

GEBELİK ENDOKRİNOLOJİSİ

Selvi AYDIN ŞENEL¹

PLASENTAL HORMONLAR

Trofoblastlardaki hormon üretimi; miktar ve çeşitlilik olarak, herhangi bir endokrin dokudan çok daha üstündür. İnsan plasentası; protein ve steroid yapıda olmak üzere iki ana grup hormon sentezlemektedir. Plasentadan sentezlenen hormonlar; human koryonik gonadotropin (hCG), human plasental laktojen (hPL), adrenokortikotropin (ACTH), büyüme hormonu varyantı (hGH-V), paratiroid hormonla ilişkili protein (PTH-rP), kalsitonin, relaksin, inhibin, aktivin, atrial natriüretik peptid (ANP)'dir. Placenta ayrıca; tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH), kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), somatostatin ve büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) üretir. Bu hormonların büyük bir kısmı sinsityotrofoblastlar tarafından sentezlenir.

Protein Yapılı Hormonlar

Human Koryonik Gonadotropin (hCG)

Gebelik hormonu olarak bilinir. Luteinizan hormona (LH) benzer biyolojik aktivite gösterir. Her ikisi de plazma membran LH/hCG reseptörü yoluyla etki eder. 36,000 ile 40,000 Da mo-

leküler ağırlığında, insan hormonları içinde en yüksek karbonhidrat içeriğine (%30) sahip, glikoprotein yapıda bir hormondur. Heterodimer yapıda olup alfa (α) ve beta (β) olmak üzere 2 alt gruptan oluşur. Hepsi glikoprotein yapısında olan hCG, LH, FSH ve TSH hormonlarının alfa alt grupları aynı; beta alt grupları farklıdır. Alfa alt grubu, 92 aminoasitten oluşur ve 6. kromozom üzerinde bulunan tek bir gen tarafından sentezlenir. Beta alt grubu ise, 145 aminoasitten oluşur ve 19. kromozom üzerinde bulunan 7 farklı gen tarafından sentezlenir. Bu genlerden altı tanesi β -hCG'yi, bir tanesi β -LH'ı şifrelemektedir (1). hCG, plasental GnRH'ın uyarısıyla büyük oranda plasentadan, az miktarda fetal böbreklerden sentezlenmektedir. hCG erkeklerin ve gebe olmayan kadınların hipofizinde de çok az miktarda üretilmektedir (2). Gebeliğin 5. haftasından önce hem sinsityotrofoblastlarca hem de sitotrofoblastlarca sentezlenen hCG, bundan sonra sadece sinsityotrofoblastlar tarafından sentezlenir (3). Alfa subünit sentezi büyüyen placenta ile orantılı olarak artar ve 36. gebelik haftasında platoya ulaşır. Beta subünit ise 8-10. haftada pik yapar, bundan sonra seviyesi azalır (4). hCG ovulasyondan hemen önce gerçekleşen LH pikinden, 7-9 gün sonra gebelerin plazmalarında saptanabilir.

¹ Yandal Asistan Dr. Selvi AYDIN ŞENEL, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi, Perinatoloji Bölümü, dr.selviaydin@hotmail.com



11. CRH gebelik boyunca myometriyum ve vasküler dokularda kas relaksasyonu ve immünsüpresyon yaparken, termde bu etkinin tersini yapar.
- 12. CRH'ın travmayı başlatan faktör** olduğu düşünülmektedir.
13. Kortizol hipotalamusta negatif feedback ile CRH salınımını baskımlarken, plasentada pozitif feedback ile CRH salınımını artırır.
14. Relaksin erken gebelikte temel olarak myometriyal gevşemeyi sağlamada etkilidir.
- 15. Leptin** besin alımını azaltan **anti-obeziye** hormonudur.
16. Fetal leptin düzeyleri fetal gelişim ve doğum ağırlığıyla doğru orantılıdır. İntra uterin gelişme kısıtlılığı ve preeklampside düzeyleri anormalleşir.
17. Down sendromu ve mol hidatiformda maternal inhibin düzeyleri artar, ektoptik gebelik ve abortus gibi durumlarda da inhibin azalır.
18. Aktivin düzeyinin arttığı durumlar: Preeklampsi, gestasyonel diyabet, preterm doğum
19. Plasenta kolesterol sentezleyemez, kolesterol maternal LDL 'den sağlar.
20. Gebelikte maternal serum düzeyi en yüksek olan steroid hormon progesterondur.
21. Gebelikte maternal serum düzeyi en yüksek olan östrojen östradiol (E2) iken, miktarı en fazla artış gösteren ise östrioldür (E3).
22. 17 α -hidroksilaz / 17,20-liyaz enzimleri plasentada bulunmadığı için plasenta, 21 karbonlu steroidleri, 19 karbonlu steroidlere dönüştüremez.
23. 3- β hidroksisteroid dehidrojenaz enzimi fetüste bulunmadığı için, fetüs progesteron sentezleyemez.
24. Maternal fetal plasental ünite östriol sentezinde rol alan ve sadece fetal karaciğerde bulunan enzim: **16 α hidroksilazdır.**
25. Östriol, gebelik östrojeni olarak bilinir ve yapımı için plasenta, fetüs adrenal glandı ve fetüs karaciğeri birlikte çalışır. Bu sebeple **östriol fetoplazental ünitenin iyilik halinin göstergesidir.**

