

HABİTUEL ABORTUSLARIN PROGNOZUNDA KANTİTATİF HORMON TAYİNLERİ

Dr. Şerif ÇANGA

Dr. İnci Büke ÜNAL

Genellikle aralıksız 3 veya daha fazla düşük yapan vak'alar için, Habituel Abortion terimi kullanılmaktadır. (18) Bütün gebeliklerin % 0,1 - 0,4 ünü habituel abortus vak'aları teşkil eder. Abortusların ise % 1,5 - % 4,5 i habituel abortusdur. (2) (7). HERTİNG'in fikrine göre ise, bütün spontan abortuslar arasında, habituel abortusların nisbeti (çeşitli istatistiklerin bir neticesi olarak) % 3,6 - % 9,8 arasında değişir (8).

Daha önceki bütün gebelikler, abortusla sonlanmışsa, primer habituel abortus; 3 abortustan önce miadına ulaşmış bir gebelik hikâyesi mevcutsa, o zaman da seconder habituel abortus olarak isimlendirilirler (4).

Normal gebeliği devam ettiren endocrin mekanizma, aşağıdaki hormonlarla kontrol edilmektedir :

1. Plasenta gonadotrop hormonları
2. Progesteron
3. Oestrogen
4. Tiroid ve diğer hormonlar.

1. Plasenta gonadotrop hormonları :

Gebelerin serum ve idrarlarında genellikle implantasyondan hemen sonra, bol miktarda mevcut olan choriongonadotropin (Human chorionic gonadotropin MCG) proteo-hormonlar grubuna girer. Teşekkül yeri genç trophoblastlar ve daha sonraları da plasenta'dır.

* Dr. Şerif ÇANGA : A. Ü. Tıp Fakültesi Kadın-Doğum Kl. Kürsü Profesörü

** Dr. İnci BÜKE ÜNAL : A. Ü. Tıp Fakültesi Kadın-Doğum Kl. Asistanı

Erken gebelikte en yüksek produksiyon 70-100. günler arasındadır. Bu sürede plasma konsantrasyonu milimetrede 50 - 100 Ü. İ. yi bulur. 110 - 180. günler arasında 10 Ü. İ. ml. ye düşer, daha sonra bu bazal seviyeyi yaklaşık olarak muhafaza eder. (10).

Abortion vak'alarının klinik durumunun aydınlatılmasında chorionic gonadotropin tayinlerinin önemi üzerinde durulmuştur. İlk araştırmacılar, missed abortion teşhisi için bu hormonun kantitatif tayinleri üzerinde çalışmalar yapmışlar fakat önemli bir netice elde edememişlerdir. Daha sonraki çalışmalarda, düşük tehdidinde prognoz'un kötüye gittiği vak'alarda kantitatif HCG seviyelerinde azalma olduğu bildirilmiştir. (9)

Keza chorionic gonadotropin seviyelerinin devamlı olarak normalin altında seyri veya gittikçe alçalan seviyeleri, trophoblastların fonksiyonel olarak yetersiz veya inkişafının zayıf olduğunu gösterir. Bu gibi hallerde abortus kaçınılmaz olarak husule gelir. Bu cytotrophoblastic yetersiz yumurtadan implantasyondan evvelki anormallikten veya yetersiz hormon stimülasyonu altındaki endometriumun yetersizliğinden husule gelir (3).

1961 yılında İTO ve HİGASHİ, insan plasentasından mammotrope aktivite veren prolactin benzeri bir protein salgılandığını bildirmişlerdir. Daha sonra JOSİMOVİCH ve MAC LAREN gebe kadın serumunda, immunolojikman somatotropik hormon benzeri özellikler gösteren, lactogenic bir proteini belirttiler. Buna HPL (Human placental lactogen) ismini verdiler. Hemen bunun arkasından HURO SAKİ 1961 bu hormonu izole ettiğini bildirdi.

KAPLAN ve GRUMBACH da bu hormonu kesinlikle izole ettiler. Aynı araştırmacılar gebeliğin 12. haftası içinde bu hormonun syncytiotrophoblaste tabakasında lokalize olduğunu göstermişler, bu hormonun gebelikte görülen yağ depolanması ve kilo artımını sağladığını ileri sürmüşlerdir. (1).

SCIARRA, immunofluorescence tekniği ile, bu proteinin syncytiotrophoblaste tabakasında lokalize olduğunu gösterdi.

