

NORMAL VE SEZERYAN DOĞUMLARDA MATERNAL VE UMBİLİKAL KORDON KANINDA ENDOTELİN-1 DÜZEYLERİ

Yeşim Bülbül Baytur¹, Cevval Ulman², Aslı Göker Tama¹, Ahmet Var², Hüsnü Çağlar¹.

ÖZET

Amaç: Spontan vajinal doğumlar ve sezeryan doğumlarda maternal ve umbilikal kordon kanında endotelin-1 düzeyini ölçmek.

Gereç ve Yöntem: 2003 yılında hastanemize doğum yapmak üzere başvuran toplam 37 kadından doğum sırasında maternal ve umbilikal kordon kanı alındı. Hipertansif, preeklampatik, erken membran rüptürü olan, diyabetik, kalp hastası kadınlar çalışma dışı bırakıldı. 37. haftadan önce doğum yapmış kadınlar preterm, 37 hafta ve sonrasında doğum yapmışlar term kabul edildi. Sezeryan olan kadınların hiçbiri ameliyat öncesi travay çekmedi. Normal term (n=17), preterm (n=4) ve sezeryan (n=16) doğumlarda maternal ve umbilikal kordon kanı endotelin-1 düzeyleri karşılaştırıldı. İstatistikler SPSS 10.0 programında, Kruskal-Wallis varyans ve Mann-Whitney U testleri kullanılarak yapıldı. P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Normal term doğumlarda, maternal ve umbilikal kord kan endotelin-1 düzeyleri sezeryan doğumlara göre daha fazlaydı, fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. (Maternal kanda $1.37 \pm 0,69$ 'a karşı $1.11 \pm 0,3$, umbilikal kord kanında 3.9 ± 1.8 'e karşı 3.7 ± 2.4 pg/ml) ($p>0,05$). Preterm doğumlarda ise maternal kanda endotelin-1 düzeyi, normal doğumlardan az, sezeryanlardan ise fazla idi ($1,15 \pm 0,24$).

Sonuç: Term ya da preterm normal doğum grubunda, kan endotelin-1 düzeylerinin, travay çekmemiş sezeryan grubundan daha fazla olması, endotelin-1'in

doğum ağrılarının başlamasında rol oynadığını düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Endotelin-1, vajinal doğum, sezeryan, preterm doğum.

SUMMARY:

Aim: To measured endothelin-1 levels of maternal and umbilical cord blood plasma in normal spontaneous vaginal delivery and cesarean sections.

Material and Methods: Maternal and umbilical cord blood plasma were taken from 37 pregnant women who admitted to our hospital during year 2003 for delivery to measure endothelin-1 levels. Women who have hypertension, preeclampsia, heart disease, diabetes were excluded from study. Women who delivered before 37 weeks of gestation were accepted as preterm and women who delivered in or after 37 weeks of gestation were accepted as term. None of the women in cesarean group had labour before operation. Normal vaginal term (n=17), preterm (n=4) and cesarean (n=16) delivery groups were compared for maternal and umbilical cord blood plasma endothelin-1 levels. Statistical analysis were performed in SPSS for windows version 10.0 using Kruskal-Wallis variance and Mann-Whitney U test. P<0,05 was considered statistically significant.

Results: Maternal and umbilical cord blood plasma endothelin-1 levels were higher in normal vaginal delivery group, when compared to cesarean group, although it didn't reach statistically significant level ($1.37 \pm 0,69$ versus $1,11 \pm 0,3$ pg/ml in maternal blood, $3.9 \pm 1,8$ versus $3,7 \pm 2,4$ pg/ml in umbilical

¹ Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı¹

² Biyokimya Anabilim Dalı², Manisa.

cord)($p>0,05$). In preterm delivery group, maternal blood plasma endothelin-1 level was higher than cesarean group and was lower than term vaginal delivery group ($1,15 \pm 0,24$).

Conclusion: Higher endothelin-1 levels in vaginal delivery group (term or preterm) when compared to cesarean group shows that endothelin-1 may play a role in beginning uterine contractions in pregnant women.