KAYNAKLAR

1. Miller-Lindholm AK, LaBenz CJ, Ramey J, Bedows E, Ruddon RW. Human chorionic gonadotropin-beta gene expression in first trimester placenta. *Endocrinology*. 1997 Dec;138(12):5459-65. (doi: 10.1210/endo.138.12.5618)
2. McGregor WG, Kuhn RW, Jaffe RB. Biologically active chorionic gonadotropin: synthesis by the human fetus. *Science*. 1983 Apr 15;220(4594):306-8. (doi: 10.1126/science.6682243)
3. Maruo T, Ladines-Llave CA, Matsuo H, Manalo AS, Mochizuki M. A novel change in cytologic localization of human chorionic gonadotropin and human placental lactogen in first-trimester placenta in the course of gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 1992 Jul;167(1):217-22. (doi: 10.1016/s0002-9378(11)91661-5)
4. Cole LA. Immunoassay of human chorionic gonadotropin, its free subunits, and metabolites. *Clin Chem*. 1997 Dec;43(12):2233-43.
5. F. Gary Cunningham, Kenneth J. Leveno, Steven L. Bloom, Jodi S. Dashe, Barbara L. Hoffman, Brian M. Casey, Catherine Y. Spong. *Williams Obstetrics*, 25th ed. New York: McGraw-Hill Education Medical; 2018
6. Steele GL, Currie WD, Yuen BH, et al. Acute stimulation of human chorionic gonadotropin secretion by recombinant human activin-A in first trimester human trophoblast. *Endocrinology*. 1993 Jul;133(1):297-303. (doi: 10.1210/endo.133.1.8319577)
7. Tomer Y, Huber GK, Davies TF. Human chorionic gonadotropin (hCG) interacts directly with recombinant human TSH receptors. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992 Jun;74(6):1477-9. (doi: 10.1210/jcem.74.6.1317388)
8. Duffy DM, Hutchison JS, Stewart DR, et al. Stimulation of primate luteal function by recombinant human chorionic gonadotropin and modulation of steroid, but not relaxin, production by an inhibitor of 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase during simulated early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 Jun;81(6):2307-13. (doi: 10.1210/jcem.81.6.8964869)
9. Kurtzman JT, Wilson H, Rao CV. A proposed role for hCG in clinical obstetrics. *Semin Reprod Med*.



