

GÜRÜLTÜNÜN RATLARDA FETAL DOĞUM KİLOSU ÜZERİNE ETKİSİ

Bünyamin BÖREKÇİ, Ragıp Atakan AL, Yakup KUMTEPE, Sedat KADANALI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Erzurum

ÖZET

Prenatal dönemde maruz kalınan yüksek şiddette gürültünün ratlarda doğum ağırlığı üzerine etkisini araştırmak amacıyla bir çalışma düzenlendi. Toplam 24 adet dişi rat gürültü (10 adet) ve kontrol gruplarına (14 adet) ayrılarak 300±25 gr ağırlığında iki erkek ratla çiftleştirildiler. Gürültü grubuna 10x20 dk/gün 300 Hz-8 KHz frekans aralığında ve 120 dB şiddetinde disko müziği dinletildi. Her iki gruptan tek seferde 7 fetus doğuran altışar rat çalışmaya dahil edildi. Anne ratların ortanca ağırlıkları gürültü (271 gr [226-282]) ve kontrol (274 gr [240-290]) gruplarında benzer bulundu (p=0,423). Prenatal dönemde gürültüye maruz kalan ratlarda ortanca doğum kilosu (4,4 gr [3-5,4]) kontrol grubundan (6 gr [3,3-6,5]) istatistiksel olarak daha düşük bulundu (p<0,001). Ratlar cinsiyetlerine göre gruplandırıldığında gürültünün doğum kilosuna olan etkisi devam etmekteydi. Çalışmamız prenatal dönemde yüksek şiddette ve yeterli süre maruz kalınan gürültünün ratlarda düşük doğum ağırlığına yol açabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: doğum ağırlığı, gebelik, gürültü, rat; prenatal stres

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, 2008; Cilt: 5 Sayı: 1 Sayfa: 46- 50

SUMMARY

Effect of impulse noise during pregnancy on birth weight of rats

The aim of this study was to investigate the effect of impulse noise on birth weight of pregnant rats. A total of 24 female rat divided to impulse noise (10 rats) and control groups (14 rats) and are mated with two male rat weighed 300±25 gr. The rats in impulse noise group were exposed 300 Hz-8 KHz, 120 dB disco music 10x20 min/day. From each group, six rats that each one of them is delivered seven infant were included statistical analysis. The median weight of mother rats were similar between impulse noise and control groups ((271 gr [226-282] vs. 274 gr [240-290] respectively p=0,423). The median birthweight of the rats in the impulse noise group was significantly lower than that of control group ((4,4[3-5,4]) vs. 6[3,3-6,5] respectively, p<0,001). The effect of impulse noise on birthweight was maintained when rats were stratified by sex. This study shows that high level of impulse noise lasting a significant length of time can cause low birthweight in pregnant rats.

Key words: birth weight, noise, pregnancy, rats; prenatal stress

Journal of Turkish Society of Obstetric and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2008; Vol: 5 Issue: 1 Pages: 46- 50

GİRİŞ

Modern şehir yaşamının bir parçası haline gelen gürültü iş ve çevre sağlığı açısından ilgi uyandıran bir araştırma konusudur. Çoğunlukla çevre ile ilgili yapılmış çalışmalar- dan elde edilen kanıtlar, gürültünün insanlarda bazı sağlık sorunları için risk oluşturduğunu göstermektedir. Yetişkinlerde aşırı gürültüye maruz kalındığında gürültünün şiddeti ve süresiyle orantılı işitme kaybı ile otonom sinir sistemi uyarılarına bağlı hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık sıklığında artış izlenmektedir⁽¹⁾. Kronik gürültüye bağlı olarak fetal işitme kaybı⁽²⁾, prematürite ve fetal anomaliler⁽³⁾ sıklığında artışın saptandığı epidemiyolojik çalışmalar mevcuttur.

Epidemiyolojik veriler kronik gürültü ile düşük doğum ağırlığı arasında da bir ilişki olabileceğini göstermektedir. Ancak az sayıdaki hayvan çalışmasından gürültü ve düşük doğum ağırlığı arasındaki ilişkiyi destekleyen^(4,5) ve desteklemeyen⁽⁶⁾ sonuçlar elde edilmiştir.

Bu çalışmada amacımız, ratlarda prenatal dönemde yüksek şiddette sese maruz kalmanın doğum ağırlığı üzerine etkisini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

