

PLAZMA KORTİSOL SEVİLERİNİN GEBELİK SÜRESİ VE PARİTE İLE İLİŞKİSİ

Güven Y. DELLALOĞLU¹

Şakir BERKARDA²
Sonnur OKAY⁴

Ömer YİĞİTBASI³

ÖZET

Plazma kortisol seviyeleri gebeliğin değişik haftalarındaki gebelerde ölçüldü. Gebelik haftaları ile birlikte kortisol değerlerinin yükseldiği ve bu yükselişin zaman ile doğru orantılı olduğu tesbit edildi. Nulliparlarda gebeliğin erken döneminde daha yüksek olan kortisol seviyeleri miada yaklaştıkça multiparların da yükselen kortisol seviyeleri ile aynı değerlerde ulaşmakta hatta daha düşük olmaktadır.

SUMMARY:

PLASMA CORTISOL LEVELS IN RELATION TO GESTATIONAL AGE AND PARITY

Plasma cortisol levels are determined in pregnancies at various gestational ages. It is found that cortisol levels rose as pregnancies advanced, proportionally. In nulliparous gravidæ cortisol levels were higher at early stages which were caught up and even exceeded later near term by multiparæ.

GİRİŞ

Plasma kortisol konsantrasyonunun gebelik sırasında yükseldiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (3,4). Tüm çalışmalarda erken gebelik döneminde başlayan bir kortisol artışı tesbit edilmiştir. Bazı çalışmaların sonuçlarına göre bu artış 26-32. gebelik haftalarına kadar devam etmekte ve doğuma kadar da seviyelerini muhafaza etmektedir (3).

Çalışmamızda, gebelik sırasında amenore süresi ile plazma kortisol konsantrasyonu arasındaki ilişkinin orantılı olup olmadığı ve nulliparlar ile multiparlar arasında kortisol seviye farkı araştırıldı.

1 T.Ü. Tıp Fakültesi Kadın Hast. ve Doğum Ana Bilimdalı Öğretim Üyesi (Yrd. Doç. Dr.) EDİRNE

2 T.Ü. Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Ana Bilimdalı Öğretim Üyesi (Yrd.Doç.Dr.) EDİRNE

3 T.Ü. Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Ana Bilimdalı Öğretim Üyesi (Doç. Dr.) EDİRNE

4 T.Ü. Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Ana Bilimdalı Araş. Görevlisi EDİRNE.

MATERYAL VE METOD

Çalışma grubuna Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliğine normal antenatal muayene için gelen değişik yaş, parite ve amenore süresi gösteren, sağlıklı, gebelik komplikasyonu olmayan 79 gebe rastgele dahil edildi. Her birisinden tek bir kez kan alındı.

Amenore süresi son adet tarihinin ilk gününden itibaren hesaplanıp doldurulmuş haftalar göz önüne alındı. Örneğin, 8 hafta 5 gün, 8 haftalık olarak değerlendirildi. Gebe sayısı nisbeten az olduğundan ortalama değerler alınırken istatistiki olarak daha sağlıklı olması için amenore süreleri çift haftalık olarak kümelendirildi.

