiyle çalışıldı. ACTH ölçümlerinde RSL 1251 h ACTH (ICN Biomedicals, Inc. ABD), total kortizol ölçümlerinde Amerlex Cortizol RIA kit (Kodak Clinical Diagnostic - İngiltere) tanı kitleri kullanıldı. Kan glukoz düzeyleri ölçümleri için glucose photometer Hemocue AB (Ongelholm Sweden) cihazı kullanıldı.

İstatiksel analiz, SPSS istatistik paket programında, student "t" testi ve korelasyon testi kullanılarak yapıldı. Değerleri Ortalama ± Standart Sapma olarak verildi, grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalarda p<0,05 değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan annelerin yaşları, doğum sayıları, gestasyon ve travay süreleri ile bebeklerin cinsiyetleri, doğum ağırlıkları ve Apgar skorları ortalamaları her iki grup için karşılaştırmalı olarak Tablo 1'de gösterilmektedir. Bu özellikler açısından gruplar arasında herhangi bir farklılık saptanmadı (p>0,05).

Doğum şekillerine göre umbilikal vende ve yenidoğanlarda ACTH ve kortizol düzeyleri Tablo 2'de verilmektedir.

Umbilikal venöz ACTH düzeyleri NVY grubunda, ECS grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (p<0,01). Umbilikal venöz kortizol düzeyleri arasında ise anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0,05).

Yenidoğanlarda doğum sonu birinci saatlerinde alınan venöz kan örneklerinde ACTH düzeyleri, NVY grubunda, ECS grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. (p<0,05) Kortizol düzeyleri de anlamlı olarak NVY grubunda daha yüksek olarak saptandı (p<0,01).

Tablo 1. Vajinal yol ve sezaryenle doğan bebeklerin özellikleri

Doğum şekli	Gestasyon süresi (hafta)	Travay süresi (saat)	Cinsiyet (K/E)	Doğum ağırlığı (gram)	Apgar (T)
NVD	38.9±1.0	9.23±5.2	8/7	3253±381	7.8±0.4
ECS	38.7±0.7	-	8/7	3233±441	7.9±0.4
P	>0.05	-	>0.05	>0.05	>0.05

Tablo 2. Doğum şekline göre ACTH ve kortizol düzeyleri

Doğum şekli	Umbilikal kord		1. saat	
	ACTH (pg/ml)	kortizol(gr/dl)	ACTH(pg/ml)	kortizol(gr/dl)
NVD	182.9±47.8	26.1±8.6	189.7±62.0	82.6±47.2
C/S	72.9±30.4	19.2±7.3	127.2±50.8	28.9±15.2
P	0.01	>0.05	<0.05	<0.01

Tablo 3. Doğum şekillerine göre umbilikal kord ve postnatal birinci ve üçüncü saatlerde kan şekeri düzeyleri

Doğum şekli	Kan şekeri (mg/dl)		
	Umbilikal	1. Saat	3. saat
NVD	125.2±22.2	107±19.2	88.3±13.7
C/S	99.1±18.0	77.5±21.5	85.1±16.2
P	<0.001	<0.001	>0.05

Doğum şekillerine göre umbilikal venöz kan ile postnatal birinci ve üçüncü saatlerdeki yenidoğanlarda KŞ düzeyleri Tablo 3'de verilmektedir. Umbilikal vende birinci saatteki yenidoğan bebeklerde KŞ düzeyleri NVY grubunda, ECS grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,001$). üçüncü saatte ise her iki grup arasında KŞ düzeyleri açısından herhangi bir farklılık belirlenmedi ($p>0,05$).

Korelasyon Değerlendirmeleri

- NVY grubu:

*Annenin travay süresiyle umbilikal kortizol düzeyleri arasında (+) korelasyon bulundu ($r=0,6049$; $p<0,05$).

Travay süresiyle yenidoğan ACTH ve kortizol düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon bulunmadı ($p>0,05$).

"Umbilikal ven ACTH ve kortizol değerleri arasında herhangi bir korelasyon bulunmadı ($p>0,05$).

'Umbilikal ve yenidoğan kortizol düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon bulunmadı ($p>0,05$).

"Umbilikal ve yenidoğan ACTH düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon bulunmadı. ($p>0,05$).

- ECS grubu:

"Umbilikal ACTH ve kortizol düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($r= 0,6001$ - $p<0,05$).

"Umbilikal- yenidoğan ACTH düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon bulunmadı ($p>Q,05$).

"Umbilikal- yenidoğan kortizol düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon bulunmadı ($p>0,05$).

"Yenidoğan ACTH ve kortizol düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon bulunmadı ($p>0,05$).

Gerek NVY, gerekse ECS gruplarında saptanan umbilikal, yenidoğan birinci saat ve üçüncü saat KŞ düzeyleri tek tek ele alındığında, hiçbirinin umbilikal veya yenidoğan ACTH ve kortizol düzeyleri ile korelasyon göstermediği saptandı ($p>0,05$).