- 2001;19(1):63-8. (doi: 10.1055/s-2001-13912)
10. Kane N, Kelly R, Saunders PT, Critchley HO. Proliferation of uterine natural killer cells is induced by human chorionic gonadotropin and mediated via the mannose receptor. *Endocrinology*. 2009 Jun;150(6):2882-8. (doi: 10.1210/en.2008-1309)
 11. Wehmann RE, Nisula BC. Renal clearance rates of the subunits of human chorionic gonadotropin in man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1980 Apr;50(4):674-9. (doi: 10.1210/jcem-50-4-674)
 12. Brady PC, Farland LV, Racowsky C, Ginsburg ES. Hyperglycosylated human chorionic gonadotropin as a predictor of ongoing pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Jan;222(1):68.e1-68.e12. (doi: 10.1016/j.ajog.2019.08.004)
 13. Bewley TA, Dixon JS, Li CH. Sequence comparison of human pituitary growth hormone, human chorionic somatomammotropin, and ovine pituitary growth and lactogenic hormones. *Int J Pept Protein Res*. 1972;4(4):281-7. (doi: 10.1111/j.1399-3011.1972.tb03430.x)
 14. Cooke NE, Coit D, Shine J, Baxter JD, Martial JA. Human prolactin. cDNA structural analysis and evolutionary comparisons. *J Biol Chem*. 1981 Apr 25;256(8):4007-16.
 15. Bhaumick B, Dawson EP, Bala RM. The effects of insulin-like growth factor-I and insulin on placental lactogen production by human term placental explants. *Biochem Biophys Res Commun*. 1987 Apr 29;144(2):674-82. (doi: 10.1016/s0006-291x(87)80018-9)
 16. Petraglia F, Woodruff TK, Botticelli G, Botticelli A, Genazzani AR, Mayo KE, Vale W. Gonadotropin-releasing hormone, inhibin, and activin in human placenta: evidence for a common cellular localization. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992 May;74(5):1184-8. (doi: 10.1210/jcem.74.5.1569165)
 17. Peng B, Zhu H, Klausen C, Ma L, Wang YL, Leung PC. GnRH regulates trophoblast invasion via RUNX2-mediated MMP2/9 expression. *Mol Hum Reprod*. 2016 Feb;22(2):119-29. (doi: 10.1093/molehr/gav070)
 18. Nicholson RC, King BR. Regulation of CRH gene expression in the placenta. *Front Horm Res*. 2001;27:246-57. (doi: 10.1159/000061030)
 19. Liao S, Vickers MH, Taylor RS, et al. Human placental growth hormone is increased in maternal serum at 20 weeks of gestation in pregnancies with large-for-gestational-age babies. *Growth Factors*. 2016 Dec;34(5-6):203-209. (doi: 10.1080/08977194.2016.1273223)
 20. Nakazawa K, Makino T, Iizuka R, Kohsaka S, Tsukada Y. Immunohistochemical study on oxytocin-like substance in the human placenta. *Endocrinol Jpn*. 1984 Dec;31(6):763-8. (doi: 10.1507/endocrj1954.31.763)
 21. Robert Resnik Charles Lockwood Thomas Moore Michael Greene Joshua Copel Robert Silver. Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice, 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018
 22. La Cava A, Alviggi C, Matarese G. Unraveling the multiple roles of leptin in inflammation and autoimmunity. *J Mol Med (Berl)*. 2004 Jan;82(1):4-11. (doi: 10.1007/s00109-003-0492-1)
 23. Nüsken E, Wohlfarth M, Lippach G, Rauh M, Schneider H, Dötsch J, Nüsken KD. Reduced Perinatal Leptin Availability May Contribute to Adverse Metabolic Programming in a Rat Model of Uteroplacental Insufficiency. *Endocrinology*. 2016 May;157(5):1813-25. (doi: 10.1210/en.2015-1898)
 24. Robidoux J, Simoneau L, St-Pierre S, Masse A, Lafond J. Characterization of neuropeptide Y-mediated corticotropin-releasing factor synthesis and release from human placental trophoblasts. *Endocrinology*. 2000 Aug;141(8):2795-804. (doi: 10.1210/endo.141.8.7601)
 25. Jones RL, Stoikos C, Findlay JK, Salamonsen LA. TGF-beta superfamily expression and actions in the endometrium and placenta. *Reproduction*. 2006 Aug;132(2):217-32. (doi: 10.1530/rep.1.01076)
 26. Bersinger NA, Smáráson AK, Muttukrishna S, Groome NP, Redman CW. Women with preeclampsia have increased serum levels of pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A), inhibin A, activin A and soluble E-selectin. *Hypertens Pregnancy*. 2003;22(1):45-55. (doi: 10.1081/PRG-120016794)
 27. Saxe A, Dean S, Gibson G, Pandian MR, Levy J. Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide in venous umbilical cord blood of healthy neonates. *J Perinat Med*. 1997;25(3):288-91.
 28. Simmonds CS, Karsenty G, Karaplis AC, Kovacs CS. Parathyroid hormone regulates fetal-placental mineral homeostasis. *J Bone Miner Res*. 2010 Mar;25(3):594-605. (doi: 10.1359/jbmr.090825)
 29. Simpson ER, Burkhart MF. Acyl CoA:cholesterol acyl transferase activity in human placental microsomes: inhibition by progesterone. *Arch Biochem Biophys*. 1980 Mar;200(1):79-85. (doi: 10.1016/0003-9861(80)90333-1)
 30. Casey ML, MacDonald PC. Extraadrenal formation of a mineralocorticosteroid: deoxycorticosterone and deoxycorticosterone sulfate biosynthesis and metabolism. *Endocr Rev*. 1982 Fall;3(4):396-403. (doi: 10.1210/edrv-3-4-396)
 31. Macdonald PC, Siteri PK. Origin of estrogen in women pregnant with an anencephalic fetus. *J Clin Invest*. 1965 Mar;44(3):465-74. (doi: 10.1172/JCI105160)
 32. Ryan KJ. Metabolism of C-16-oxygenated steroids by human placenta: the formation of estriol. *J Biol Chem*. 1959 Aug;234(8):2006-8.
 33. Gursipide E, Schwerts J, Welch MT, Vande Wiele RL, Lieberman S. Fetal and maternal metabolism of estradiol during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1966 Dec;26(12):1355-65. doi: 10.1210/jcem-26-12-1355.
 34. Steven Gabbe Jennifer Niebyl Joe Simpson Mark Landon Henry Galan Eric Jauniaux Deborah Driscoll Vincenzo Berghella William Grobman. *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*, 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
 35. Bradshaw KD, Carr BR. Placental sulfatase deficiency: maternal and fetal expression of steroid sulfatase deficiency and X-linked ichthyosis. *Obstet Gynecol Surv*. 1986 Jul;41(7):401-13.
 36. Grumbach MM. Aromatase deficiency and its consequences. *Adv Exp Med Biol*. 2011;707:19-22. (doi: 10.1007/978-1-4419-8002-1_5)
 37. Belgorosky A, Guercio G, Pepe C, Saraco N, Rivarola MA. Genetic and clinical spectrum of aromatase deficiency in infancy, childhood and adolescence. *Horm Res*. 2009;72(6):321-30. (doi: 10.1159/000249159)
 38. MacDonald PC, Siiteri PK. The in vivo mechanisms of origin of estrogen in subjects with trophoblastic tumors. *Steroids*. 1966 Nov;8(5):589-603. (doi: 10.1016/0039-128x(66)90001-8)