

# Düşük ve Erken Doğum Tehdidi Olgularında İdrardaki Total Katekolamin (CAT) Ölçümünün Önemi

Şakir KÜÇÜKKÖMÜRCÜ \*  
Suat KIYAN \*\*  
Kemal ÖZKAN \*\*\*

## ÖZET

47 düşük ve erken doğum tehdidi olgusunda 24 saatlik idrarda total katekolamin (CAT) ölçümleri yapıldı. Abortus veya in-utero mort fetal ile sonuçlanan olgulardaki CAT değerleri, termde, normal ve spontan doğumla sonuçlanan olguların CAT değerlerinden yüksek olarak bulundu. Isoxuprine ile tedavi edilen grupla, tedavi edilmeyen grup arasında CAT değerleri bakımından fark saptanamadı.

Anne yaşı ile CAT değerleri arasında pozitif yönde ve anlamlı bir doğrusal regresyon ilişkisi saptanmıştır.

CAT değerleri ne kadar yüksek ise, gebeliğin o kadar kısa zamanda abortus veya in-utero mort fetal ile sonlanma olasılığı belirlemektedir.

## SUMMARY

### The Importance of Measurement of Total Urinary Catecholamine Levels in Abortion and Premature Labor Cases

Total catecholamines (CAT) in 24 hr urine were measured in 47 cases of abortion and premature labor. The CAT values were higher in cases which resulted with abortion or intrauterine death than the cases resulted with normal delivery at term.

\* Uzm.Dr.; Uludağ Üniv., Tıp Fak., Kadın-Doğum Ana Bilim Dalı Araştırma Görevlisi.

\*\* Prof. Dr.; Uludağ Üniv., Tıp Fak., Kadın-Doğum Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi.

\*\*\* Prof. Dr.; Uludağ Üniv. Tıp Fak., Biyokimya Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi.

*There were no difference in CAT values between the isoxuprine treated and non-treated groups.*

*The mother's age was positively and significantly related with CAT levels (linear regression analysis).*

*It was apparent that the higher CAT levels were associated with termination of pregnancy in a shorter duration, either with abortion or intrauterine death.*

Normal bir gebelik seyri, gebelik ürünü ile bu ürünü taşıyan uterusun uyum içinde gelişmesi ile mümkündür. Spontan abortus ve erken doğum olayları, bu uyumlu gelişmeyi bozan çeşitli faktörlerin sonucu olarak meydana gelmektedir.

Spontan abortusların sıklığı hakkında kesin bir rakam vermek zor olmakla birlikte, otörlere göre bu oran % 10-15 arasında değişmektedir. Anne yaşı ilerledikçe spontan abortus sıklığının arttığı da bilinmektedir <sup>1</sup>.

Gebeliğin birinci trimestirinde az veya çok miktarda bir kanama saptandığı zaman abortus imminens (düşük tehdidi)'den bahsedilir. Ağrılı uterus kontraksiyonları veya kollumun açılması kanamaya eşlik edebilir <sup>1</sup>.

Embriyonun kromozom anomalileri, uterusun şekil bozuklukları (malformasyonlar, hipoplaziler, sineşiler, fikse retro-deviyasyonlar, kollum yetmezliği vb.) enfeksiyon ve metabolik hastalıklardan başka, hormonal yetmezlikler, vasküler sendromlar ve psikosomatik faktörlerin de abortus etyolojisinde azımsanamayacak etkileri vardır <sup>1</sup>.

Gerek hipofizer, gerekse koryonik gonadotropinler genital organları besleyen kan damarları civarında bulunan adrenerjik terminal reseptörleri uyarak vasodilasyon meydana getirirler. Gonadotropinlerin bu damar genişletici etkileri katekolaminler ile bloke edilmektedir <sup>2,3</sup>.

