

«MISSED ABORTION ve İNTRAUTERİN ÖLÜ FÖTÜS OLGULARINDA MATERNAL KAN PROSTAGLANDİN DÜZEYİ

Gülay Kurtay*

Prostaglandinler organizmada çok yönlü etkileri olan bir grup endojen maddelerdir. Prostaglandinlerin ön maddesi olan yağ asitleri, tüm memeli dokularında hücre membranlarının yapısına girerler. Değişik doymamış yağ asitlerinden farklı prostaglandinler oluşur. Prostaglandinlerin fizyolojik fonksiyonlarından, daha çok arakidonik asidden oluşan iki serisi (PGE_2 , $PGF_2\alpha$ PGI) sorumludur.

E serisi prostaglandinler in vitro koşullarda gebe olmayan insan uterusunu gevşetirler, gebe uterusu ise kasarlar. F serisi prostaglandinler, in vivo ve in vitro koşullarda, gebelikte ve gebelikte ve gebelik dışı durumlarda uterusda kontraksiyona neden olurlar. İntravenöz yoldan verilen PGE_2 in vivo koşullarda, gebelik dışında genellikle uterusu uyarır. PGE_2 'nin intrauterin yoldan sekretuar ve proliferatif fazlarda uygulanması, uterus düz kasının stimülasyonuna, siklus ortasında ise inhibisyonuna neden olur (22). Travay sırasında anne dolaşımında PGE_2 ve $PGF_2\alpha$ yüksek düzeylerde bulunmuştur (11).

Bu çalışmanın amacı ölü fötüs ve missed abortion vakalarında maternal kan prostaglandin düzeylerini saptamak ve bu değerleri gebe ve gebe olmayan olguların değerleri ile karşılaştırmaktır.

MATERYEL ve METOD

Bu çalışmada, gebelerde, kontrol olgularında, ölü fötüs ve «missed abortion» olgularında kan prostaglandin benzeri aktivite (PGBA) değerleri saptandı.

Kontrol gruplarını (17 sağlıklı kadın) (19-29 yaş) gönüllü doktor, hemşire ve hastabakıcılar oluşturmuştur. 31 gebe olgu (19-33 yaş) ise A.Ü. Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne antenatal

* A.Ü. Tıp Fakültesi Kadın Hast. ve Doğum Anabilim Dalı Öğr. Üyesi Prof. Dr.

bakım için gelen ve çeşitli tanılarla yatan gebelerden seçilmiştir. «Mised abortion» ve intrauterin ölü fötüs grubu (19-30 yaş) 11 vakadan oluşmuştur.

Toplam 59 olgunun oluşturduğu ve 3 grupta yaptığımız araştırmada, olgulara çalışmanın amacı ve uygulanacak yöntem anlatılarak, izinleri alınmıştır.

Olguların brakriyel venlerinden alınan kan örnekleri esas olarak Gilmore ve arkadaşları (2)'nin tanımladığı yonteme göre ekstrakte edildi.

Prostaglandin ekstraksiyonu yapılan örneklerin bulunduğu tüplerin ağızları kapatılarak biyolojik tayin yapılana kadar -20°C 'de saklandı.

Ekstrakte edilen örneklerin PGBA'leri biyolojik tayin yöntemi ile ölçüldü. Bu yöntem için biyolojik tayin organı olarak sıçan mide fundus şeridi kullanıldı. Her iki cinsten (150-250 g) sıçanlar boyunlarından kesilerek öldürüldüler. Sıçanların mideleri besleyici Tyrode solüsyonu içine alındı. Burada fundus kısmı midenin diğer kısmından ayrıldı ve Vane (6)'in tanımladığı gibi şerit şeklinde kesilerek süperfüzyon sistemine alındı. Mide fundus şeridinin bir ucu sabit bir askıya diğer ucu ise Grass FT 03 «Force Displacement» transdusörüne bağlandı. «Buchler» polistaltik pompası kullanılarak fundus şeridinin üzerinden % 95 O_2 ve % 5 CO_2 karışımı ile gazlandırılan ve ısısı 37°C 'de sabit tutulan besleyici Tyrode solüsyonu dakikada 6 ml olacak şekilde devamlı geçirildi. Fundus şeridinin kasılmaları Grass Model 7B poligrafi kullanılarak yazdırıldı. Preparata başlangıçta bir gram istirahat gerilimi uygulandı ve dengeli duruma gelmesi için 45 dakika beklendi.