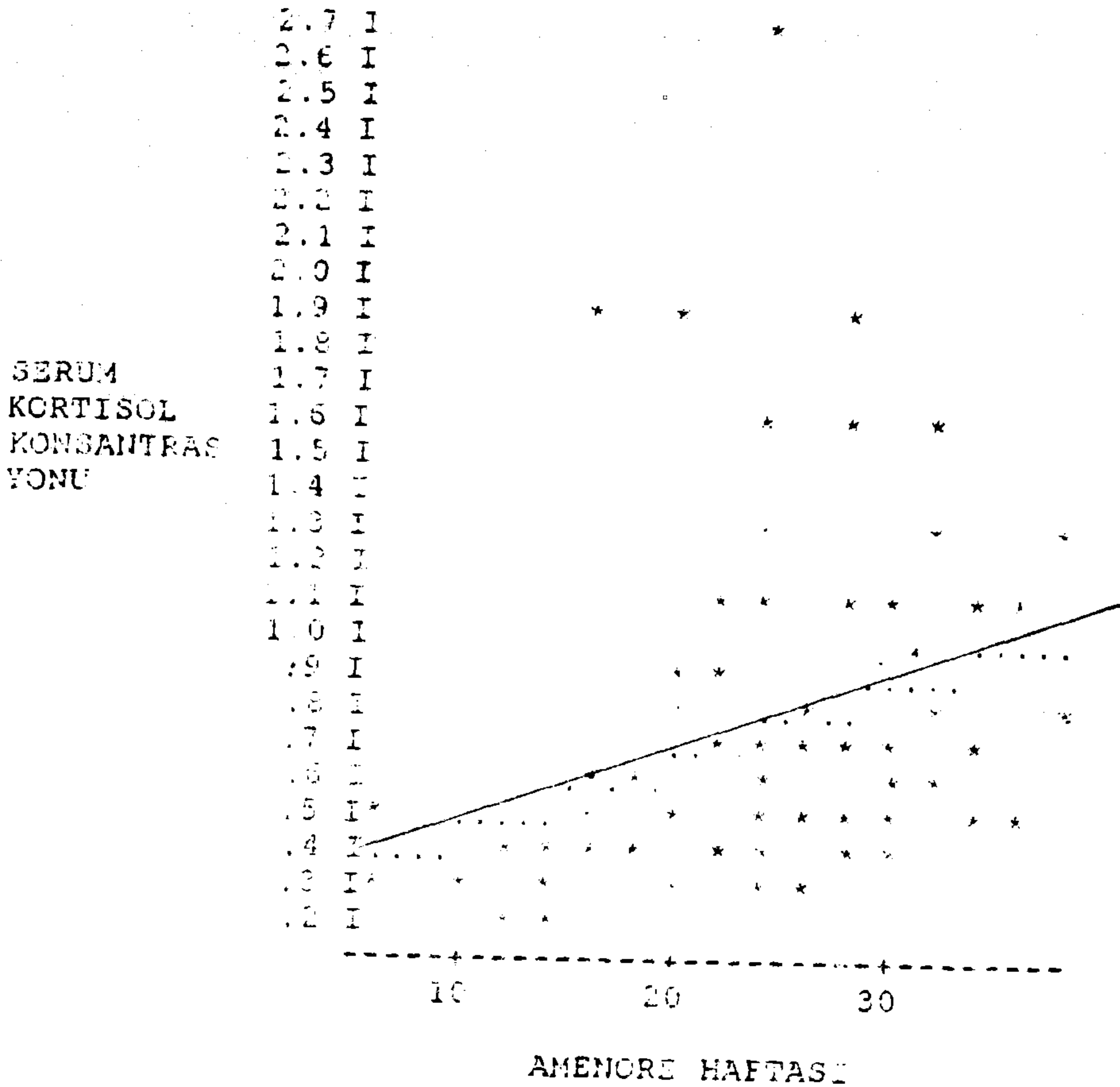
Kan örnekleri kortisolün günlük varyasyonları dikkate alınarak saat 11.00 – 13.00 arasında ön koldan, venöz yoldan oturur pozisyonda alındı. Plasma ayrıldıktan hemen sonra çalışma yapılincaya kadar -20°C da saklandı.

Kortisol konsantrasyonu DPC TKCOI radioimmunoassay kiti ile tespit edildi. Çalışma şartlarında plazma örnekleri ve RIA kiti oda ısısına getirildi. Kalibratör, kontrol ve hasta örneklerinden 25 μl numaralanmış polypropylene tüplere kondu. Bütün tüplere 1 ml I^{-125} ile işaretli kortisol eklendi. Vortex karıştırıcı ile çalkalandı. 45 dakika süre ile 37°C 'lık su banyosunda enkübe edildi. Bu süre sonunda boşaltma rafı ile tüpleri sarsmadan sıvı içerikleri boşaltıldı. Bütün tüpler 1 dakika süre ile gamma sayacında (Universal S/1) sayıldı. Logaritmik eşele kalibratör değerleri ile çizilen eğriden kontrol ve hasta örnekleri için kortisol düzeyleri $\mu\text{mol/l}$ olarak elde edildi.