TARTIŞMA

Doğum olayında maternal stresi artırıcı anksiyete, ağrı, sevinç gibi bazı faktörler söz konusudur (4). Doğum eylemi esnasında oluşan hipoksi ve mekanik travma periyodları ise bebek için en önemli stres kaynaklarıdır (17). Organizma bu stres faktörlerine ACTH, kortizol ve diğer

otonom sinir sistemi hormonlarının dolaşıma salınımı yoluyla cevap verir (4,7,13,18). Adrenal korteks ve otonomik sinir sistemi bebeğin ektrauterin uyumu için temeli oluşturmaktadır. Özellikle kortizol artışının çok önemli etkisinin olduğu düşünülmektedir (5).

Çalışmamızda normal doğum eyleminden geçen annelerin doğum sonu umbilikal kordonda ve postnatal çok erken dönemlerdeki bebeklerdeki venöz ACTH düzeylerini, ECS ile doğumlara göre literatürle uyumlu şekilde anlamlı olarak yüksek saptadık (7,8,18,19). Normal doğumlarda saptanan bu yüksek değerler, doğum eylemi esnasında fetal hipofizden ACTH salınımı yönünden ECS doğumlara göre daha aktif olduğunu düşündürmektedir. Ancak bu aktivite artışının, doğum eyleminin başlaması ve devamı yönünden birincil etki mi ve/veya ikincil yanıt mı oluşturduğu tam açık değildir.

Çalışmamızda NVY ve ECS doğumlarda umbilikal kord plazma kortizol düzeyleri arasında herhangi bir fark belirlenemedi. Bu bulgular Kohno (11) ve Bacigalupo'nun (7) sonuçlarıyla uyumlu, Hercz (15) ile ise uyumsuzdur. Bacigalupo (7) doğum olayının 10 saatten uzun sürdüğü doğumlarda, 10 saatten kısa süren doğumlara göre maternal venöz kortizol değerlerini daha yüksek bulurken, bunların umbilikal kordon kortizol düzeyleri için herhangi bir farklılık olmadığını bildirmektedir. Biz umbilikal kortizol düzeyleri arasında herhangi bir farklılık bulamamakla birlikte, umbilikal NVY kortizol/ umbilikal ECS kortizol oranını 1,36/1,00 olarak bulduk. Ayrıca ortalama travay süresini 9,3 saat olarak belirlerken, travayın süresiyle umbilikal kord kortizol değerleri arasında pozitif korelasyon olduğunu belirledik. Bu bulgular, eylem süresinin daha uzun olduğu olgularda umbilikal kortizol düzeylerinin de NVY grubunda C/S grubuna göre anlamlı yüksek değerlere ulaşabileceğini düşündürmektedir.

Literatürde doğum sonu yenidoğan kortizol değerlendirmelerinde, en erken kan alma zamanınının 30-60. dakikalar olduğunu belirledik (12). Bu çalışmada kapiller alınan örnekte, doğum şeklinin kortizol düzeylerine etki etmediği sonucuna varılmıştır. Ancak biz normal doğumdan geçen bebeklerin birinci saatlerinde alınan venöz kan örneklerinde NVY grubunda C/S grubuna göre kortizol düzeylerini daha yüksek bulduk. Bu bulgularımız normal doğum eyleminden geçen bebeklerin, geçmeyenlere göre postnatal strese karşı oluşturdıkları kortizol cevaplarının daha yüksek olduğunu düşündürmektedir.

Elektif C/S ile doğan bebeklerde umbilikal ve birinci saat kan glukoz düzeylerini (hipoglisemi sınırlarının üstünde olmakla birlikte) daha düşük bulundu. Falconer'in (3) çalışmasında da, NVY doğumlarda elektif C/S doğumlara nazaran umbilikal venöz kan glukoz düzeyleri daha yüksek olarak bildirilmektedir. Ancak elektif C/S ile doğan bebeklere göre NVY ile doğan bebeklerde ilk saatlerde daha yüksek saptanan kortizol düzeyinin, kan glukoz düzeyleri ile bir ilişkisi gösterilemedi. Kan glukoz düzeyleri arasındaki farklılığın postnatal 3. saatte ortadan kalktığı belirlendi. Bu sonuçlar sağlıklı term bebeklerin doğum sonu ilk saatlerinde, kan glukoz homeostazlarında kortizol dışında faktörlerin de önemini

vermektedir. Doğum şekliyle ve kortizol düzeylerinden bağımsız olarak, normal yenidoğanlar kan glukoz homeostazlarını kısa sürede kurabilmektedirler.