Diğer taraftan Hanbauer ve ark. <sup>4</sup>, sıçanlarda uzun süreli deneysel hipoksi meydana getirildiğinde carotis cisimlerinde dopamin ve noradrenalin konsantrasyonlarının arttığını görmüşler ve bunu hipoksiye karşı uyanan "spesifik bir reaksiyon" olarak tanımlamışlardır. Kısa süreli hipoksilerde ise noradrenalin seviyesinin etkilenmediği, sadece dopamin seviyesinin arttığı da Hellstrom ve ark. <sup>5</sup> ile Hanbauer ve ark. <sup>6</sup> tarafından daha önceden gösterilmiştir.

Hipoksinin dışında aşırı fiziksel aktiviteler ve ağır stresler de her 3 katekolamin (dopamin, adrenalin, noradrenalin) seviyesinde uzun süreli yükselmelere yol açabilmektedir <sup>7,8</sup>.

Gebeliğin erken dönemlerinde sitotrofoblast hücreleri tarafından salgılanan Human Chorionic Gonadotropin (HCG) ile daha ileriki dönemlerde plasentanın sentez ettiği Human Placental Lactogen (HPL), östrojenler ve progesteron, gebeliğin devamından ve fötüsün gelişmesinden sorumludurlar <sup>9</sup>.

Öte yandan Macaron ve ark., plasental doku kültürlerinde dopaminin HPL sentezini in-vitro olarak inhibe ettiğini gösterdiler <sup>10</sup>. Dopaminin yalnız HPL değil, aynı zamanda HCG sentezini de inhibe edebildiği tarafımızdan yapılan in-vitro deneysel araştırmalarla kanıtlanmıştır <sup>11</sup>.

Bistoletti ve ark. <sup>12</sup>, fetal kalp atımı bozukluklarında, umbilikal arter katekolaminleri seviyesi yüksekliğinin ve pH düşüklüğünün birlikte bulunduğunu gösterdiler. Diğer taraftan Lagercrantz ve Bistoletti <sup>13</sup>'ye göre umbilikal arterdeki katekolamin seviyesi yüksekliği, fetal distresi gösteren hassas bir kriterdir. Patolojik fetal

kalp atımı saptanan insan ve koyun fötüslerinde yüksek katekolamin seviyeleri elde edilmiştir <sup>14</sup>.

Yaptığımız literatür araştırmasında, insanlarda gebelik esnasında üriner katekolamin seviyelerinin abortusla veya erken doğumla ilgisini içeren herhangi bir çalışmaya rastlayamadık.

Bu çalışmanın amacı, düşük ve erken doğum tehdidi olgularında üriner katekolamin atılımındaki değişiklikleri araştırmak olmuştur.

#### Katekolamin Metabolizması:

Bilindiği gibi katekolaminler sürrenal medullası ve sempatik sinir hücreleri tarafından sentez edilmektedir <sup>15</sup>. DOPA, Dopamin, adrenalın ve noradrenalin beraberce katekolaminleri oluştururlar. Katekolaminlerin en önemli yıkım ürünü 4-hidroksi, 3-metoksi mandelik asid (HMMA, Vanil mandelik asid, VMA)'dir. VMA, katekolaminlerin temel metabolik ürünü olup, idrarla atılır ve dolayısıyla idrarda ölçülebilir <sup>15</sup>. Katekolaminlerin yıkılma yolu ne olursa olsun (hangi enzimden geçerse geçsin) son ürünün VMA olduğu Scharpia tarafından kanıtlanmıştır <sup>16</sup>.

### GEREÇ ve YÖNTEM

Bu araştırma Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Birimi polikliniğinde, Mart 1980/Ocak 1982 dönemleri arasında kanama ve kasık ağrısı yakınmaları ile başvuran 47 gebeyi içermektedir. Bu olgulardan 39'unda immunolojik gebelik testleri, 8'inde ise fetal kalb atımları pozitif olarak saptanıp, düşük veya erken doğum tehdidi tanılarıyla hospitalize edilmişlerdir. Yaşları 20-35 (26,1 ± 0,5) arasında olan bu olguların gebelik yaşları 7-26,5 (11,0 ± 0,6) hafta arasında bulunmaktaydı. Tüm olgular kesin yatak istirahatine alındılar. Bunlardan 8'i kesin yatak istirahatine ek olarak oral 3x10 mg/gün isoxuprine HCl (Duvadilan) ile medikal tedavi gördüler.