Prostaglandinlerden başka serotonin, asetilkolin, histamin, noradrenalin ve adrenalin gibi endojen kaynaklı maddeler de mide fundus kasını etkileyebilirler. Bu maddelerin etkilerini ortadan kaldırarak yalnız prostaglandin aktivitesini görmek amacıyla besleyici Tyrode solüsyonu içine bu maddelerin reseptör antagonistleri (Serotonin antagonisti olarak Metiserjid, 0.5 mg/litre; asetilkolin antagonisti olarak Atropin, 0.5 mg/litre; histamin antagonisti olarak Mepiramin, 0.5 mg/litre; beta adrenerjik reseptör blokörü olarak Propranolol, 0.2 mg/litre; alfa adrenerjik reseptör blokörü olarak Fentolamin 0.1 mg/litre) katıldı.

* Prostaglandin düzeyleri H.Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Bilim Dalında tayin edilmiştir.

Preparat stabil duruma gelince çeşitli dozlarda standart PGE₂ uygulanarak elde edilen kasılmaların amplitüdüne göre doz cevap eğrisi çizildi. Daha önce ekstrakte edilen örneklerin her biri 0.3-0.5 ml Tyrode solüsyonu ile sulandırılarak bundan 0.1 ml preparata uygulandı. Preparattaki kasılmaların amplitüdüne göre bunun, doz cevap eğrisinde ne kadar dozda PGE₂ ile elde edilen cevaba uyduğu bulundu. 0.1 ml ekstrakt'taki aktiviteye uyan PGE₂ miktarı 3-5 ile çarpılarak 1 ml'deki aktivite hesaplandı. PGE₁, PGE₂, PGF_{2α} ve PGI₂ gibi çeşitli prostaglandinler mide fundus kası üzerinde aynı yönde etki göstermeleri nedeniyle biyolojik tayin yöntemi ile saptanan değerler, PGE₁ eşdeğeri olarak prostaglandin benzeri aktivite PGBA şeklinde belirtilmiştir.

Elde edilen sayısal değerler ortalama - standart hata (- S.H.) şeklinde ifade edilmiş olup bunlar bilinen istatistiksel yöntemlerle hesaplanmıştır (16). Ortalamalar arasındaki farkın önem kontrolü Student'in grup «t» testine göre yapıldı.

Gruplar arası karşılaştırmada bulunan p değeri $p < 0,05$ ise ortalamalar arası fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

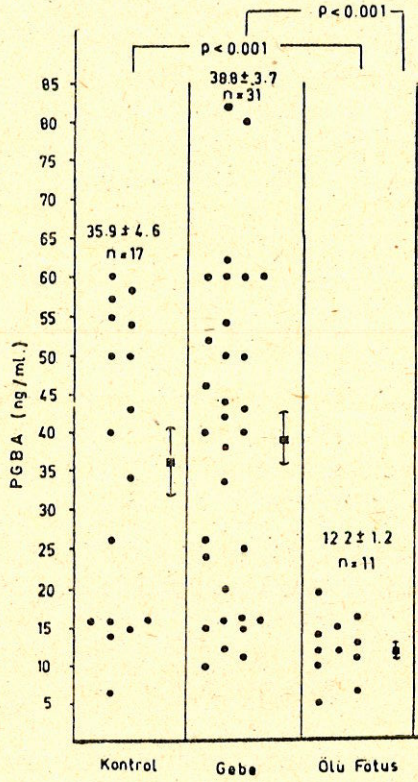
BULGULAR

Gebe kadınlardan (n=31) alınan venöz kan örneklerinde PGBA değerleri 38.8 ± 3.7 ng/ml olarak saptanmıştır. Bu değer, kontrol grubunun (n=17) PGBA düzeyleri (35.9 ± 4.6 ng/ml) ile karşılaştırıldığında, anlamlı bir fark görülmemiştir.

