

# Eylemde Amnion Sıvısı Kortizol Düzeyleri

Coşkun AYDIN  
Serdar GÜNALP  
Selvin AYDIN  
Melih ÖZKURT  
Lütfü ÖNDEROĞLU

AMNIOTIC FLUID CORTISOL LEVELS IN LABOR

Zübeyde Hanım Doğumevi ve  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya ABD, ANKARA

Geliş Tarihi: 6 Mayıs 1988  
Kabul Tarihi: 11 Kasım 1988

## ÖZET

*Spontan eylemde 13 (gntp 1), indüksiyonla eylemi başlatılmış 12 (grup 2) ve eylem başlangıcında mükerrer sezaryen endikasyonu ile sezaryene alınmış 9 (gntp 3) gebede amniyotik sıvı kortizol düzeyleri spesifik RIA yöntemi ile çatışılarak kortizol doğum eylemi ilişkisi tartışıldı. Amniyotik sıvı kortizol düzeyleri ortalama ve Standard hataları grup 1,2 ve 3 için sırasıyla 55.6±8.6 ng/ml, 46.9±5.8 ng/ml ve 24.8±2.4 ng/ml idi. Gntp 1 ve 2 arasındaki fark önemsiz bulunurken (p>0.001), 1. ve 3. gruplarla 2. ve 3. gntup arasındaki fark anlamlı bulundu (p<0.01). Sonuçlar insanda amniyotik sıvı kortizol düzeylerinin (dolaylı olarak da fetal kortizol düzeylerinin) ani yükselmesinin eylemin başlaması için mutlak gerekli olmadığını ve eylem sırasındaki artışın ise esas olarak doğum eylemine karşı oluşan maternal stresi yansıttığını düşündürmektedir.*

Anahtar Kelimeler: Kortizol, eylem, amniyotik sıvı

T K Tıp Bil Araş Dergisi C8. SX 1990,89-92

## SUMMARY

*Cortisol was measured by specific radioimmunoassay in human amniotic fluids obtained from 13 patients with spontaneous labor, 12 patients with induced labor and 9 patients who underwent repeat cesarean section at the beginning of labor. The relationship between amniotic fluid Cortisol levels and labor has been discussed. Amniotic fluid Cortisol levels and labor has been discussed. Amniotic fluid Cortisol mean ±SEM values for each group were 55.6 ±8.6 ng/ml, 46.9±5.8 ng/ml and 24.8±2.4 ng/ml respectively. While spontaneous and induced labor groups were not statistically different from each other, the difference between cesarean group and the other two groups was statistically significant (p<0.05). It is thus tempting to presume that the rise in amniotic fluid Cortisol (and fetal Cortisol indirectly) is not a prerequisite for labor initiation and the rise during labor is mainly a reflection of the maternal response to stress.*

Key Words: Cortisol, Amniotic Fluid, Labor

T J Research Med Sci V.8, C.2, 1990,89-92

## GİRİŞ

Evcil hayvanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda, term gebelikte fetal adrenal aktivitedeki artışın eylemi başlatıcı biyokimyasal mesaj olduğunu düşündüren bulgular mevcuttur (1-4). Ancak, insanda aynı mekanizmanın geçerli olduğunu söylemek güçtür. Hidramnios ile birlikte olmayan anensefali vakalarında gebelik süresinde

uzama görülebilir (5,6). Bununla birlikte hidramnios mevcut olmayan 147 anensefali gebelikte yapılan bir çalışmada ortalama gebelik süresi kontrol grubuna oranla farklı bulunmamıştır (7).

Koyunlar üzerinde yapılan deneylerin tersine, terme yakın anormal bir insan fetusuna yapılan glukokortikoid veya ACTH infüzyonu eylemi başlatmaz (1). Bir çalışmada postterm gebelerde