Key words: Endothelin-1, vaginal delivery, cesarean, preterm delivery.

GİRİŞ

Endotelinler 21 aminoasit içeren vazokonstrüktör peptitlerdir. Endotelin-1 ratlarda hipotalamo-pituitar-adrenal aksı stimüle eder (1). Ayrıca insanlarda ACTH'nin salınımında rol oynadığı düşünülmektedir (2). Aktive olan fetal hipotalamo-pituitar-adrenal aksın doğumu başlattığı düşünülmektedir (3). Endotelin-1 reseptörleri gebe uterus ve plasentada gösterilmiştir (4,5). Buna karşılık amniyon zarı endothelin-1 reseptörü içermez (6). Endothelin-1 maternal plazmada ve amniyon sıvısında gebelik süresince giderek artar (7,8). Endotelin uterus ve plasental yataktaki damarların düz kas hücrelerinin kasılmasını sağlar (9-12). Endotelin aynı zamanda, uterus düz kaslarında relaksan etkisi olduğu bilinen nitrik oksit antagonistedir (5). Preeklampside maternal plazmada endotelin-1 düzeyinin arttığı gösterilmiştir ve bu sendromdaki vazospazmdan sorumlu tutulmuştur (13). Yine intrauterin gelişme geriliği olan bebeklerde, endotelin 1 seviyelerinin arttığı bildirilmiştir (14). Umbilikal kordonda ve amniyon sıvısında, daha fazla miktarlarda bulunması uterus içinde lokal parakrin bir etkisi olduğunu düşündürmektedir (15,16). Doğumun başlanmasında rolü olabileceğine dair deliller mevcut olsa da, term ve preterm vajinal doğumlardaki rolü tam olarak bilinmemektedir.

Bu çalışmanın amacı, term ve preterm vajinal doğumda, maternal ve umbilikal kordon kanı endotelin-1 düzeylerini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya 2003 yılı boyunca Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne doğum için başvuran 37 gebe dahil edildi. Bu kadınların

17'si normal term vajinal, 16'sı elektif sezeryan, 4'ü ise preterm olarak vajinal yolla doğum yaptı. Hipertansif, preeklampitik, erken membran rüptürü olan, diyabetik, kalp hastası kadınlar çalışma dışı bırakıldı. 37. haftadan önce doğum yapmış kadınlar preterm, 37 hafta ve sonrasında doğum yapmışlar term kabul edildi. Sezeryan olan kadınların hiçbiri ameliyat öncesi travay çekmedi. Bu kadınlardan doğum esnasında 10 ml maternal ve umbilikal kordon kanı alındı. EDTA'lı tüplere kan alındıktan sonra plazma santrifüjle ayrılıp, test zamanına kadar -20°C derecede saklandı. Kan endotelin-1 düzeyi biyokimya laboratuvarında ET-1 ELISA kiti ile (Biosource Europa S.A, Nivelles) enzim immünometrik assay yöntemi ile sonuçlar, örnekler ve standartlar, test sonunda 450 nm'de okutulup standart eğrisinden hesaplanarak çalışıldı. Normal term ($n=17$), preterm ($n=4$) ve sezeryan ($n=16$) doğumlarda maternal ve umbilikal kordon kanı endotelin-1 düzeyleri karşılaştırıldı. İstatistikler SPSS 10.0 programında, Kruskal-Wallis varyans ve Mann-Whitney U testleri kullanılarak yapıldı. $P<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Normal term, preterm ve sezeryan grubundaki kadınların yaşları birbirlerinden istatistiksel olarak farklı değildi (sırasıyla 30.2 ± 5.5 , 28.2 ± 4.5 , 26.7 ± 4.1) ($p>0,05$). Normal term doğumlarda, maternal ve umbilikal kord kanı endotelin-1 düzeyleri sezeryan doğumlara göre daha fazlaydı, fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi (Maternal kanda 1.37 ± 0.69 'a karşı 1.11 ± 0.3 , umbilikal kord kanında 3.9 ± 1.8 'e karşı 3.7 ± 2.4 pg/ml)($p>0,05$). Preterm doğumlarda ise maternal kanda endotelin-1 düzeyi, normal doğumlardan az, sezeryanlardan ise fazla idi (1.15 ± 0.24 pg/ml). Umbilikal kordon kanı endotelin-1 düzeyleri , sezeryan ve normal term vajinal doğum gruplarında, maternal kan endotelin-1 düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazlaydı (sezeryan grubunda 3.9 ± 1.8 'e karşı 1.37 ± 0.69 pg/ml, normal term vajinal doğum grubunda 3.7 ± 2.4 'e karşı 1.11 ± 0.3 pg/ml)($p<0,05$).