Gebeliğin ilk yarısında bulunan olgularda (n=9) kan PGBA düzeyleri 32.4 ± 5.3 ng/ml ve ikinci yarısında bulunan olgularda (n=15) kan PGBA düzeyleri 44.9 ± 5.2 ng/ml olarak saptanmıştır. Gebeliğin ikinci yarısında kan PGBA düzeyleri ilk yarıdakilerinkine göre artmış izlenimi vermekte ise de, bu iki değer arasında istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.

«Missed abortion» ve intrauterin ölü fötüs klinik tanısı konan vakaların (n=11) kan PGBA değerleri 12.2 ± 1.2 ng/ml olarak saptandı. Bu değer diğer gebe olguların kan PGBA değerlerinden anlamlı olarak ($p < 0.001$) düşük bulundu.

Kontrol, gebe ve ölü fötüs olgularının kan PGBA değerlerinin dağılımı ve ortalama değerleri Şekil 1'de gösterilmiştir.



ŞEKİL 1: Kontrol, Gebe ve Ölü Fötüs olgularının bazal kan PGBA değerlerinin dağılımı ve ortalama değerleri

TARTIŞMA

Gebe insan uterusunun aktivitesini E serisi prostaglandinler in vivo koşullarda stimüle ederler. Gebe uterusun PGE ve PGF'lere duyarlılığı, gebeliğin ilerlemesiyle artmaktadır. Uterusun fizyolojik fonksiyonlarının düzenlenmesinde, büyük çoğunluğu endometriyumda lokal olarak sentez edilen, prostaglandinlerin rolü olabileceği düşünülmektedir. Bazı türlerde, gebe uterus gebe olmayan uterusla daha az prostaglandin sentez eder. Gebelik sırasında prostaglandin sentezindeki azalmanın korpus luteum'u luteolizisten koruyarak gebeliğin devamını sağlayan bir mekanizma olduğu düşünülmektedir (12). Ayrıca, fetal membranların prostaglandin metabolize edici aktivitelerinin çok yüksek olduğu bilinmektedir. Buda gebeliğin devamında diğer bir koruyucu mekanizma olarak değerlendirilebilir (13).

Prostaglandinlerin uterus kan akımının düzenlenmesinde de önemli rol oynadıkları kabul edilmektedir. Speroff (20), uterusu yetersiz prostaglandin oluşumunun gebelik sırasında ve özellikle gebeliğin geç devrelerinde, gebe uterusu yeterli kan akımının sağlanamamasına neden olabileceğini bildirmiştir. Aynı araştırmacı, bazı gebelik toksemilerinde uterus kan akımının azalmasından, uterusu yetersiz prostaglandin oluşumunun sorumlu olabileceğini ileri sürmüştür. PGE₂'nin uterus damar yatağında kuvvetli vazodilatör etkisi vardır. PGF₂α için benzeri etki bildirilmemiştir (4). E serisi prostaglandinler bu etkilerini uterus damarlarındaki düz kasları gevşeterek ve adrenerekjik vazokonstriksiyonu azaltarak yaparlar (5). Uterus kan akımının düzenlenmesi, özellikle gebelikte önem taşır. Fötusun implantasyonu ve gelişmesi için uterus kan akımının artması gereklidir.