Elimizdeki klinik ve laboratuvar olanaklarından yararlanarak bu gebelerde düşüğe ve erken doğuma neden olabilecek hiçbir enfeksiyon veya paraziter hastalığın ve morfolojik bozukluğun bulunmadığı saptandı. Böylece etyolojik sebebin yalnız corpus luteum gravidarum veya plasenta yetmezliği olabileceği varsayılmıştır.

Klinikte kaldıkları süre içinde bu gebelerden bir veya birkaç kez 24 saatlik idrar toplandı. Bu idrarlarda, Holland <sup>17</sup> ile Fruehan ve Lee <sup>18</sup>'nin tanımladıkları yöntemle total üriner katekolamin (CAT) ölçümleri yapıldı. CAT ölçümleri Fakültemiz Biyokimya ve Klinik Biyokimya Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Bu yöntem göre CAT'lerin normal değerleri 25-140 µg/24 saat olarak bildirilmiştir.

Elde edilen sonuçların istatistiksel incelemelerinde Student 't' testinden yararlanılmıştır.

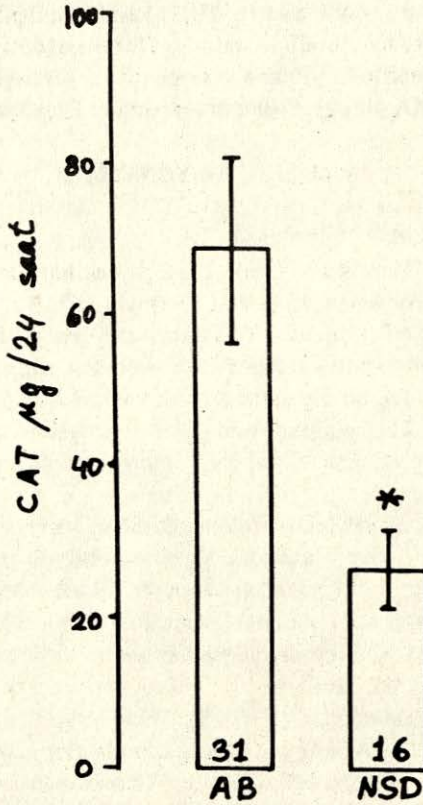
### BULGULAR

Olgularımızın 24 saatlik idrarlarında ölçülen CAT değerleri ortalaması 54,3 ± 8,5 µg olarak saptanmıştır. Değerler 3,2-281,2 µg arasında geniş bir yayılım göstermekteydi.

31 olgumuzun gebeliği patolojik olarak sonuçlanmıştır (27 spontan abortus veya abortus incompletus, 1 missed abortion, 3 in-utero mort fötal). Bu grubun CAT ortalamaları 68,5 µg olarak saptanmıştır. Diğer 16 olguda ise gebelikler termde, normal ve spontan doğum ile sonuçlanmıştır. Bu grupta saptanan CAT ortalamaları ise 26,6 µg olarak bulunmuştur. Bu iki grubun CAT ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (No: 47;  $t = 2,4461$ ;  $p < 0.02$ ), (Şekil 1).

İki grup arasında anne yaşı ortalamaları (no: 47;  $t = 0.2804$ ;  $p < 0.8$ ) ve gebelik yaşı ortalamaları bakımından (no: 47;  $t = 1.1493$ ;  $p < 0.3$ ) anlamlı bir fark saptanamamıştır.