**Tablo -1****Her Üç Grupta Amniyotik Sıvı Kortizol Düzeyleri, Ortalama ve Standard Hataları**

| Vaka No  | Amniyotik Sıvı Kortizol (ng/ml) |        |        |
|----------|---------------------------------|--------|--------|
|          | Grup 1                          | Grup 2 | Grup 3 |
| 1        | 89,9                            | 76,2   | 23,8   |
| 2        | 36,1                            | 38,1   | 23,8   |
| 3        | 37,8                            | 42,0   | 19,6   |
| 4        | 94,6                            | 70,1   | 25,5   |
| 5        | 92,0                            | 81,4   | 28,2   |
| 6        | 52,8                            | 42,3   | 32,1   |
| 7        | 25,9                            | 25,7   | 11,8   |
| 8        | 110,4                           | 37,6   | 35,4   |
| 9        | 52,6                            | 31,2   | 28,2   |
| 10       | 11,1                            | 27,8   | -      |
| 11       | 37,6                            | 28,2   | -      |
| 12       | 30,6                            | 62,5   | -      |
| 13       | 51,5                            | -      | -      |
| Ort ± SH | 55,6                            | 46,9   | 24,8   |
|          | 8,6                             | 5,8    | 2,4    |

yüksek dozda intraamniyotik betametazon enjeksiyonunun eylemi başlattığı rapor edilmişse de, daha geniş kapsamlı bir diğer araştırmada maternal betametazon uygulamasının gebelik süresini etkilemediği bildirilmiştir (8).

Bu çalışmada spontan eylemde, indüksiyonla eylemi başlatılan ve eylemin henüz başlangıcında sezaryene alınan gebelerde amniyotik sıvı kortizol düzeyleri karşılaştırılarak kortizol-doğum eylemi ilişkisi tartışıldı.

**MATERYAL VE METOD**

Çalışmaya üç grup hasta dahil edildi:

Grup 1:38-42 haftalar arasında spontan eylemde 13 primigravid gebe.

Grup: 2: Gün aşımı nedeniyle indüksiyonla eylemi başlatılan 12 primigravid gebe.

Grup 3: 38-42 haftalar arasında eylem başlangıcında mükerrer sezaryen yapılan 9 gebe.

1. ve 2. grupta amniyotik sıvı örnekleri aktif eylemde ve servikal açıklık 4 cm. iken amniyotemi sırasında alındı. 3.grupta ise sezaryen sırasında uterus kesişini takiben intakt membranlardan enjektörle aspire edilerek sağlandı. Alınan amniyotik sıvı örnekleri santrifüj edilerek partikülleri çöktürüldükten sonra süpernatant çalışma yapılabilecek şekilde 20°C de saklandı.

Analizler RIA (radyoimmünassay) yöntemiyle yapıldı. Radyoaktif tracer olarak I 'in kullanıldığı, coat-account metodunu esas alan, kortizol kiti (Diagnostic Products Corporation, kod no: TKC 01) kullanıldı. Analizler kit prospektüsünde belirtilen esaslara göre yürütülerek analiz sonuçları Epsom Printer ve Oume terminalinden oluşan Berthold LB-2103 tipi multicrystal Gamma Counter ile sayılarak yapıldı. Sonuçlar cihaz tarafından çizilen standard eğri üzerinden yine cihaz tarafından değerlendirildi.

İstatistiksel değerlendirmede "t test" kullanıldı.

**SONUÇLAR**

Her üç grupta amniyotik sıvı kortizol düzeyleri, ortalamaları ve standard hataları Tablo 1'de görülmektedir.

1. ve 2.grup amniyotik sıvı kortizol düzeyi ortalamaları arasındaki fark anlamlı bulunmadı ( $p>0.01$ ). 1. ve 3. gruplar ile 2. ve 3. gruplar ortalamaları arasındaki fark ise anlamlı bulundu ( $p>0.01$ ).

**TARTIŞMA**

Fötal pitüiter-adrenokortikal sistemin eylemin başlangıcında kontrol edici bir rolü olduğuna dair deneysel çalışmalar olmakla birlikte (9), insanlarda aynı durum geçerli değildir. Anensefali ile birlikte fötal adrenal hipoplazi vakalarında gebeliğin uzadığı bildirilmiştir (10,11). Yine bazı çalışmalarda primer fötal adrenal hipoplazi ile birlikte uzamış gebelik arasında ilişki olduğu öne sürülmüşse de (12,13), diğer çalışmalar öyle bir ilişkiyi desteklememektedir (14,15). Terme yakın gebelerde 20 mg deksametazon verilmesi veya kord kanı kortizol düzeyinde ve maternal östriol ekskresyonunda önemli ölçüde düşmeye neden olacak dozlarda maternal betametazon uygulamasının eylemi başlatmadığı bildirilmiştir (16,17). Bununla birlikte bir çalışmada postterm gebeliklerde intraamniyotik betametazon enjeksiyonunun eylemi başlattığı rapor edilmiştir (1). Spontan eylemi takip eden doğumlarda indüksiyonlu eylem oranla kord kanı kortizol düzeylerinin yüksek olarak bulunması spontan eylem öncesinde fetal plazma kortizol seviyesinin pik yaptığı görüşüne destek olarak gösterilmektedir (18,19,20,21). Bu bulgular literatürdeki diğer çalışmalar ve bizim bul-