Sonradan HPL'ye HCS (Human chorionic somatomammotropin) adı verildi.

TEOH ve arkadaşları (1971) radioimmüno absorbtion tekniği kullanarak, HCS'nın serum konsantrasyonlarını ölçmüşler ve bu hormonun plasenta fonksiyonları konusunda önemli bilgi verdiğini ileri sürmüşler, fetal distres söz konusu olduğu zaman önemli değişiklikler gösterdiğini tesbit etmişlerdir. Aynı araştırmacılar diabet ve Rh sensitizasyonunda ise, değerinin olmadığını bildirmişlerdir. (15)

HPL gebeliğin 35. gününden itibaren anne kanında ölçülebilir hale gelir. Görülüyor ki HPL, HCG'ye oranla çok daha erken ölçülebilir hale gelmektedir.

HPL'nin yarı ömrü 30 dakikayı geçmez. HCG'nin yarı ömrü ise, 8 saat gibi çok daha uzundur. (MIDGLEY, 1969)

HPL plazma seviyesinin tam olarak ölçülebilir bir hale gelmesi için plasantanın canlılık kazanmış olması lâzımdır.

GENAZZANI bir seri düşük tehdidi vak'ası üzerinde yaptığı çalışmalarda, HPL seviyesini normal hudutlarda tesbit ettiği düşük tehdidi vak'alarının prognozunun iyi olduğunu tesbit etti. Buna karşılık HPL seviyesinin düşük seviyede olduğu spontan düşük tehdidi vak'alarının prognozlarının kötüye gittiğini ve ekseri bir düşükle sonlandığını bildirmiştir.

Aynı yazarın bildirdiğine göre klinik gelişme ile HPL ve HCG seviyeleri arasında çok yakın münasebet mevcuttur. Bu fikre SAXENA da katılmaktadır.

HPL (Human plasental lactogen) ve HCG (Human chrrionic gonadotropin) nin spontan düşük tehditlerinde radio-immunolojik dozlarının prognozdaki değerlerini incelemek için Bruxelles (Belgique) Brugmann üniversitesinde 51 spontan düşük tehdidi vak'asında yapılan bir seri çalışmada ölçülen HPL seviyesinin klinik gelişme ve prognoz hakkında % 76 oranında kati netice verdiğini bildirmişlerdir. (19)

Aynı klinikte 42 vak'ada HPL plazma değeri ölçümüne ilâveten HCG idrar seviyeleri tayin edildi. Bu iki dozajın tayinini birlikte kullanarak prognostik yanılmanın azaltılabileceği bildirildi.

2. PROGESTERON

Tabii gastagen progesteron, böbrek üstü korteksi SRK) hormonlarını da içine alan, büyük C 21 steroidleri grubuna girer. Progesteron sadece corpus luteum'da değil, surrenal cortex'inde de ara produiti olarak yapıldığı düşünülürse bu kimyasal yakınlık, şaşırtıcı değildir.

Progesteron çatlamaya hazır folikülde ve Corpus Luteum'da kimyasal olarak gösterilebilir. Progesteron burada, granuloza hücreleri tarafından yapılmaktadır.

ISHIGUMO, (1959), LOBEL ve arkadaşları (1962), Progesteronun, östrojenler gibi, sinsito trofoblastlardan salgılandığını ileri müşlerdir.

Progesteronun fonksiyonunu aydınlatmak için deney hayvanlarında yapılan çalışmalar, bu maddenin endometrium'un vasküler yatağının muhafazası ve fertilize ovum için implantasyon yerinin sağlanması olduğunu göstermiştir. O halde progesteron, nidasyonu hazırlayan bir erken gebelik hormonudur.

Nidasyon ve başlangıçtaki histiotrop beslenme yanında, gebeliğin normal gelişmesini yürütmekte faydalanılır. Bu arada uterus adelesini sakinleştirici etkisi (knaus - etkisi) çok önemlidir.

Yine bir teoriye göre, progesteron stimülasyonu altında, meydana gelen glikojenden zengin salgılar, gelişmekte olan blastosit için nütrisyonel bir faktör olmaktadır.

Erken gebelikte, progesteron imâl eden corpus luteumun, bu fonksiyonunu idamesi için trofoblastlar tarafından salgılanan gonadotrop hormonlar büyük ölçüde rol oynarlar. (3) (7)

RUSSEL ve arkadaşları (1960) gbeeliğin son dönemlerinde pregnadiol itrahi ile çocuk büyüklüğü arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir.