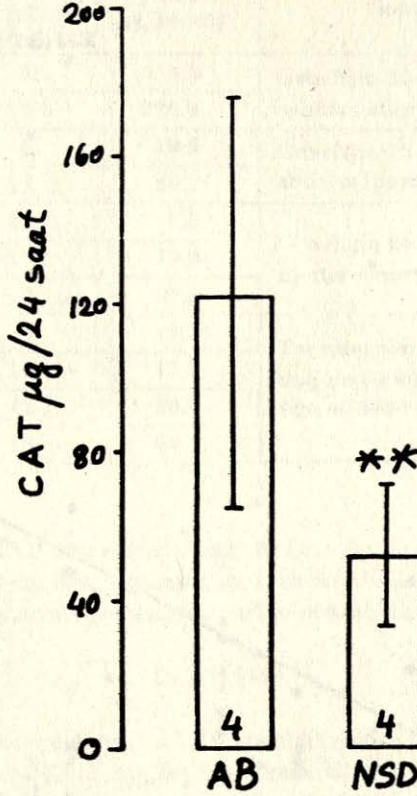
Medikal tedavi gören 8 olgudan 4'ünün gebelikleri spontan abortus veya abortus incompletus ile sonuçlanmıştır. Bunlarda ölçülen CAT ortalamaları 121,3 µg



Şekil: 1  
Gebeliği Patolojik Olarak (AB) ve Termde, Normal ve Spontan Doğum (NSD) ile Sonuçlanan Olguların Total Üriner Katekolamin (CAT) Değerleri Ortalamaları. Sütun İçindeki Rakamlar Olgu Sayılarını, Dikey Çizgiler (Ortalama  $\pm$  SEM) Değerlerini Göstermektedir.

\* no: 47;  $t = 2.4461$ ;  $p < 0.02$ .

olarak bulunmuştur. Diğer 4 olguda gebelikler termde, normal ve spontan doğum ile sonuçlanmıştır. Bu grubun CAT ortalamaları ise 51,6 µg'dır. İki grupta CAT ortalamaları arasındaki fark yüksek olmasına karşın, anlamlı değildir (no: 8; t = 1,1830; p < 0.3), (Şekil 2).



Şekil: 2

*Isoxuprine Tedavisi Gören Grupta, Gebeliği Patolojik Olarak (AB) ve Termde, Normal ve Spontan Doğum ile (NSD) Sonuçlanan Olguların Total Üriner Katekolamin (CAT) Değerleri Ortalamaları. Sütun İçindeki Rakamlar Olgu Sayılarını, Dikey Çizgiler (Ortalama  $\pm$  SEM) Değerlerini Göstermektedir.*

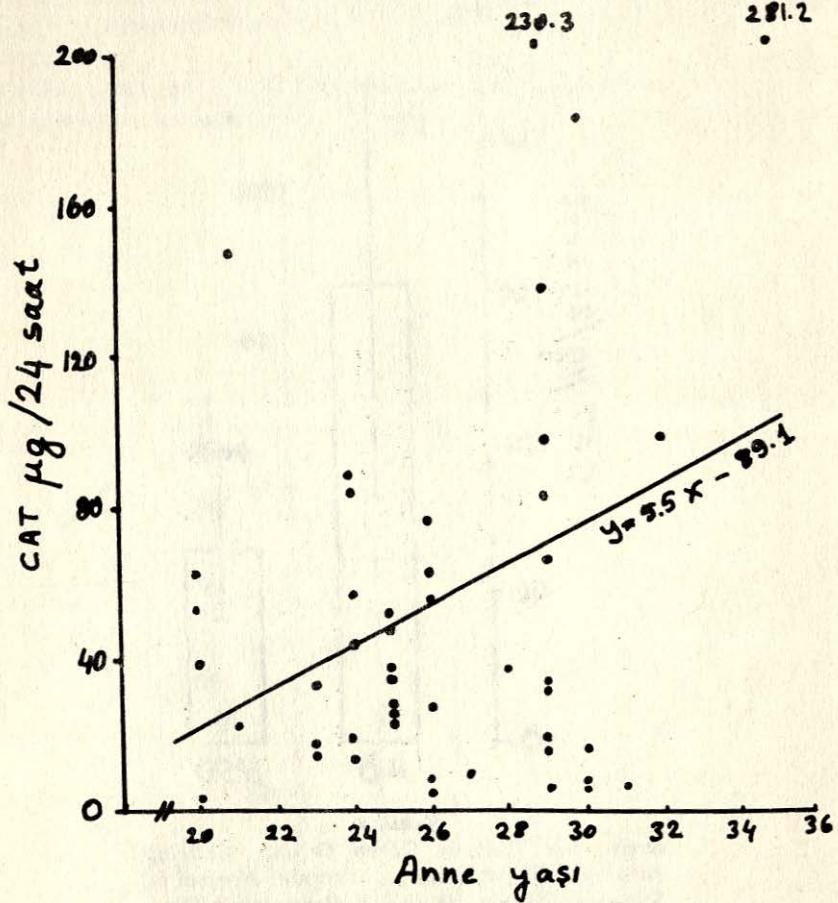
\*\* no: 8; t = 1.1830; p < 0.3 (anlamlı değil).