gularımızla da çelişmektedir (22,23). Amniyotik sıvı kortikoid sülfatlarının kantitatif olarak majör kaynağı fetal idrardır (24). Fetal pulmoner sekresyon minör bir kaynak olarak kabul edilmekte, maternal sirkülasyon ise direkt bir kaynaktan çok, fetal dokulara konjüge edilmek üzere konjüge edilememiş kortikosteroidler temin eden indirekt bir kaynak olarak bildirilmektedir (25,26).

10-15. gebelik haftalarında amniyotik sıvı kortizol düzeyleri 5 ng/ml civarındadır. 35-37. haftalar arasında iki misline çıkan bu değer doğumdan 1-2 hafta öncesinde tekrar iki kat artış gösterir (27,28). Amniyotik sıvı kortizol ve kortizol sülfat değerleri umbilikal kord plazma kortizol düzeyleri ile korelasyon göstermesine karşın, aynı şey maternal plazma kortizolü için geçerli değildir (29,30,31).

Tablo I'de görüldüğü gibi spontan olarak eyleme giren ve induksiyonla eylemi başlatılan gebelerde amniyotik sıvı kortizol düzeyleri arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir. Teorik olarak eğer fetal adrenal doğum eylemini başlatan majör bir etken olarak kabul edilirse, bu durumda spontan eylemli grupta amniyotik sıvı kortizol düzeylerinin induksiyonlu gruba göre daha yüksek olarak bulunması gerekirdi. Gerçekten de henüz aktif eyleme geçmemiş induksiyonlu gebelerde amniotomi sırasında alınan örneklerde kortizol düzeylerinin spontan eylemdeki düzeylere oranla daha düşük bulunduğu bildirilmiştir (32). Araştırmamızda her iki grupta amniyotik sıvı örneklerinin alınması sırasında özellikle induksiyonlu grupta hastanın aktif eylemde olmasına dikkat edilmiş ve örnekleme servikal dilatasyon 4 cm'ye ulaştıktan sonra yapılmıştır. Bu açıdan her iki gruptaki hastalarda doğum eylemi stresi açısından farklılık söz konusu değildir.

Sezaryenli grupta amniyotik sıvı kortizol düzeyleri diğer iki gruba oranla düşük bulunmuştur. Bu grubun diğer iki gruptan en önemli farkı örneklemenin eylemin hemen başında yapılmış olmasıdır. Çünkü bu gruptaki tüm hastalar kliniğe irregüler kontraksiyonlarla başvurup muayenede silinme ve açıklık tespit edilmeyen ve

mükerrer sezaryen endikasyonu ile operasyona alınan vakalardır. Bu nedenle bu grubun belirleyici özelliği annelerin eylem stresi yaşamamış olmasıdır.