BULGULAR

79 gebe kadının serumundan elde edilen kortisol değerleri ile gebelik haftaları Şekil 1 de görüldüğü üzere işaretlendi. Bulgularımıza göre ilerleyen gebelikle birlikte total serum kortisol konsantrasyonunda da düzenli bir artış olmaktadır. Statistiki analiz bulgularına göre bu artış gebelik haftaları ile korelasyon halinde olup aralarında linear bir ilişki vardır. ($y=0.301 + 0.021 x$) Bu formülde y = ortalama kortisol konsantrasyonu ($\mu\text{mol/l}$), x = amenore haftaları.

Serum kortisol seviyeleri ile parite arasındaki ilişkiyi araştırmak için nullipar ve multipar gebelere ait değerleri ayrı ayrı analize tabi tuttuk.



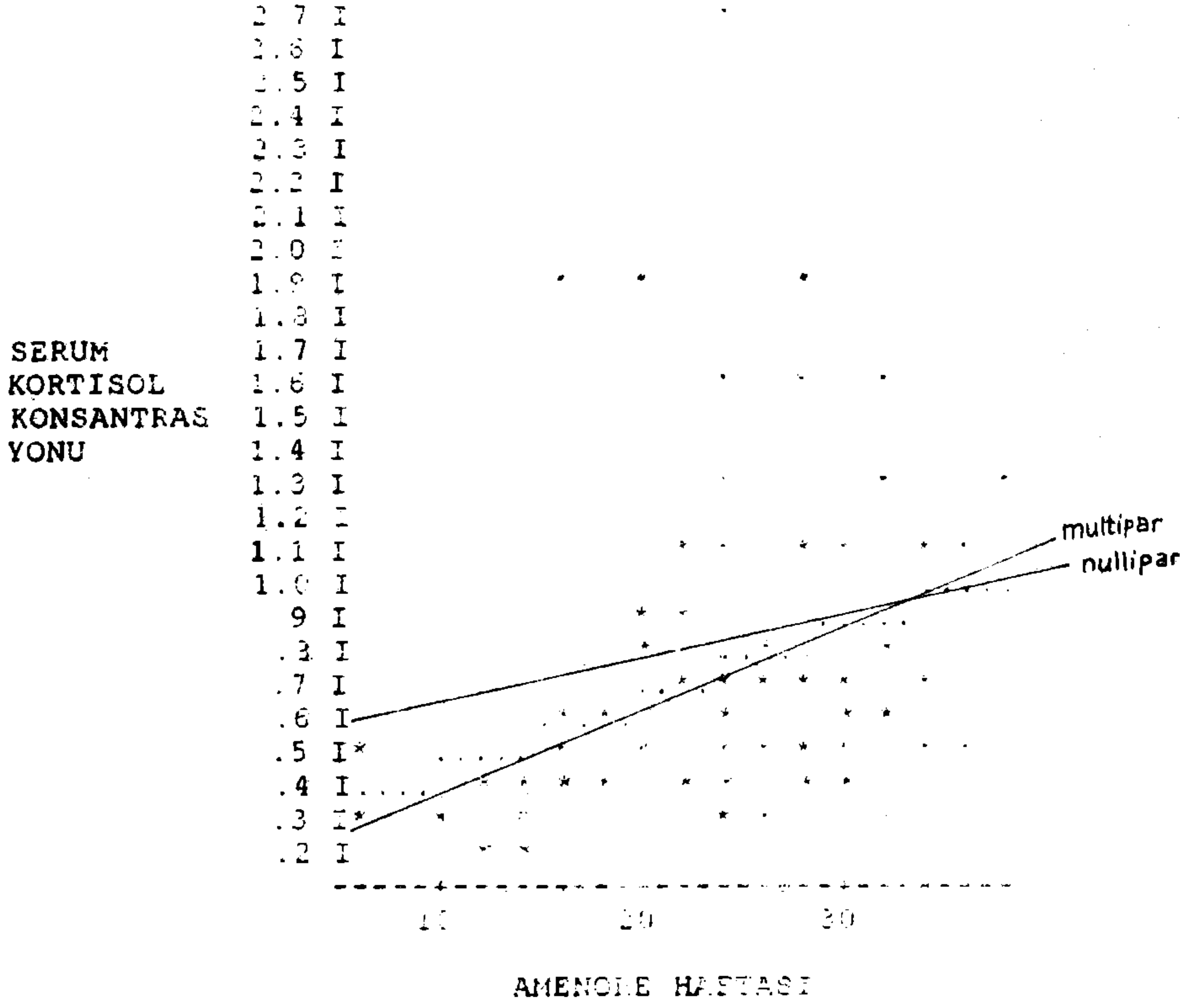
Şekil 1. Çift gebelik haftaları ile kortisol konsant. arasındaki ilişki