Medikal tedavi gören bu iki grup arasında da anne yaşı (no: 8; t = 1.8333; p < 0.2) ve gebelik yaşı ortalamaları (no: 8; t = 0.8110; p < 0.5) arasında anlamlı farklılık saptanamamıştır.

Diğer taraftan gebelik yaşı ile 24 saatlik idrardaki CAT düzeyleri arasında doğrusal regresyon ilişkisi (linear regression analysis) olup olmadığı araştırıldı: Gebelik

yaşı ile CAT düzeyleri arasında pozitif yönde bir doğrusal regresyon ilişkisi saptanmasına karşın, bu ilişki anlamlı değildir (no: 47;  $r = 0.2253$ ;  $p > 0.1$ ).

Buna karşılık anne yaşı ile CAT düzeyleri arasında pozitif yönde ve anlamlı bir doğrusal regresyon ilişkisi saptanmıştır (no: 47;  $r = 0.3240$ ;  $p < 0.05$ ;  $y = 5,5x - 89,1$ ), (Şekil 3).



Şekil: 3

Anne Yaşı İle Total Üriner Katekolamin (CAT)  
Değerleri Arasındaki Doğrusal Regresyon İlişkisi  
no: 47;  $r = 0.3240$ ;  $p < 0.5$ ;  $y = 5,5x - 89,1$

Yukarda bildirilen 37 olguda gebelik, CAT ölçümlerinden  $4,3 \pm 0,8$  hafta sonra abortus veya in-utero mort fötal ile sonuçlanmıştı. Bu olgulardaki CAT düzeyleri ile gebeliğin sonlanma süresi arasında negatif yönde doğrusal bir regresyon ilişkisi saptanmasına karşın, bulgular anlamlı değildi (no: 31;  $r = -0,1624$ ;  $p > 0.1$ ).

Tablo I'de görüldüğü gibi, 4 olgunun gebeliğinin değişik dönemlerinde birden fazla CAT ölçümü yapılmıştır. Gebelikleri abortus veya in-utero mort fötal ile so-

**Tablo: I**  
**Gebelikleri Esnasında Birden Fazla Ölçüm Yapılan 4 Olgumuzda Elde Edilen Total Üriner Katekolamin (CAT) Değerleri, Ölçümlerin Yapıldığı Gebelik Haftaları ve Gebeliğin Sonlanma Şekli.**

Olgu	Ölçüm yapılan gebelik haftası	CAT $\mu\text{g}/24$ saat	Sonuç
M.E.	8.5	5.5	Gebeliğin 20 ci haftasında spontan abortus
	11.5	230.3	
S.H.	8	19.5	Gebeliğin 12 ci haftasında abortus incompletus
	11	84.7	
M.B.	12	8.5	Gebeliğin 28 ci haftasında in-utero mort fötal
	12.5	64.6	
	16	77.6	
S.S.	9	19.8	Termde, normal ve spontan doğum ile bir erkek çocuk 52 cm/3900 gr.
	10	17.1	
	12	30.6	
	18	33.2	

nuçlanan 3 olguda CAT düzeylerinde hızlı ve fazla bir artış dikkati çekmektedir. Buna karşılık gebeliği termde, normal ve spontan doğum ile sonuçlanan bir olgudaki CAT artışlarının daha yavaş ve daha az olduğu görülmektedir.