Mid-trimesterde maternal kortizolün plasentadan geçiş sırasında %85'inin kortizona dönüştüğü öne sürülmüştür (33). Yine kinetik çalışmalarla termde fetal plazma kortizolün %75'inin fetal orijinli olduğu gösterilmiştir (34). Bu ilişkinin geçerli olduğunu kabul edersek, sezaryen grubunda amniyotik sıvı kortizol düzeyleri büyük ölçüde fetal adrenal aktiviteyi yansıtmaktadır. Eylemin ilerleyen safhalarında maternal kortizol seviyelerindeki artış plasentada kortizol-kortizon dönüşümünden sorumlu olan 11-oksidoredüktaz enziminin kapasitesini aşarak, bu dönemde amniyotik sıvı ve dolayısıyla fetal kortizolün büyük çoğunluğunun maternal kökenli olduğu spekülatif olmakla birlikte düşünülebilir. Literatürde bu görüşü destekleyen bulgular mevcuttur. Örneğin vaginal doğum sırasında ve sezaryen öncesi maternal kortizol enjeksiyonu fetal kord kanında kortizol düzeyini belirgin bir biçimde artırmaktadır (35,36). Yine fetal kortizol sekresyonunun olmadığı anensefalik gebeliklerde kord plazma kortizolünün normal bebeklere oranla farklı olmaması eylem stresi ve vaginal doğumdan kaynaklanan maternal kortizolün transplasental geçişini düşündürmektedir (22). Anensefalik yenidoğanlarda umbilikal arter plazma kortizol düzeylerinin düşük, ven düzeylerinin ise normal olması, umbilikal ve kortizolünün maternal kökenli olduğunu desteklemektedir (37).

Sonuç olarak, amnion sıvısı kortizol düzeyleri eylem başlangıcında literatürde gebeliğin son haftaları için verilen değerlerden farklılık göstermemekte, aktif eylem sırasında ise yükselmektedir. Araştırmamızın sonuçları eylem öncesi fetal kortizon düzeyinin ani artışının eylemi başlattığı görüşüne paralellik göstermemekte, eylem sırasındaki fetal kortizol artışının ise esas olarak doğum stresine karşı oluşan maternal cevabı yansıttığı görüşünü desteklemektedir.

## KAYNAKLAR

1. Liggins GC, Farelough RJ, Grieves SA, Kendall JW, Knox BS: The mechanism of initiation of parturition in the ewe. *Recent Prog Horm Res* 29:111,1973.
2. Thorburn GD, Nicol DH, Bassett JM, Shutt DA, Cox RI: Parturition in the goat and sheep. Changes in corticosteroids, progesterone, oestrogens and prostaglandin. *F.J Reprod Fertil (Suppl)* 16:61,1972.

Comline RS, Hall LW, tavelle RB, Nathanielsz PW, Silver M: Parturition in the cow: Endocrine changes in animals with chronically implanted catheters in the foetal and maternal circulations. *J Endocrinol* 63:451,1974.

Davies U, Ryan KJ: Comparative endocrinology of gestation. In Harris RS (ed): *Vitamins and Hormones*, vol 30, p223. Academic Press New York, 1972.

