

Umbilikal Kord Prolaktin ve Kortisol Düzeyleri: Respiratuar Distress Sendromu ve Gebelik Haftası ile Korelasyonu

PROLACTIN AND CORTISOL LEVELS IN UMBILICAL CORD BLOOD:
RELATION TO RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME AND GESTASTIONAL AGE

Dr.Nilgün Ö. TURHAN, Dr.Nuri DANIŞMAN,
Dr.Mehmet BEYSANOĞLU, Dr.N'iyazi DOĞU, Doç.Dr.Oya GÖKMEN

Dr.Zekai Tahir Burak Kadın Hastanesi, ANKARA

ÖZET

Fetal akciğer maturasyonunun gelişiminde prolaktin, kortisol, testosteron, estradiol, estron, tiroksin, triiodotirozin gibi çeşitli hormonların rol aldığı bilinmektedir. Bu çalışmada fetal prolaktin ve kortisolu fetal akciğer maturasyonu üzerine olası rolünü araştırmak amacıyla 24-42 gebelik haftalarında 113 yeni doğanda umbilikal kord prolaktin ve kortisolu ölçülmüş; gebelik haftası, doğum ağırlığı, cinsiyet ve apgar skoru ile arasındaki korelasyon incelenerek, RDS gelişen ve gelişmeyen yenidoğanlardaki bu değerler karşılaştırılmıştır. Umbilikal kord prolaktin ve kortisolu gestasyonel yaş ($r=0.66$ ve $r=0.32$) ve doğum ağırlığı ($r=0.69$ ve $r=0.34$) ile anlamlı bir korelasyon gösterirken aynı gebelik haftalarında kilo, cinsiyet ve apgar skoru ile değişkenlik göstermemiştir. Prolaktin düzeyleri 24-37 haftalar arasındaki RDS gelişen yenidoğanlarda RDS gelişmeyenlere oranla anlamlı olarak düşük bulunurken ($p<0.05$), kortisol düzeyleri 24-34 hafta grubunda 34.5-37 ve 37.5-42 hafta gruplarına göre RDS gelişen bebeklerde yine gelişmeyenlere oranla anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Bu bulgular fetal prolaktin ve kortisolu, fetal akciğer dokusunda surfaktan lipid sentezi üzerindeki olası rolünü ve RDS gelişme riskinin umbilikal serum prolaktin ve kortisol düzeyleri düşük yenidoğanlarda daha fazla olduğunu desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Respiratuar distress sendromu; prolaktin; kortisol; gebelik yaşı; apgar skoru

T Klin Jinekoloj Obst 1993, 3:203-206

Preterm bebeklerin morbidite ve mortalitesinde en önemli sebep olan Respiratuar Distress Sendromunun (RDS) primer nedeni akciğerdeki surfaktan eksikliğidir (1). Çeşitli çalışmalar fetal akciğerin maturas-

Geliş Tarihi: 28.7.1992

Kabul Tarihi: 19.12.1992

Yazışma Adresi: Dr. Nilgün Ö. TURHAN
Nenehatun Cad. 44/4
06700 Küçükcesat/ANKARA

Anatolian J Gynecol Obst 1993, 3

SUMMARY

Fetal lung maturation is modulated by a large number of hormones including insulin, Cortisol, testosterone, estradiol, estrone, thyroxine, triiodothyronine, and prolactin. In the present study umbilical cord blood levels of prolactin (PRL) and Cortisol were measured in 113 newborn between 24-42 weeks of gestation: the correlation between these levels and gestational age, birth weight, sex and apgar score was investigated and concentrations of PRL and Cortisol were compared with those infants developed subsequently respiratory distress syndrome (RDS) and which did not. Serum PRL and Cortisol levels correlated well with gestational age ($r=0.66$ and $r=0.32$, respectively) and birth weight ($r=0.69$ and $r=0.32$, respectively), while in the same gestational age group they did not differ according to the birth weight, sex and apgar score. PRL levels were significantly lower in infants who developed RDS compared to infants with normal lung function ($p<0.05$) and similarly cortisol levels were significantly lower in the 24-34 weeks of gestation group in infants who developed RDS ($p<0.05$). The findings of this study support that PRL and Cortisol may have a role on surfactant synthesis and RDS incidence is higher in infants with low serum PRL and Cortisol levels.