Organizmada, redüksiyon yolu ile progesterondan, inaktif bir madde olan pregnadiol meydana gelir. İdrarda pregnadiol tayinleri klinik yönden çok önemlidir.

Plasentada progesteron prodüksiyonunu regüle eden faktörler henüz kesinlikle belli değildir. Progesteronun plazma seviyesini tayin güçtür. Ancak progesteronun esas metaboliti olan ve idrarla itraha edilen pregnandiol kompleksini ölçecek muhtelif şimik metodlar gelişmiştir.

Pregnandiol itrahinın total progesteron'a nisbetle % 20 olduğu gösterilmiştir. Bu oran ortalama % 7 - % 30 arasında belirtilmiştir. (9)

Pregnandiol itrahi ve göbek venasındaki progesteron miktarı tayinleri ile, günde 100 mg. daha sonraları 200 mg. ve daha fazla miktarlarda progesteron ifraz edildiği gösterilebilir.

Pregnandiol itrahi gebeliğin ilk trimesterinde, günde 5 - 10 mg. dır, gebeliğin sonlarına doğru bu miktar çok daha yükselir.

Progesteron plazma seviyesi veya pregnandiol tayinlerinin, erken gebelikteki prognostik değerleri çok kıymetli olduğu halde, 30. uncu haftadan itibaren, intrauterin fötüs ölümüne rağmen, uzun süre değişmeden kaldıkları tesbit edilmiştir (10).

Pregnandiol seviyelerinin devamlı olarak normalin altında seyri veya gittikçe alçalan seviyeleri, muhtemel bir abortusun habercisi sayılmalıdır. (3)

FUCHS ve arkadaşları, da aynı görüşe katılmakla beraber, hiç bir tedavi görmedikleri ve devamlı düşük pregnandiol seviyeleri gösterdikleri halde, bazı gebeliklerin term'e ulaştığını belirtmişlerdir. (6)

2. ÖSTROGENLER

Östrojenler, Östran deriveleri grubuna (C_{18}) girerler. Bunlar 10. C^1 — atomunda methyl grubunun olmaması, aromatik A — halkası ve C_3 'deki bir hydroxyl grubu ile karakterizedirler.

Organizmada bulunan östrojenlerin en aktifi östradiol'dür. Genellikle idrarla itraha şekilleri olarak görülen östron ve östriol daha az tesirlidirler.

Östrojenler'e steroid yapan bütün guddelerde rastlanır. Östradiol; over, testis ve plasenta'da östron; sürrenal cortex'de kimyasal

olarak gösterilmiştir. Östriol ise, itrah maddesi olarak, ilk plânda idrarda bulunur. Over'lerde östradiol'un yapılma yeri, follicül ve corpus luterum'da theka ve granulosa hücreleridir. (17) Bununla beraber gebelik ilerledikçe trofoblastlar'da imali başlar ve artık 10. gebelik haftasında, tamamen plasenta tarafından imal edilmektedir.

Östrogenlerin gebelik esnasındaki esas fonksiyonları, muhtemelen büyümekte olan fötüs için gerekli uterus gelişmesini sağlamak, desidua'yı sıhhatli durumda tutmaktadır.

Yine çeşitli metabolik etkilerinin yanı sıra, uterus vaskülarizasyonunu, genişleme ve büyümesini, memelerin gelişmesini stimüle etmektedir.

Östrogen imali de idrardaki metabolitlerinin tesbiti ile tayin edilir. (3)

Gebe idrarında total östrogenlerin % 85 i östriol olup, rutin pratikte sadece bu fonksiyonun tayini yeterlidir. (10)

İdrar östrogenleri gebeliğin başlangıcında hafif bir artma gösterip, bu seviyelerini 7. haftaya kadar korurlar. İlk trimestrde bu miktar 1 mg. dan 10 mg. a kadar gittikçe artarak yükselir. Bundan sonra, hem östron, hem de östradiol, gestasyon periodu boyunca devamlı artar.

Yapılan çalışmalar sonucu östriol sentezinde birinci kademenin fötal sürrenal'lerde cereyan ettiği ve 16 α — hydroxy dehydroepiandrosterone'nun sentez edildiğini, bu maddenin plasenta enzimleri ile ÖSTRİOL'e dönüştürüldüğünü ortaya koymuştur.