5. Anderson A M . I-aurence K M , Turnbuil AC: The relationship of artemcephaly between the size of the adrenal cortex and the length of gestation. J Obstet Gynaecol Br Cwith 76:196,1969.
6. Malpas P: Postmaturity and malformations of the foetus. J Obstet Gynaecol Br Cwith 40:1046, 1933.
7. Honnebler W.I, Swaab DP: The influence of anencephaly upon intrauterine growth of fetus and placenta and upon gestation length, J Obstet Gynaecol Br Cwith 80:577,1973.
8. Mati JKG, Horrobbm DP, Brantley PS: Induction of labour in sheep and in humans by single doses of corticosteroids. Br Med J 2:149, 1973.
9. Ahailis JRO, Tborburn GD: Prenatal endocrine function and the initiation of parturition. Br Med Bull 31:57, 1975.
10. Ilea C: Prolonged gestation, acrania monstrosity and apparent placenta previa in one obstetrical case. JAMA 30:1166, 1898,
11. Anderson A B M . laurcnce KM Turnbuil AC: THc relationship in anencephaly between the size of the adrenal cortex and the lenght of gestation. J Obslet Gynaecol Br Commonw 76:196, 1969.
12. O'Donohoe NV, Holland PD.I: Familial congenital adrenal hypoplasia. Arch Dis Child 43:717. 1968.
13. Roberts C. Cawdery .IE: Congenital adrenal hypoplasia. J Obstet Gynaecol Br Commonw 77:654. 1970.
14. Davjes I.I, Ryan KJ: Comperative endocrinology of gestation, Vitam Ilorm 30:223, 1972.
15. Pakravan ?, Kenny F M . Depp R. ct ai: Familial congetiial absence of adrenal glands. Evaluation of glucocorticoid, mineraloeorticoid and estrogen metabolism in the perinatal period. J Pediatr 84:74, 1974.
16. Anderson A R M , Turnbuil AC: Comperative aspects of factors involved in the onset of labour in ovine and human pregnancy. Mem Soc Endocrinol 20:1x41, 1973.
17. Ohrlander S A V , Gennser G M , Grennert l : Impact of betamethasone load given to pregnant women on endocrine balance of fetoplacental unit. Am J Obstet Gynecol 12.1:228, 1975.
18. Cawson M J , Anderson A B M . Turnbuil AC: Cortisol, cortisone and 11-deoxycortisol levels in human umbilical and maternal plasma in relation to the onset of labour. .I Obstet Gynaecol Br Commonw 81:737, 1974.
19. Murphy B L i P ; does the human fetal adrenal play a role in parturition? Am J Obstet Gynecol 115:521,1973.
20. Smith I D , Shearman R P : Fetal plasma steroids in relation to parturition. I. The effect of gestational age upon umbilical plasma corticosteroid levels following vaginal delivery. J Obstet Gvnaccol Br Commonw 81:11,1974.
21. Murphy B E P , Diez d'Aux R C Steroid levels in the human fetus: Cortisol and cortisone. J Clin Endocrinol Metab 35:678, 1972,
22. Pokoly T B : The role of Cortisol in human parturition. Am J Obstet Gynecol 117: 549, 1973.
23. Jalbert E M , Easterling W E , Potter I I D : Maternal and fetal plasma levels of adrenal corticoids in spontaneous vaginal delivery and cesarean saction. Am J Obstet Gynecol 117:554. 1973.
24. Fend M , Koos B , Tulchinsky D: Origin of Corticosteroids in amniotic fluid. .I Clin Endocrinol Mctab 50(3): 431,1980.
25. Migeon C I . Bertrand J , Gcmzell C A : The transplacental passage of various steroid hormones in mid pregnancy. Recent Prog Ilorm Res 17: 20. 1961.
26. Abramovich D R and Wade A P : The transplacental passage of steroids: the presence of corticosteroids in amniotic fluid. J Obstet Gynaecol Commonw 76:610,1969.
27. Blankstein .I, Fujieda K. Reyes R I , Faiman C , Winter J : Cortisol, li-deoxyeortisol and 21-desaxycortisol concentrations in amniotic fluid during normal pregnancy. Am J Obstet Gynecol 137:781, 1980.
28. Fend M , Tilchinsky D: Total Cortisol in amniotic fluid and fetal lung maturation. N Engl .I Med 292:133. 1975.
29. Murphy B E P . Patrick J , Denton R I .: Cortisol in amniotic fluid during human gestation. .I Clin Endocrinol 40:164, 1975.
30. Murphy B I T : Conjugated glucocorticoids in amniotic fluid and fetal lung maturation. J Clin Endocrinol Mctab 47:212, 1978.
31. Cennser G , Ohrlander S , Eneroth P . Cortisol in amniotic fluid and cord blood in relation to prenatal betamethasone load and delivery. Am J Obstet Cynecol 124:1976,
32. Winters A i , Oliver Ch , Colston Ch . et al: Plasma A C T H levels in She human fetus and neonata as related to age and parturition. J Clin Endocrinol Metab 39:269, 1974,
33. Murphy B E P , Clark S J , Donald I R , et al: Conversion of maternal Cortisol to cortisone during placental transfer to the human fetus.
34. Bcittins I Z , Bayard F , Ances I G , et al: The metabolic clearance rate, blood production, interconversion and transplacental passage of Cortisol and cortisone in pregnancy near term. Pediatr Res 7:509, 1973.
35. Tervjia E , Teramo K , Rajamaki A : Some aspects of the transfer of Cortisol from maternal to foetal blood during normal labour. Ann Cliir Gynaecol Fenn 58:264, 1969.
36. Simmer M I : Tulchinsky D . Gold E M . et al: On the regulation of estrogen production by Cortisol and A C T H in human pregnancy at term. Am J Obstet Gynecol 119:283, 1974.
37. Fend M deM , Osathanondn R , Tulchinsky D : Plasma Cortisol and cortisone in pregnancies with normal and anericephalic fetuses, J Clin Endocrinol Mctab 43:80,1976.