Key Words: Respiratory distress syndrome; prolactin; Cortisol; gestational age; apgar score

Anatolian J Gynecol 1993, 3:203-206

yonu ve surfaktan yapımının multi hormonal kontrol altında olduğunu göstermiştir. Steroid hormonlar: kortikosteroidler, estrogen; polipeptid hormonlar, prolaktin (PRL), ACTH, growth hormon ve tiroid hormonları surfaktan yapımını stimüle eder (2,3). Bunların yanısıra epidermal growth faktör gibi peptid growth faktörleri, fibroblast pnömosit faktör; farmakolojik ajanlardan eroin, isoksuprin gibi p-mimetik ajanlar, aminofilin gibi fosfodiesteraz inhibitörlerinin de akciğer maturasyonunu hızlandıracağı bildirilmiştir (4-8).

203

Tablo 1. Hafta gruplarında bebeklerin doğum ağırlığı, prolaktin ve kortisol düzeyleri*

Gebelik yaşı (hafta)	Sayı	Doğum ağırlığı (fer)	Prolaktin (ng/ml)	Kortisol (M/dl)
24-34	25	1831±107	151.7±21	10.2±2.1
34.5-37	32	2610±290	218.4±19	11.3±2.6
37.5-42	56	3321±99	319±18	16.1±6.3

* değerler ortalama ± standart hatadır.

Tablo 2. Kız ve erkek bebeklerin doğum ağırlığı, apgar skoru, prolaktin ve kortisol düzeyleri*

Gebelik yaşı (hafta)	Sayı	Doğum ağırlığı (90)	Apgar skoru	Prolaktin (ng/ml)	Kortisol (Mg/dl)	
24-34	Kız	13	1850±120	6.8±2.1	148.2±26	9.7±2.3
	Erkek	12	1825±95	6.4±1.2	152.3±18	10.5±2.6
34.5-35	Kız	17	2687±280	6.9±0.7	224.4±19	10.8±2.3
	Erkek	15	2540±320	7.1±0.6	207.3±21	11.6±3.1
37.5-42	Kız	27	3215±120	8.6±1.1	321±22	14.5±5.2
	Erkek	29	3480±95	8.3±0.8	318±16	17.8±7.3

* değerler ortalama ± standart hatadır.

Bu prospektif çalışmada fetal akciğer maturasyonunda rolü olan PRL ve kortisolun umbilikal kord kanında düzeyleri 24 - 42 gebelik haftaları arasındaki yenidoğanlarda ölçülerek, bu düzeylerin gebelik yaşı, cinsiyet, apgar skoru, doğum ağırlığı ile ilişkisi araştırılmış ve RDS gelişen ve gelişmeyen bebeklerin umbilikal kord prolaktin ve kortisolu karşılaştırılarak, bu hormonların akciğer maturasyonundaki rolü incelenmiştir.

MATERYEL VE METOD

Çalışmaya alınan 113 olguda doğumdan hemen sonra umbilikal kord arteriyel ve venöz karışık kan örnekleri alındı. Serumlar ayırdıktan sonra derin dondurucuda saklanıp, haftada bir gün prolaktin ve kortisol değerleri çalışıldı.

Hipertansiyon, diyabet, erken membran rüptürü, tokoliz, fetal akciğer matürasyon induksiyonu, çoğul gebelik, müdahaleli doğum kriterleri olan anneler çalışma dışında bırakıldı. Hepsisi antenatal takibi olmayan gebelerdi.