TARTIŞMA

Normal doğumu başlatan olaylar ve erken doğuma neden olan mekanizmalar hakkında pek çok teori mevcut olmasına rağmen, gerçek

neden halen bilinmemektedir. Doğum öncesinde aktive olan fetal hipotalamo-pituiter-adrenal aksın ve artan fetal kortizolün doğumu neden olan olaylar dizisini başlattığına inanılmaktadır (3,17,18). Endotelin-1'in hayvan deneylerinde ve insanda erkeklerde pituiter-adrenal hormonlar üzerine arttırıcı yönde etkisi olduğu gösterilmiştir (1,2). Normal term doğumun başlamasında rolü olabileceğini gösteren kanıtlara rağmen, bu konuda kesin bir görüş yoktur. Hakkinen ve ark. (19), term vajinal doğumlarda maternal kanda endotelin-1 düzeyinin sezeryan doğumlara göre arttığını göstermişlerdir. Yine aynı çalışmada, umbilikal kordonda ve retroplasental kanda endotelin-1 seviyeleri maternal kandan daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgulara dayanarak, doğum sırasında artan endotelin-1 seviyelerinin umbilikal kordonda ve plasental yatakta kan damarlarının konstrüksiyonuna neden olduğu ve uterus içinde lokal parakrin yolla etkili olduğu ileri sürülmüştür. Bizim çalışmamızda da, her ne kadar istatistiksel anlamlı düzeye ulaşmamış olsa da normal term ve preterm vajinal doğumlarda, sezeryan doğumlara göre endotelin-1 düzeyinin fazla olması, doğum ağırları ile endotelin-1 arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktadır. Endotelin-1'in doğum sırasındaki artışı, fetal hipotalamo-pituiter-adrenal aksın aktivasyonunda rol oynuyor olabilir. Ayrıca, uterus kontraksiyonlarının başlamasında rolü olabilir. Gerçekten de uterus düz kas ve damar düz kas hücrelerinin bulunduğu kültüre, endotelin eklenmesi bu hücrelerde kasılmaya neden olmuştur (9,11). Carbonne ve ark. (7), terme doğru amniyon

sırasında ve maternal plazmada artan endotelin-1 düzeylerinin, endotelin-1'in doğumun başlamasında rolü olduğuna işaret ettiğini bildirmişlerdir. Öte yandan, Taguchi ve ark. (8) doğuma doğru endotelin-1 düzeyinin arttığını, buna karşılık doğum öncesi ve doğum sırasında ise düzeylerin değişmediğini bulmuşlardır.

Endotelin-1 düzeyinin maternal plazmada, gebeliğin sonuna doğru arttığı başka araştırmacılar tarafından da bildirilmiştir (4,5). Bizim çalışmamızda, erken doğumlarda normal doğumlara göre, maternal plazmada ve kordon kanında endotelin-1 düzeyinin düşük çıkmasının nedeni bu olabilir.

Daha önce, kordon kanındaki endotelin-1 düzeyleri, maternal kandan daha yüksek bulunmuştur. Bu bulguya dayanarak, endotelin-1'in daha çok uterus içinde parakrin etkili olduğu ileri sürülmüştür (19). Endotelin reseptörleri desidua ve plasental dokuda bulunmuştur(6). Maternal kandaki endotelin-1'in kaynağı desidua ve koryon dokusu olabilir. Bizim çalışmamızda da kordon kanındaki endotelin-1 düzeyi, her grupta maternal kandan daha yüksek bulunmuştur ve bu bulguları desteklemektedir.