Nulliplarlarda ortaya çıkan regresyon denklemi, $y = 0,589 + 0,012 x$, multiparlarda ise $y = 0,155 + 0,025 x$ idi. Her iki grup için de çizilen hatların eğimi 0'dan anlamlı olarak farklı idi. Şekil 2.

TARTIŞMA

Çalışmamızda ilerleyen gebelikle birlikte gittikçe yükselen total kortisol seviyeleri tesbit edildi. Bulgularımız literatür ile uyumludur (8,2,9). Statistiki analizler tüm deneklerin toplandığı grup, nullipar grup ve multipar grup için ayrı ayrı linear bir artış öngörmektedir. Plasma kortisol seviyelerindeki bu artışın dolaşımdaki CBG (kortisol bağlayan globulin) artışı sonucu olduğuna inanılmaktadır (5).

Nulliplarlarda serum kortisol konsantrasyonu gebeliğin erken dönemlerinden itibaren multiparlara göre dikkate değer bir şekilde daha fazladır. Bu fark gebelik ilerledikçe azalmakta ve yaklaşık 33. gebelik haftasında kapanmakta, hatta multiparlardaki konsantrasyon seviyesi multiparlardakini aşmaktadır. Şekil 2.



Şekil 2. Kortisol konsantrasyonu ile parite arasındaki ilişki.

Konsepsiyon ve fertilize ovumun nidasyonu fetomaternal ilişkileri düzenleyen pek çok hormonal değişikliği başlatır. Bu ilişkilerin önemli bir yanı fetal allografın bir taraftan trofoblastların invazif yayılmasını sınırlandırması ile, diğer taraftan da immunolojik transplantasyon reaksiyonlarının supresyonu ile korunmasıdır (7).

Gebelikle ilgili bazı serum faktörleri, örneğin alfa fetoprotein (12), HCG, HCS, progesteron (13) östrojenler (1) veya makroglobulinler (14) ve B-1-glikoprotein (11) gibi proteinler in vitro immunosupresif özellikler göstermektedir.