Yenidoğanın akciğer fonksiyonları pediatrist-neonatalog tarafından olgunun prolaktin ve kortisol değerlerin-

den habersiz olarak, klinik radyolojik ve laboratuvar çalışmaları ile değerlendirildi.

Serum PRL düzeyleri immunoradiometric assay (IRMA) yöntemi ile Medgenix Diagnostics Belgium kiti kullanılarak, serum kortisol düzeyleri radioimmunoassay (RIA) Coat-A-Count yöntemi ile DPC (Diagnostic Products Corporation-USA) kiti kullanılarak ölçüldü.

İstatistiksel değerlendirme Lotus 1-2-3-Blossom bilgisayar istatistik programı kullanılarak student's t-test ve korelasyon analizleri ile yapıldı.

BULGULAR

24 - 34, 34.5 - 37 ve 37.5 - 42 hafta grublarında bebeklerin ortalama doğum ağırlığı, PRL ve kortisol düzeyleri Tablo 1 'de gösterilmiştir. Umbilikal kord serum PRL ve kortisolu gestasyonel yaş (r-0.66 ve r-0.32) ve doğum ağırlığı ile anlamlı bir korelasyon göstermiştir.

Tablo 2'de kız ve erkek bebeklerin ortalama doğum ağırlığı, 5 dakika apgar skoru, serum PRL ve kortisol düzeyleri görülmektedir. Kız ve erkek bebekler arasında bu değerler arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Tablo 3. Hafta gruplarında bebeklerin doğum ağırlığı, prolaktin ve kortisol düzeyleri*

Gebelik yaşı (hafta)	Sayı	Doğum ağırlığı (gr)	Prolaktin (ng/ml)	Kortisol (ng/dl)
24-34	<7	1675±173	115.3±28	8.2±2.2
(n-13,12)	>7	2012±120	193.9±32	11.8±1.1
34.5-37	<7	2550±436	132±17	14.5±9.2
(n-14,18)	>7	2575±260	203±29.7	12.9±5.5
37.5-42	<7	3485±425	298±11.8	15.7±1.2
(n-9,47)	>7	3359±399	315±9.1	9.8±1.2

* değerler ortalama ± standart hatadır.

Tablo 4. RDS gelişen ve gelişmeyen bebeklerin doğum ağırlığı, serum prolaktin ve kortisol düzeyleri,*

Gebelik yaşı (hafta)	Sayı	Doğum ağırlığı (gr)	RDS gelişen		Sayı	RDS gelişmeyen		Kortisol (pg/di)
			Prolaktin (ng/ml)	Kortisol (pg/mi)		Doğum ağırlığı (gr)	Prolaktin (ng/ml)	
24-34	12	1675±210	111.3±27t	8.2±1.6f	13	2212+180	191.7±28	12.3±1.1
34.5-37	7	2500+264	142±11.7f	11.8-2.3	25	2787+195	207+14.2	13.8+2.4
37.5-42	3	3283±101	292-13.4	14.8+3.4	53	3475+175	321±11.7	10.6+2.1

* değerler ortalama + standart hatadır,

î p<0.05

Her hasta grubunda 5. dakika apgar skoru >7 ve <7 olan bebeklerin doğum ağırlığı, umbilikal kord serum PRL ve kortisol düzeyleri araştırılmıştır (Tablo 3). PRL ve kortisol düzeyleri! apgar skoru 7> ve <7 olan bebeklerde farklı değildir

Tablo 4'de her hasta grubunda RDS gelişen ve gelişmeyen bebeklerin ortalama doğum ağırlıkları, PRL ve kortisol düzeyleri görülmektedir. PRL düzeyleri 24 - 34 ve 34.5 - 37 haftalar arasındaki RDS gelişen yenidoğanlarda, RDS gelişmeyenlere oranla anlamlı olarak düşük bulunurken (p<0.05), kortisol düzeyleri 24 - 34 hafta grubunda 34.5 - 37 ve 37.5 - 42 hafta gruplarına göre RDS gelişen bebeklerde yine gelişmeyenlere oranla anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p<0.05). Aynı hafta grubundaki RDS gelişen ve gelişmeyen bebeklerin doğum ağırlıkları istatistiksel olarak farklı değildir.