Travay sırasında amniyotik sıvıda ve anne dolaşımında PGE₂ ve PGF₂α'nın yüksek düzeylerde bulunması, travayın kontrolünde prostaglandinlerin fizyolojik rolü olduğunu düşündürür (11). Spontan travay sırasında amniyotik sıvıda PGF₂α 1.2 ± 39.5 ng/ml düzeyinde bulunmuş ve servikal dilatasyona bağlı olarak bu miktarın arttığı gösterilmiştir (14). Benzer şekilde travayın başlamasından önce amniyotik sıvıdaki prostaglandin E₂ düzeyleri de düşüktür. Ancak spontan travay sırasında 1.7 - 17.0 ng/ml'ye ulaşmakta ve servikal dilatasyonun ilerlemesi ile bu miktar artmaktadır (7,13).

İntrauterin ölü fötuslarda fötüs'ü dışarı atmak amacı ile prostaglandinler ilk kez Karim tarafından 1970 yılında kullanılmıştır (10). Daha sonra bir çok araştırmacı aynı amaç ile prostaglandinleri başarı ile uygulamışlardır (1,3,8,15,18,19). Yaptığımız çalışmada, «missed abortion» ve intrauterin ölü fötüs grubunda bazal kan PGBA düzeyleri, normal gebe ve kontrol grubuna göre çok düşük bulunmuştur. Bu durum «missed abortion» ve intrauterin ölü fötüs olgularında fötusun dışarı atılması için gerekli miyometriyum kontraksiyonlarının yetersizliğini açıklayabilir. Gordon ve arkadaşları (9), intrauterin ölü fötüs olgularında doğumu başlatmak amacı ile oksitosin ve PGE₂ uyguladıkları karşılaştırmalı bir çalışmada, PGE₂ ile daha başarılı sonuçlar aldıklarını bildirmişlerdir. «Missed abortion» ve intrauterin ölü fötüs olgularında normal koşullarda gebeliğin herhangi bir devresinde fötusun ölümünden sonra maternal kotiledonlardan PGF oluşumu

artar. Bu durum uterus aktivitesini artırarak fötusun dışarı atılmasına neden olur (21). Ancak bu çalışmada PGBA düzeylerini düşük olarak bulduğumuz olgular ölü fötusun dışarı atılmadığı durumları kapsamaktadır.

Bu olgularda bazal kan PGBA düzeylerinin normal gebe ve kontrol grubuna göre çok düşük bulunması, ölü fötusun atılmadığı durumlarda uterustaki prostaklandin sentezinin yetersiz olduğunu düşündürür.

ÖZET

Toplam 59 olgunun oluşturduğu bu çalışmada gebelerde, kontrol olgularında, ölü fötüs ve missed-abortion olgularında kan prostaglandin benzeri aktivite değerleri saptandı.

Gebe olgularla kontrol grubunun PGBA düzeyleri arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. «Missed abortion» ve intrauterin ölü fötüs tanısı konan olguların kan PGBA değerleri diğer gebe olgularından anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

SUMMARY

Maternal blood prostaglandin levels of in utero fetal death and missed abortion cases

Maternal blood prostoglandin levels of healty pregnant group and group of in utero fetal death and missed abortion were determined using bioassay as prostaglandin like activity. Blood prostaglandin like activity of the cases in utero fetal death and missed abortion was found significantly lower than that of healty pregnant women. Findings were discussed.

KAYNAKLAR

1. Bailey, C.D.H., Newman, C., Ellinas, S.P., Anderson, G.G. : Use of prostaglandin E₂ vaginal suppositories in intrauterine fetal death and missed abortion. *Obstet. Gynecol.*, 45, 110, 1975.
2. Bowman, W.C., Rand, M.C., West, G.B. : *Textbook of pharmacology*, Blackwell, Oxford, p : 540, 1971.
3. Calder, A.A., Mackenzie, I.Z., Embrey, M.P. : Intrauterine (extraamniotic) prostaglandins in the management of unsuccessful pregnancy. *J. Reprod. Med.*, 16, 271, 1976.
4. Clark, K.E., Ryan, M.J., Brody, M.J. : Effect of prostaglandin E₁ and F_{2α} on uterine hemodynamics and motility. *Adv. Biosci.*, 9, 779, 1973.