Sonuç olarak, fetal ve ilk saatlerindeki yenidoğanların hipofiz bezleri, elektif C/S doğumlara göre, normal doğum eyleminde ACTH salınımlarını daha fazla artırarak, daha aktif rol almaktadırlar. Fötal adrenal korteksin definitif zonu ise özellikle doğum eyleminin süresinden etkileniyor izlenimi verirken, travay süresi uzadıkça kortizol salınımını da arttırmaktadır. Elektif C/S ile doğan sağlıklı term bebeklerde ilk saatlerde kan glukoz düzeyleri hipoglisemi sınırlarının üstünde olmakla birlikte NVY ile doğan bebeklere nazaran daha düşüktür. Ancak kortizol düzeyleri ile kan glukoz düzeyleri arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır. ACTH ve kortizol düzeyiyle doğum eylemi arasındaki ilişkinin daha iyi belirlenebilmesi ve doğum sonu kan glukoz homeostazının daha iyi aydınlatılabilmesi için ileri çalışmalara gerek vardır.

TEŞEKKÜR

ACTH ve kortizol düzeylerinin titizlikle çalışılmasını sağlayan Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Endokrinoloji Laboratuvarı Şefi Sn. Dr. Bilkay Koloğlu'na teşekkürlerimizi sunarız.

KAYNAKLAR

1. Axelrod J, Reisine TD. Stress hormones: Their interaction and regulation. *Science* 1984; 224: 452-5.
2. Siegel SF, Lee PA. Adrenal cortex and medulla. In: Hung W (ed). *Clinical Pediatric Endocrinology*. St Louis: Mosby Year Book Inc. 1992: 179-225.
3. Falconer AD, Poyser LM. Foetal sympatho-adrenal mediated metabolic responses to parturition. *Br J Obstet Gynecol* 1986; 93: 747-53.
4. Thornburn GD, Challis JRG. Endocrine control of parturition. *Physiol Rev* 1979; 59: 863-7.
5. Fisher DA. Endocrinology of foetal development. In: Wilson JD, Foster DW, (eds). *William's Textbook of Endocrinology* 8th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Comp, 1992: 1049-77.
6. Loughran PG, Moore J, Dundee JW. Maternal stress response associated with caesarean delivery under general and epidural anaesthesia. *Br J Obstet Gynecol* 1986; 93: 943-9.

7. Bacigalupo G, Langner K, Schmidt S, et al. Plasma immunoreactive beta-endorphin, ACTH and Cortisol concentrations in mothers and their neonates immediately after delivery-their relationship to the duration of labour. *J Perinatal Med* 1987; 15: 45-51.
8. Costa A, De Filippis V, Voglino M, et al. Adrenocorticotrophic hormone and catecholamines in maternal and neonatal plasma in relation to vaginal delivery. *J Endocrinol Invest* 1988; 11: 703-9.
9. Lao TT, Panesar NS. The effect of labour on prolactin and cortisol concentrations in mother and fetus. *Europ J Obst Gynecol Rep Bio* 1989; 30: 233-8.
10. Hercz P, Sidos P, Ungar L. Serum dehydroepiandrosterone and cortisol concentration in the maternal-fetoplacental hormonal system in elective caesarean section and spontaneous vaginal delivery In the 28 to 36 and 40 weeks of pregnancy. *Gynecol Obstet invest* 1990; 29: 112-4.
11. Kohno H, Furuhashi N, Fukaya T, et al. Serum cortisol levels of maternal vein, umbilical artery and umbilical vein classified by mode of delivery. *Obstet Gynecol Invest* 1984; 17: 301-8.
12. Kauppila A, Kolvisto M, Pukka M, et al. Umbilical cord and neonatal cortisol levels. *Obstet Gynecol* 1978; 52: 666-72.
13. Pohjavuori M, Rovamo L, Laatikainen T. Plasma immunoreactive a-endorphin and Cortisol in the newborn infant after elective caesarean section and after spontaneous labour. *Europ J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1985; 19: 67-74.
14. Gemelli M, Mami C, Mangaharo R, et al: Correlation Between Plasma levels of ACTH and a-endorphin in the first seven days of postnatal life: *J Endocrinol Invest* 1988; 11: 395-8.
15. Kalhan SC, Saker F. Metabolic and endocrin disorders. In: Fanaroff AA, Martin RJ, eds. *Neonatal-Perinatal Medicine*. 6th ed. St Louis : Mosby-Year Book Inc, 1997: 1539-63.
16. Ogata ES. Carbohydrate Homeostasis. In: Avery GB, Flether MA, Mac Donald MG.eds. *Pathophysiology and Management of the Newborn*. 4th ed. Philadelphia: J.B Lippincott Comp, 1994: 568-84.
17. Ramin SM, Porter JC, Gilstrap LC, et al. Stress hormones and acid-base status of human fetuses at delivery. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 182-6.
18. Arai K, Yanaihara T. Steroid hormone changes in foetal blood during labour. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 127: 879-83.
19. Fettes J, Fox J, Kuzniak S, et al. Plasma levels of immunoreactive a-endorphin and adrenocorticotrophic hormone during labour and delivery. *Obstet Gynecol* 1985; 64: 359-62.