TARTIŞMA

Bu çalışmada umbilikal kord serum PRL ve kortisol değerlerinin gebeliğinin 24. haftasından başlayarak giderek arttığını ve son haftalarda iki kattan fazla yükseldiğini gösterdik. Bu veriler diğer çalışmaların sonuçları ile uyumludur (9,10). Tüm gestasyone! periyotta umbilikal kord PRL ve kortisolü ile gestasyone! yaş ve doğum ağırlığı arasında anlamlı bir korelasyon bulduk.

Serum PRL ve kortisol düzeylerinin akut stress ile değiştiği bildirilmektedir (12,13). Çalışmamızda Parker ve ark.'nin verileri ile uyumlu olarak (10) apgar skoru >7 ve <7 olan bebeklerin umbilikal kord serum PRL ve kortisol düzeyleri farklı bulunmamıştır. Kız bebeklerin PRL düzeylerinin erkek bebeklere oranla daha yüksek olduğunu (14) ve kız bebeklerde RDS İnsidansının daha düşük olduğunu (15) bildiren çalışmalar vardır. Bizim çalışmamızda bütün hafta gruplarında PRL ve kortisol düzeyleri kız ve erkek bebekler arasında fark göstermemiştir. Bu bulgu Hercz ve ark. çalışmalarının sonuçları ile uyumludur (16).

PRL ve kortisol düzeylerindeki artış pulmoner surfaktan yapımı ile paralel seyredir. Fetal serum PRL ve kortizolü amnion sıvıda lesitin-sfingomyelin oranı yükselmeden önce artmaya başlar (11). in vivo ve in vitro deneysel çalışmalar glukokortikoidler ve prolaktinin pulmoner surfaktan sentez ve sekresyonunu stimüle ettiğini, akciğerin morfolojik gelişimine yardımcı olduğunu ve prematür bebeklerin yaşam şansını arttırdığını göstermiştir (17,18).

RDS, en sıklıkla prematür hnfantlarda görülen, yenidoğan ölümlerinin %50'sinden sorumlu, doğum ağırlığı ve gestasyonel yaşla ters orantılı gelişen, klinikte slyanoz ve artan solunum sıkıntısı, radyolojik olarak retikülogramlar, infiltrasyon ve hava bronkogramla karakterize, patolojik olarak hyalin membran özelliği gösteren bir hastalıktır (19). Primer nedeni akciğerdeki surfaktan eksikliğidir. Murphy ve ark. RDS gelişen bebeklerde kord kanında kortisol düzeylerinin düşük olduğunu göstermiştir (20). Çeşitli çalışmalarda RDS gelişen bebeklerin serum PRL düzeylerinin aynı gebelik haftasında doğan normal akciğer fonksiyonu olan bebeklere oranla düşük olduğu bildirilmektedir (10,21). RDS dışı restriktif solunum problemi gelişen yenidoğanlarda prolaktin ve kortisolun umbilikal korddaki değerlerinde farklılık yoktur (22). Bizim çalışmamızda da diğer araştırmalar ile uyumlu olarak serum PRL 24-37 haftalar arasındaki RDS gelişen yenidoğanlarda, RDS gelişmeyen bebeklere oranla anlamlı olarak düşük bulunurken, kortisol düzeyleri 24-34 hafta grubunda RDS gelişen bebeklerde yine gelişmeyenlere oranla anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Preterm doğum riski olan kadınlara, bebekte gelişebilecek RDS'yi önlemek amacıyla glukokortikoidlerin verilmesi birçok obstetrik merkezde rutin tedavi haline gelmiştir. Antenatal glukokortikoid tedavisinin preterm bebeklerde RDS insidansı ve şiddetini azalttığı bilinmesine rağmen birçok bebek ve özellikle çok immatür fetuslar bu tedaviye refrakterdir. Fetusun akciğer maturasyonunu hızlandırmak amacıyla daha etkin yöntemlerin araştırılması için deney hayvanlarına çok sayıda maddeler verilmiştir. Schellenberg ve ark (23), koyun fetusuna kortisol+triiodotironin+prolaktin kombine infüzyonunun, sadece kortisol infüzyonuna oranla akciğerdeki surfaktan yapımını ve akciğer distensibilitesini çok daha fazla artırdığını kanıtlamışlardır. Yine aynı şekilde koyun fetusuna tirotropin stimule edici hormon (TRH) infüzyonu, fetal triiodotironin ve prolaktinin plasma düzeylerini attırmasına rağmen, fetal akciğerde distensibilite ve stabiliteyi sağlamazken, TRH ve kortisolun kombine infüzyonu akciğerin distensibilite ve stabilitesini artırmıştır. Hamosh ve ark. tavşan fetusuna farmakolojik dozda (1 mg) prolaktin verilmesinin, akciğer surfaktanının bir aktif komponenti olan lesitin, özellikle dipalmitolestlinin artışına yol açtığını göstermiştir (17)