## TARTIŞMA

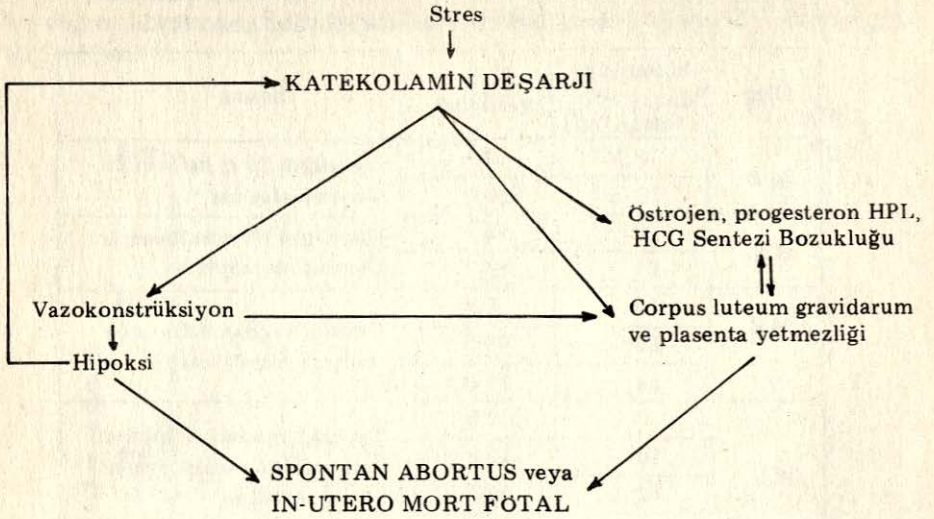
Olgularımızda saptadığımız CAT değerleri ortalamaları etrafındaki geniş yayılım, katekolaminlerin büyük individüel dağılımına bağlı olabilir. Diğer taraftan kişinin, çevreden gelen stimullara sempato-adrenal aktivitesi ve/veya reaktivitesine bağlı olarak inter-individüel farklar da söz konusu olabilmektedir <sup>7</sup>.

Gebeliği spontan abortus, abortus incompletus veya in-utero mort fötal ile sonuçlanan olgularımızdaki CAT ortalamaları, termde, normal ve spontan doğum ile sonuçlanan olgularımızdaki CAT ortalamalarından yüksek olarak bulunmuştur. Gebeliğin değişik dönemlerinde ortaya çıkan her türlü stres durumu, katekolamin deşarjına yol açarak utero-plasental veya ovaryal damarlarda vasokonstrüksiyona sebep olabilirler <sup>2</sup>. Bu olayın iki türlü etkisi söz konusu olabilir:

a) Gelişen vazokonstrüksiyon hipoksik bir ortam meydana getirecek, bu hipoksi bir taraftan embriyonun veya fötüsün hayatını tehdit ederken, diğer taraftan da yeniden katekolamin deşarjına sebep olarak bir kısır döngünün oluşmasını sağlayacaktır <sup>4-6</sup>.

b) Hem hipoksi, hem de katekolamin deşarjının direkt etkisi ile corpus luteum gravidarumda östrojen ve progesteron; plasentada da HCG, HPL, östrojen ve progesteronun sentezleri inhibe olacaktır <sup>10,11</sup>.

Böylelikle CAT değerleri yüksek olan düşük ve erken doğum tehdidi olgularında prognozun kötü olabilme olasılığı daha fazladır.