5. Clark, K.E., Ryan, M.J., Brody, M.J. : Effect of prostaglandins on vascular resistance and adrenergic vasoconstrictor responses in canine uterus. Prostaglandins, 12, 71, 1976.
6. Coakley, W.T., Slade, J.S., Braeman, J.M., Moore, J.L. : Examination of lymphocytes for chromosome aberrations after ultrasonic irradiation. Brit. J., Radiol., 45, 328, 1972.
7. Dawood, M.Y. : Hormones in amniotic fluid. Amer. J. Obstet. Gynecol., 128, 576, 1977.
8. Filshie, G.M. : The use of prostaglandin E₂ in the management of intrauterine death, missed abortion and hydatiform mole. J. Obstet. Gynaecol. Brit. Commonw., 78, 87, 1971.
9. Gordon, H., Pipe, N.G.J. : Introduction of labor after intrauterine fetal death. A comparison between prostaglandin E₂ and oxytocin. Obstet. Gynecol. ,45, 44, 1975.
10. Karim, S.M.M. : Use of prostaglandin E₂ in the management of missed abortion, missed labour and hydatiform mole Brit. Med. J., 3, 196, 1970.
11. Karim, S.M.M., Devlin, J. : Prostaglandin content of amniotic fluid during pregnancy and labour. J. Obstet. Gynecol. Brit. Commonw. 74, 230, 1967.
12. Karim, S.M.M., Hillier, K. : Prostaglandins in the control of animal and human reproduction. Brit. Med. Bull., 35, 173, 1979.
13. Keirse, M.J.N.C., Turnbull, A.C. : F prostaglandins in amniotic fluid during pregnancy and labor. Brit. J. Obstet. Gynaecol., 80, 970, 1973.
14. Keirse, M.J.N.C., Flint, A.P., Turnbull, A.C. : F prostaglandins in amniotic fluid during pregnancy and labor. Brit. J. Obstet. Gynaecol., 81, 131, 1974.
15. Kho, F.H.G., deBruin, A.J.J. : The use of oral prostaglandin E₂ in the management of intrauterine fetal death. Prostaglandins, 18, 663, 1979.
16. Kutsal, A., Muluk, Z.F. : Uygulamalı temel istatistik. Hacettepe Üniversitesi Matbaası, Ankara, 1972.
17. Moncada, S., Vane, J.R. : Arachidonic acid metabolites and the interactions between platelets and blood-vessel walls. N. Engl. J. Med., 300, 1142, 1979.
18. Naismith, W.C.M.K., Barr, W. : Simultaneous intravenous infusion of prostaglandin E₂ (PGE₂) and oxytocin in the management of intrauterine death of the fetus, missed abortion and hydatidiform mole. J. Obstet. Gynaecol. Brit. Commonw., 81, 146, 1974.
19. Southern, E.M., Gutknecht, G.D., Mohberg, N.R., Edelman, D.A. : Vaginal prostaglandin E₂ in the management of fetal intrauterine death. Brit. J. Obstet. Gynaecol., 85, 437, 1978.

20. Speroff, L. : An assay : prostaglandins and toxemia of pregnancy. *Prostaglandins*, 3, 721, 1973.
21. Thorburn, G.D., Challis, J.R.G. : Endocrine control of parturition. *Physiol. Rev.*, 59, 863, 1979.
22. Topozada, M., Khowessah, M., Shaala, S., Osman, M., Rahman, H.A. : Aberrant uterine response to prostaglandin E₂ as a possible etiological factor in functional infertility. *Fert. Steril.*, 28, 434, 1977.