Hayvanlarda kortisolun yanısıra prolaktin, TRH, triiodotironin gibi diğer hormonların ve özellikle multihormonal fetal terapinin akciğer maturasyonunun farmakolojik indüksiyonunda sadece kortisole üstünlüğü kanıtlanmasına rağmen insanlarda bu konuda yapılmış birkaç çalışma dışında klinik uygulamada yerini bulamamıştır (24,25).

Bizim çalışmamızın sonuçları fetal serum PRL ve kortisolün, akciğer dokusunda surfaktan lipid sentezi üzerindeki rolünü ve RDS gelişme riskinin umbilikal kord PRL ve kortisol değerleri düşük yeni doğanlarda daha fazla olduğunu desteklemektedir. Bu sonuçların ışığı altında klinikte, RDS'nin préventif tedavisinde sadece glukokortikoidlerin kullanılmasının yerine, PRL ile birlikte glukokortikoidlerin uygulanmasının başarı şansını artırabileceğini düşünüyoruz.

Fetal, maternal ve amniotik kompartmanlar arasındaki hormonların geçişinin sınırlı olduğu göz önüne alınırsa, surfaktan sentezinde yeri olan prolaktin, kortisol, estrogenler, triiodotironin gibi hormonlar veya bu hormonların serum düzeylerini artıracak farmakolojik ajanlar ile intruterin fetal terapi araştırmaya açık bir konudur.