Uterus kontraksiyonlarının HPL sekresyonunda herhangi bir değişikliğe yol açmadığı bildirilmiştir <sup>19</sup>. Diğer taraftan beta-sempatomimetik drogların da HPL sentezine etki etmediği gösterilmiştir <sup>20</sup>. Bizim olgularımızda da bir beta-sempatomimetik drog olan isoxuprine ile tedavi edilen grupta, tedavi edilmeyen grup arasında CAT'ler bakımından anlamlı fark saptanamamıştır. Bu bulguya dayanarak isoxuprine'in katekolamin deşarjı üzerine etkisi olmadığı düşünülebilir. Ancak tedavi grubunda spontan abortus veya abortus incompletus ile sonuçlanan olgularda CAT ortalamaları, termde, normal ve spontan doğum ile sonuçlanan olgulardan yüksekti. Aradaki farkın yüksek olmasına karşın anlamlı olmaması olgu sayısının azlığı ile açıklanabilir.

Gebelik esnasında CAT'lerin ne şekilde bir seyir izlediğini belirten bir araştırmaya rastlayamadık. Bizim bulgularımızda gebelik yaşı ile CAT'ler arasında pozitif yönde bir doğrusal regresyon ilişkisi vardı. Yani gebelik ilerledikçe CAT seviyeleri yükselmektedir. Ancak, saptadığımız doğrusal regresyon ilişkisinin anlamlı olmaması nedeniyle, bu konuda fazla yorum yapmaktan kaçınmaktayız.

Anne yaşı ile CAT değerleri arasında pozitif yönde ve anlamlı bir doğrusal regresyon ilişkisi saptanmıştır. Bu bulgu, en azından gebe kadınlarda, katekolamin sentezinin yaşla orantılı olarak arttığını göstermektedir. Dolayısıyla ileri yaşlarda oluşan gebeliklerde, spontan abortus veya in-utero mort fötal riski artmaktadır. Klasik bilgilerimiz de abortus insidensinin yaşla orantılı olarak arttığını vurgulamaktadır <sup>1</sup>. Burada, diğer çeşitli sebeplerin yanında yaşla orantılı olarak artan vasküler dejeneratif fenomenlerin, dolayısıyla yüksek katekolamin sentezinin de sorumlu tutulabileceğini söyleyebiliriz.



Elde edilen sonuçlara bakılarak, CAT seviyesi ne kadar yüksek bulunursa, gebeliğin o kadar kısa zamanda ve patolojik olarak sonuçlanacağı kanısı uyanmıştır. Zira gebelikleri esnasında birkaç kez CAT ölçümü yapılan ve abortusla sonuçlanan olgularda, CAT lerin artışının hızlı ve fazla olduğu gözlenmiştir. Buna karşılık terimde, normal ve spontan doğumla sonuçlanan bir olgumuzdaki CAT artışı daha az ve daha yavaştı.

Sonuç olarak düşük ve erken doğum tehditlerinde diğer klinik ve laboratuvar incelemelerinin yanında, 24 saatlik idrardaki CAT ölçümleri yapılmasının aydınlatıcı bilgiler verebileceği kanısına varılmıştır. Ardarda yapılan ölçümlerde hızlı bir CAT artışı saptanması, gebeliğin prognozunun iyi olmadığını habercisi olabilir.

Düşük tehditlerinde, dopamin antagonisti drogların tedaviye eklenmesinin ilginç sonuçlar verebileceği kanısındayız.

#### Teşekkür:

24 saatlik idrarda total katekolaminlerin ölçümlerinde sabırlı ve titiz yardımlarından dolayı Sayın Sevgi Tunçbilek'e teşekkür ederiz.