Bunlara ilaveten kortisolün de immunosupresif etkileri vardır. T-hücrelerine bağlı immun reaksiyonları baskı altına alabilir ve gebeliğin ilk trimestrinde görülen B/T hücre oranının inversiyonuna neden olabilmektedir (15). İlerleyen gebelikle birlikte meydana gelen önemli miktardaki kortisol artışı gebeliğe bağlı immunosupresyonda önemli bir faktör olabilir. Bu immunosupresyon fetal allografi koruma görevini yapmakla beraber yan etki olarak gebenin direncini primer enfeksiyonlara karşı azaltmakta hatta viral hastalıkla, malarya, tuberküloz, lepra gibi hastalıklara karşı kazanılmış immunitenin kaybına yol açabilmektedir (16). Gebelik sırasında humoral immunitenin etkilenmemesi veya kuvvetlenmesi (6,10) hastalıklara karşı artmış bir hassasiyet görülmemesini açıklamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Ablin, R.J., Bruns, G.R.T., Guinan, P., Dush, I.M.: *The Effect of estrogen on the incorporation of 3H, thymidine by PHA-stimulated human peripheral blood lymphocytes.* J. Immunol 1974; 113:705.
2. Bayliss, R.S., Browne, J.C., McC Round, B.P. and Steinback, A.W.: *Plasma 17 hydroxycorticosteroids in pregnancy.* Lancet. 1955; 1:62.
3. Carr, B.R., Parker, C.R., Madden, J.D., Donald, P.C. Mc. Porter, J.C.: *Maternal plasma adrenocorticotropin and cortisol relationships throughout human pregnancy.* Am. J. Obstet. Gynecol 1981; 139:416.
4. Cousins, L., Rigg, L., Hollingworth, D., etal.: *Qualitative and quantitative assessment of the circadian rhythm of cortisol in pregnancy.* Am. J. Obstet. Gynecol. 1983; 145: 411.
5. Doe, R.P., Fernandez, R., and Seal, U.S.: *Measurement of corticosteroid. Binding globulin in man.* J. Clin. Endocrinal Metab. 1964; 24:1029.
6. Fabris, N., Piantanelli, L., Muzziolo, M.: *Differential effect of pregnancy or gestagens on humoral and cell-mediated immunity.* Clin Exp. Immunol 1976; 28:306.
7. Gauchi, M.N.: *Obstetric and perinatal immunology. Current Topics in Immunology Series.* London: Edward Arnold, 1981.
8. Gemzell, C.A.: *Blood levels of 17 hydroxycorticosteroids in normal pregnancy.* J. Clin. Endocrinol Metab. 1953; 13:898.
9. Goldberg, S., Lewenthal, H., Gottfried, I. and Ben-Aderf N.: *Free 11-hydroxycorticosteroids in plasma in normal pregnancies and in cases of fetal death and missed abortion.* Am. J. Obstet Gynecol. 1966; 95:892.

10. **Guston, J.P.:** *Maternal immune responses in pregnancy.* In: Scott JS, Jones WR eds. Immunology of human reproduction London: Academic Press, 1976; 103:125.
11. **Horne, H.W., Towler, C.M., Pogh-Mumphreys, R.G.P., Thomson, A.W., Bohn, H.:** *Pregnancy specific beta-1-glycoprotein: a product of the syncytiotrophoblast.* Experientia 1976; 32:1197.
12. **Murgita, R.A.:** *The immunosuppressive role of alpha-fetoprotein during pregnancy.* Scand. J. Immunol 1976; 5:1003.
13. **Siiteri, P.K., Febres, F., Clemens, L.E., Chang, R.J., Gundos, B., Stites, D.:** *Progesterone and maintenance of pregnancy: is progesterone nature's immunosuppressant?* Ann NY Acad Sci. 1977; 286:384.
14. **Stimson, W.H.:** *Studies on the immunosuppressive properties of a pregnancy associated alpha-macroglobulin.* Clin. Exp. Immunol 1976; 25:199.
15. **Strelkauskas, A.J., Davies, I.J., Dray, S.:** *Longitudinal studies showing alterations in the levels and functional responses of T and B lymphocytes in human pregnancy.* Clin. Exp. Immunol 1978; 32:531.
16. **Van, Zon A.A.J.C., Eling, W.M.C., Hermesen, C.C., Koekkoek, A.G.M.:** *Corticosterone regulation of the effector function of malaria immunity during pregnancy.* Infect Immun. 1982; 36:484.