Komplike gebelik vak'alarında, yüksek riskli gebeliklerde, ve abortus tehlikesi hallerinde; anne ve fötüs'ün prognozu yönünde; anne plâzma ve idrarında östriol ve preskürleri konusunda, çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu gibi hallerde, östrogen itrahı, ekseriya düşmekte, devamlı düşük östrogen itrahı, gebeliğin devamı yönünden, ehemmiyet arz etmektedir. Dikkati çeken bir bulgu diabetli hastalarda, plâzma östradiol seviyelerinin genellikle normalin üstünde değerler göstermesidir. (LEWITZM, SELINGER, 1971) (11)

Gebelikteki östriol seviyesi ile fötüs arasındaki ilişkiye işaret eden diğer bir bulgu, bu seviyenin düşük seyrettiği vak'alarda doğan çocuk ağırlığının normal değerlerin altında bulunmasıdır. (5)

Yapılan çalışmalardan, östrojenlerin primer etkisinin, uterus kontraksiyonlarını azaltmak şeklinde olduğu tesbit edilmiş olup, düşük östrojen seviyelerinde, uterus adalelerinin kontraksiyona meyli fazlalaşmakta ve abortuslar meydana gelmektedir. (12)

TULCHİNSKY - KORENMAN (1972), plâzma östradiol seviyesinin de gebelik komplikasyonu vak'alarının teşhisi için değerli olduğuna işaret etmektedir. Araştırmacılara göre, bu seviye, Rh isoimmünizasyonu, preeklampsi vak'alarında yükselmekte, çeşitli plâsenta patolojilerine bağlı abortus vak'aları ve özellikle fötüs'ün ölümünde düşük değerler elde etmektedir. (16)

4. TİROİD HORMONU :

Gebelik sırasında annede hipertoridi benzeri bir klinik tablo görülmektedir. Son trimesterde, gebe kadınlarda, çoğunlukla tiroid bezinde diffüz genişleme olmakta, ve genellikle post partum 6. haftada normale dönmektedir. Aynı zamanda gebelikte nabız hızlanmakta, vücut sıcaklığı artmakta ve bazal metabolizma, normal üzeri değerlere ulaşmaktadır. Term sırasında normalin % 35 i fazla olan bazal metabolizma üzerinde en önemli bir etken, çocuğun anne metabolizmasına yaptığı katkıdır.

Henüz aydınlanmayan bir mekanizma ile, dişi seks hormonları tiroxin binding globulin'e (TBG), tiroxin bağlanmasını arttırmaktadırlar. Bu sebeple sekonder olarak, gebe kadında PBI, BEI, plâzma seviyeleri de artmaktadır.

Tiroid hormonun konsepsiyonda ve gebeliğin muhafazasındaki rolü, kat'i olarak ifade edilmez. Fakat, tiroid hormonunun normal germ hücrelerinin gelişmesinde ve embriyonun muhafazasında önemli rolü olduğu bilinmektedir.

NICOLOFF ve arkadaşları (1970) bilinen bu olayı düşük tehdidi vak'alarının teşhisi için kullanmağa çalışmışlardır. Sonuçların değerli olduğunu bildirmektedirler. Araştırmalarında gebelerde sekonder olarak meydana gelen PBI seviyesindeki artmanın, vukubulmadığı vak'aların abortusla sonuçlandığını tesbit etmişlerdir (13).

Troid fonksiyonunun ölçülmesinde bazal metabolizma, I_{131} ile tiroid up-take ve proteine bağlı iyod (PBI) tesbiti metodları kullanılmaktadır. Gebe olanlarda, normal PBI miktarı : 100 mg. kanda : 4 — 8 cm gr. dir.

Gebeliğin hemen başlangıcında : 6 — 12 mikrograma yükselir. Gebelik süresince bu seviyeyi korur.

Bazı araştırmalar PBI seviyesinde artma olmamasının abortusa işaret sayılacağı mahiyetindedir. (3)

Andemik strumalarda abortusa meyil olduğu ve iyod tedavisini gerektirdiği yazılmıştır. (6)

Gebelik sırasında meydana gelen hipotroidizm fötüs üzerinde zararlıdır, ve spontan, habituel abortuslara sebep olmaktadır. Hipotroidizm vak'aları muhtelif araştırmacılar tarafından, gebe kadınlarda % 3 - 0,5 oranında bildirilmiştir.

Bir kısım müelliflerin araştırmalarına göre, habituel abortuslu kadınlarda, tiroid fonksiyonları normal olarak bulunmuştur. (14)

SURRENAL CORTEX HORMONLARI

Adrenal bezinin hormon seciyesi, normal gebeliğin devamı için önemlidir.