#### KAYNAKLAR

1. ROBERT, H.G., PALMER, R., BOURY-HAYLER, C., COHEN, J.: Précis de Gynécologie. 2<sup>e</sup> ed., Masson, Paris, 1979, p. 263-272.
2. BAHR, J.M., KAO, L., NALBANDOV, A.V.: The role of catecholamines and nerves in ovulation. Biol. Repr., 10: 272-277, 1974.
3. BAHR, J.M., BEN-JONATHAN, N.: Preovulatory depletion of ovarian catecholamines in the rat. Endocrinology, 108(5): 1815-1820, 1981.
4. HANBAUER, I., KAROUM, F., HELLSTROM, S., LAHIRI, S.: Effects of hypoxia lasting up to one month on the catecholamine content in rat carotid body. Neuroscience. 6, 81-86, 1981.
5. HELLSTROM, S., HANBAUER, I., COSTA, E.: Selective depletion of dopamine content in rat carotid body following exposure to hypoxic conditions. Brain. Res, 118: 352-355, 1976.
6. HANBAUER, I., HELLSTROM, S.: The regulation of dopamine and noradrenaline in the rat carotid body and its modifications by denervation and by hypoxia. J. Physiol. 282: 21-34, 1978.
7. BUHLER, H.U., DA PRADA, M., HAEFELY, W., PICOTTI, G.B.: Plasma adrenaline, noradrenaline and dopamine in man and different animals species. J. Physiol. 276: 311-320, 1978.
8. GEISTER, R.: Determination of psychological stress in sea pilot based on urinary catecholamine excretion. Zentralbl Arbeitsmed Arbeitschutz Prophyl Ergonomie, 30(12): 458-463, 1980.
9. BAUDET, J., DAFFOS, F.: Obstétrique Pratique Maloine s.a.ed., Paris, 1977, p. 43-50.
10. MACARON, C., FAMUYIWA, O., SING, S.P.: In vitro effect of Dopamine and Pimozide an Human Chorionic Somatomammotropin (hCS) secretion. J. Clin. Endocrinol. Metab. 47: 168-170, 1978.

11. KÜÇÜKKÖMÜRCÜ, Ş., ROBYN, C.: Yayınlanmamış araştırma sonuçları, 1979.
12. BISTOLETTI, P., LAGERCRANTZ, H., LUNEL, N.O.: Correlation of fetal heart rate patterns with umbilical artery pH and catecholamines during last hour of labor. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 59: 213-216, 1980.
13. LAGERCRANTZ, H., BISTOLETTI, P.: Catecholamine release in the newborn infant at birth. *Pediatr. Res.* 11: 889, 1978.
14. JONES, C.T., ROBINSON, R.O.: Plasma catecholamines in foetal and adult sheep. *J. Physiol.* 248, 15, 1975.
15. ZILVA, J.F., PANNALL, P.R.: Tanı ve Tedavide Klinik Biyokimya. (Çeviren: ÖZGÜVEN, T.). Güven Kitabevi Yayınları, Ankara, 1978, s. 347-350.
16. SCHARPIA, G.: Hormones de la médullo-surrénale. In: *Eléments de Biochimie Humaine*, Vol. I, Chimie Physiologique et Sèmiologique. Médicales Flammarion, Paris, 1970, p. 219-224.
17. HOLLAND, J.C.: Chemical assay for total urinary catecholamines, *Amer. J. Med. Technology*, 25: 408, 1959.
18. FRUCHAN, A.E., LEE, G.F.: The measurement of conjugated catecholamines in human urine. *Amer. J. Clin. Path.*, 46: 172, 1966.
19. LINDBERG, S., NILSSON, A.: Variation in maternal plasma levels of human placental lactogen (HPL) in normal pregnancy and labour. *J. Obst. Gynec. Br. Commw.*, 80(7): 619-623, 1973.
20. YLIKORKALA, D., KAUPPILA, A., TUIMALA, R., HAAPALAHTI, J., KARPPANEN, H., VIINNIKKA, L.: Effects of intravenous isoxuprine and ritodrine with and without concomitant dexamethasone, on fetoplacental and pituitary hormones and cyclic adenosine monophosphate during late pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 130(3): 302-306, 1978.