Sonuç olarak, preterm ve term vajinal doğumlarda endotelin-1 düzeyi artar. Endotelin-1 doğumun başlamasında rol oynuyor olabilir. Endotelin-1'in kordon kanında maternal kana göre daha yüksek düzeyde olması, uterus içinde lokal etkili olabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Malendowicz LK, Nussdorfer GG, Meneghelli V ve ark. Effects of endothelin-1 on the rat pituitary-adrenocortical axis under basal and stressful conditions. *Endocr Res* 1997; 23(4):349-64.
- 2- Kiefer F, Kellner M, Jahn H ve ark. Comparison of the effects of endothelin-1 and -3 on secretion of pituitary hormones in healthy male volunteers. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000;108(5): 378-81.
- 3- Challis JR, Smith SK. Fetal endocrine signals and preterm labor. *Biol Neonate* 2001; 79(3-4):163-7.
- 4- Maggi M, Vannelli GB, Fantoni G ve ark. Endothelin in the human uterus during pregnancy. *J Endocrinol* 1994; 142(3):385-96.
- 5- Dotsch J, Hogen N, Nyul Z ve ark. Increase of endothelial nitric oxide synthase and endothelin-1 mRNA expression in human placenta during gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;97(2):163-7
- 6- Hasegawa M, Sagawa N, Itoh H ve ark. Endothelin receptors in human amnion, chorion laeve, decidua vera and placenta. *Reprod Fertil Dev* 1995; 7(6):1585-9.

- 7- Carbonne B, Mignot TM, Tsatsaris V ve ark. Changes in plasma and amniotic fluid endothelin levels during pregnancy: facts or artefacts? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;76(1):15-9.
- 8- Taguchi M, Kubota T, Hirata Y ve ark. Levels of endothelin-1 in maternal and cord plasma during pregnancy and delivery. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1991; 43(4): 405-9.
- 9- Wolff K, Nisell H, Modin A ve ark. Contractile effects of endothelin 1 and endothelin 3 on myometrium and small intramyometrial arteries of pregnant women at term. *Gynecol Obstet Invest* 1993;36(3).166-71.
- 10-Svane D, Larsson B, Alm P ve ark. Endothelin-1 : immunocytochemistry, localization of binding sites, and contractile effects in human uteroplacental smooth muscle. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168(1):233-41.
- 11-Dallot E, Pouchelet M, Gouhier N ve ark. Contraction of cultured human uterine smooth muscle cells after stimulation with endothelin-1. *Biol Reprod* 2003; 68(3):937-42.
- 12-Osada K, Tsunoda H, Miyauchi T ve ark. Pregnancy increases ET-1 induced contraction and changes receptor subtypes in uterine smooth muscle in humans. *Am J Physiol* 1997; 272(2Pt2): R541-8
- 13-Taylor RN, Varma M, Tengh NNH ve ark. Women with preeclampsia have higher plasma endothelin levels than women with normal pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:1675-7.
- 14-Arslan M, Yazici G, Erdem A ve ark. Endothelin 1 and leptin in the pathophysiology of intrauterine growth restriction. *Int J Gyneacol Obstet* 2004; 84(2):120-6.
- 15-Iwata I, Takagi T, Yamaji K ve ark. Increase in the concentration of immureactive endothelin in human pregnancy. *J Endocrinol* 1991; 129: 301-7.
- 16-Usuki S, Saitoh T, Sawamura T ve ark. Increased maternal plasma concentration of endothelin-1 during labor pain or on delivery and the existence of a large amount of endothelin-1 in amniotic fluid. *Gynecol Endocrinol* 1990;4:85-97.
- 17-Haram K, Mortensen JH, Wollen AL. Preterm delivery: an overview. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82: 687-704
- 18-Challis JR, Sloboda DM, Alfaidy N ve ark. Prostaglandins and mechanism of preterm birth. *Reproduction* 2002; 124: 1-17
- 19-Hakkinen LM, Vuolteenaho OJ, Leppaluoto JP ve ark. Endothelin in maternal and umbilical cord blood in spontaneous labor and at elective cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 1992; 80(1):72-5.