Yapılan tetkik ve araştırmalardan, sürrenallerin hyperfonksiyonu da bazen bir habituel abortus sebebi olarak karşımıza çıkmaktadır. Böyle vak'alarda, idrarda itrah edilen 17 - ketosteroid miktarı çok artmıştır. İtrah edilen bu 17 - Ketosteroid'lerin büyük kısmı menşeyini sürrenal cortex'den alırlar. Esas olarak androgenler, ama kısmen de glukokortikoidler bu tarzda itrah olunurlar. 17 - Ketosteroid itrahının küçük bir kısmı da ovaryel menşelidir.

ÖZET

Bu makalede, Habituel Abortusların Prognozunda kantitatif hormon tayinleri de elde edilen değerlerin klinik bakımdan önemleri ele alınmış, bu konuda çeşitli literatür gözden geçirilmiş ve muhtelif araştırmalardan derlenerek yazılmıştır.

SUMMARY

Quantitativ Hormon of Determination in Habituel Abortions which is clinical important and its value in the prognosis of Habituel abortion were presented. On this occasion the related literature has been reviewed. We came to this conclusion after different observations.

LİTERATÜR

- 1 — BARNES, A. C. : İntrauterine development; Lea Febiger, Philadelphia. (1968)
- 2 — BEHRMAN, S. : GOSLING, J.R.G. : "Fundamental of gynecology" 2. Edition S. 327 Oxford University press, New York 1969.
- 3 — CORNER, G. W. : Endocrine factors in the etiology of spontaneous abortion Clinical obstet. and gynec. 2, 1: 36, 1959
- 5 — EASTERLING, W. E., JALBERT, C. M. : Estriol excretion in normal
- 5 — EASTERLING, W. E., JALBERT, C. M. : Estriol excretion in normal and complicated Pregnancies: Ame. J. Obst. Gyn. 107: 417-22 (1970)
- 6 — FUCHS, F. : Stakemann, G. : "Gynaekologie und geburtshilfe "Kaeser-Thomsen) B. I, 753 Georg Thieme, Stuttgart 1969
- 7 — Helbing, W. : Pathologie der Frühschwangerschaft "Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe. Schwalm - Döderlein 7. Band S. 24 Urban Schwarzenberg, München - Wien, 1966
- 8 — HERTIG, A. T. : An. anaecysis of, 1.000 spontaneous abortion, Anns Surg. 117: 5-96, 1943
- 9 — KLOPPER, A. : Assesment of fetoplacentalfunction by hormone assay: Ame. J. Obs. Gyn. 107: 811-7 (1970)
- 10 — KNOPSTEIN, P. : Endokrinologie der normalen Schwangerschaft der gynaekologe: 3, 55, 1970
- 11 — LEWITZ, M. : Selinger, M. : Plasma estriol levels in class D diabetes of pregnancy. Obst. Gyn. Sur. 27: 133-5 (1971)
- 12 — MASTERS, W. H., MAZE, L. W., GILPATRICK, T. W. : Etrological approach to habituel abortion A.J. Obst. Gyn. 73: 1022, 1957.
- 13 — NICOLOFF, J. T. ET AL. : Thyroxine - binding globulin values as a measure of placental adequacy : Obst. Gyn. 35: 191-8 (1970)
- 14 — SLATER, S., PERLMUTTER, M., SÖLOMONS, E. İ., NUMEROF, M. : Thyroid Function İn inferlity and habitual abortion fertil and sterli 11: 221, 1960
- 15 — TECH, E. S., SPELLACY W. N., BUHI, W. C. : Human chorionic somatommmotröphi (HCS) A new index of placental function, J. Obs. Gyn. Brit. Com. 78: 673-5 (1971)
- 16 — TULCHINSKY, D. : Korenman, S. G. : The plasma estradiol as an index of fetoplacental function : Obst. Gyn. sur. 27: 74-6 (1972)
- 17 — UFER, a J. : Jinekolojide Hormon Tedavisi, (Çev. Doğan, S.) 5-10 (1968)
- 18 — WILLSON, J. R., BEACHAM, C. T., CARRIGTON, E. R. : Obstetrics and Gynecology 162-79 Mosby Co. St. Louis, 1971
- 19 — HPL. Plasmatique et menace D'avortement. Journal de Gynecologie Obst. Tome 2 no 1 1973 (52-62)