KAYNAKLAR

- Dunn MS, Shennan AT, Zayack D and Possmayer F. Bovine surfactant replacement therapy in neonates of less than 30 weeks' gestation: a randomized controlled trial of prophylaxis versus treatment. *Pediatrics* 1991; 87:377.
- Mendelson CR, Johnston JM, MacDonald PC, Snyder JM. Multihormonal regulation of surfactant synthesis by human fetal lung in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53:307.
- Schellenberg JC, Liggins GC. New approaches to hormonal acceleration of fetal lung maturation. *J. Perinat. Med.* 1987; 15:447.
- Sundell HW, Gray ME, Serineus FS. Effects of epidermal growth factor on lung maturation in fetal lambs. *Am J. Path.* 1980;100:707.
- Smith BT. Lung maturation in the fetal rat: acceleration by injection of fibroblast-pneumocyte factor. *Science* 1979; 204:1094.
- Gloss L, Rajegowda BK, Evans HE. Absence of respiratory distress syndrome in premature infants of heroinaddicted mothers. *Lancet* 1971; ii:685.
- Wyszogrodski I, Tausch HW, Jr Aveiy ME Isoxsuprine-induced alterations of pulmonary pressure-volume relationships in premature rabbits. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 119:1107.
- Barrett CT, Sevanian A, Phelps DL. Effects of cortisol and aminophylline upon survival, pulmonary mechanics and secreted phosphatidylcholine in prematurely delivered rabbits. *Pediat. Res.* 1978; 12:38.
- Smith ID, Shearman RP. Fetal plasma steroids in relation to parturition. I. The effect of gestational age upon umbilical plasma corticosteroid levels following vaginal delivery. *J Obstet Gynecol Br Commonw* 1974; 81:111.
- Parker CR, MacDonald PC, Guzick DS, Porter JC, Rosenfeld CR, Hauth JC. Prolactin levels in umbilical cord blood of human infants: Relation to gestational age, maternal complications, and neonatal lung function. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:795.
- Rigg L, Lein A, Yen C. Pattern of increase in circulating prolactin levels during human gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 129:454.
- River C, Vale W, Ling N. Stimulation in vivo of the secretion of prolactin and growth hormone by p-endorphin. *Endocrinology* 1977; 100:238.
- Honing R, Debra AB, A.Iberino SP, Lynskey MT, Donabedian R, Speroff L: Interrelationships between maternal and cord prostaglandin F_{2a}, and cord **Cortisol** at delivery with respect to initiation of parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 130:204.
- Dhonireddy R, Smith YF, Hamosh M, Mullan DK, Scanlon JW, Hamosh P. Respiratory distress syndrome in the newborn: Relationship to serum prolactin, thyroxine, and sex. *Biol. Neonate* 1983; 43:9.
- Papageorgiou AN, Colle E, Farri-Kostopoulos E. incidence of respiratory distress syndrome following antenatal betamethasone role of sex, type of delivery and prolonged rupture of membranes. *Pediatrics* 1981; 67:614.
- Hercz P, Kazy Z, Siklos P, Ungar L. Quantitative comparison of serum steroid and peptide hormone concentrations in male and female fetuses in the maternal-fetoplacental system during the 28th-40th weeks of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1989; 30:201.
- Hamosh M, Hamosh P. The effect of prolactin on the lecithin content of fetal rabbit lungs. *1 Clin Invest* 1977; 59: 1002.
- Ekelund L, Enhörning G. Glucocorticosteroids and beta-adrenergic-receptor agonists: their combined effect on fetal rabbit lung surfactant. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152:1063.
- Ho Yuen B, Phillips WDP, Cannon W, Lydia SY, Redford D, Burch P. Prolactin, estradiol, and thyroid hormones in umbilical cord blood of neonates with and without hyaline membrane disease: A study of 405 neonates from midpregnancy to term. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142:698.
- Murphy BEP. Cortisol and cortisone levels in the cord blood at delivery of infants with and without the respiratory distress syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 119:112.
- Grosso DS, MacDonald CP, Thomasson JE, Christian CD. Relationship of newborn serum prolactin levels to the respiratory distress syndrome and maternal hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 137:569.
- Mendelson C, Boggaram V. Hormonal control of the surfactant system in fetal lung. *Ann Rev Physiol* 1991; 53:415.
- Schellenberg JC, Liggins GC, Monzai M. Synergistic effects of **Cortisol**, triiodothyronine, prolactin and adrenaline on lung maturation in the ovine fetus. *Proc Endoc Soc* 1985; 28(Suppl 2): 33.
- Mashiach S, Barkai G, Sack J, Stetn E, Goldman B, Brish N, Serr DM. Enhancement of fetal lung maturity by intraamniotic administration of thyroid hormone. *Am J Obstet Gynecol* 1978;130:289.
- Wauet RR, Schmalisch G, Menzel K, et al. The antenatal use of ambroxol (bromhexine metabolite VIII) to prevent hyaline membrane disease: A controlled double-blind study. *Biol Res Ptegnancy Perinatal* 1982; 3:84.