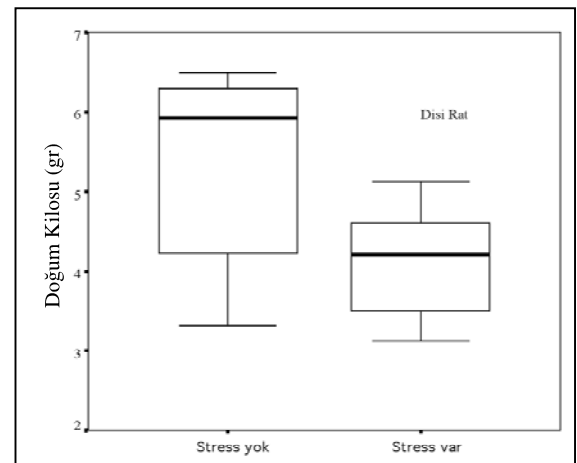
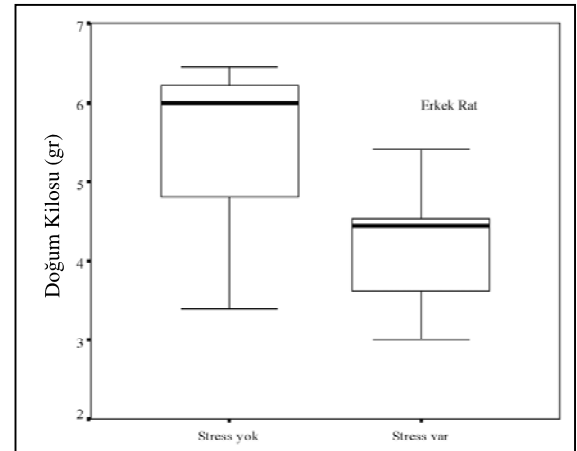
Bu çalışmada Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezinden (ATADEM) sağlanan 24 adet 250±25 gr ağırlığında dişi rat kullanıldı. Ratlar gürültü grubu (10 adet) ve kontrol grubu (14 adet) olmak üzere iki gruba ayrıldı ve 300±25 gr ağırlığında ikişer erkek ratla çiftleştirildiler. Her iki gruptaki ratlar tüm gebelikleri boyunca doğuma kadar aynı şartlarda aynı miktar aynı tür besinle beslendiler. Gürültü grubuna sosyal aktivitelerde kullanılan disko müziği her gün 10x20 dk/gün dinletildi. Kullanılan müzik 300 Hz-8 KHz frekans aralığında ve 120 dB şiddette idi. Ölçümler 08-9040D osiloskop yardımı ile yapıldı. Bir doğumda doğan fetus sayısı 4-10 arasında değişmekteydi. Her iki gruptan 7 fetus doğuran altışar rat istatistiksel analizlere dahil edildi. Doğan bebekler postpartum ilk gün tartıldı. Gruplar arası karşılaştırmalar için uygun oldukları yerde Mann-Whitney U testi, student's t-test ve Fisher's exact test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi için $\alpha=0,05$ alındı. İstatistiksel analizler için SPSS 10.0 (IL, USA) paket programı kullanıldı.

Bu çalışma ATADEM'in 24.02.2006 tarih B.30.2.ATA. 0.70/27 sayılı kararı ile onaylandı.

SONUÇLAR

Anne ratların ortanca ağırlıkları gürültü (271 gr [226-282]) ve kontrol (274 gr [240-290]) grubunda benzer bulundu ($p=0,423$). Yenidoğan ratların cinsiyet ve strese maruz kalma durumlarına göre gruplandırılması tabloda izlenmektedir. Yenidoğan ratların ortalama doğum kiloları erkek (4,9±1,1 gr) ve dişi ratlar (4,7±1,1 gr) arasında benzerdi ($p=0,497$).

Gruplar arasında doğum kiloları karşılaştırıldığında, gürültüye maruz kalan ratlarda ortanca doğum kilosu (4,4 gr [3-5,4]) kontrol grubundan (6 gr [3,3-6,5]) istatistiksel olarak daha düşük bulundu ($p<0,001$). Ratlar cinsiyetlerine göre gruplandırıldığında gürültünün doğum kilosuna olan etkisi devam etmekteydi (Grafik 1). Gürültü grubundaki erkek ratların ortanca doğum kiloları (4,4 gr [3-5,4]) kontrol grubundan (6 gr [3,4-6,4]) istatistiksel olarak daha düşük bulundu ($p<0,001$). Dişi rat grubunda da benzer sonuçlar elde edildi (gürültü grubu 4,2 gr [3,1-5,1], kontrol grubu (5,9 gr [3,3-6,4] $p=0,003$).



Şekil 1: Stresin erkek (A) ve dişi (B) ratlarda yenidoğan doğum ağırlığı üzerine etkisi

Tablo I: Ratların cinsiyet ve strese maruz kalma durumlarına göre dağılımı

Cinsiyet	Stress	n
Erkek	Yok	21
	Var	22
	Toplam	43
Dişi	Yok	21
	Var	20
	Toplam	41

TARTIŞMA

İnsanlarda gebelik sırasında maruz kalınan gürültü ile düşük doğum ağırlığı arasındaki ilişki son 20 yıldan beri araştırma konusudur. Epidemiyolojik çalışmaların bir bölümünde gebelik sırasında maruz kalınan gürültü ile düşük doğum ağırlıklı bebek doğurma arasında bir ilişki gözlenmiştir^(7,8) ancak bu diğer çalışmalarda doğrulanmamıştır⁽⁹⁻¹¹⁾. Mevcut epidemiyolojik çalışmaların sonuçlarını yorumlamak yöntem sorunları nedeniyle güçlük arz etmektedir. Çalışmaların büyük bir kısmı retrospektif ve kesitseldir. Doğumda bebek ağırlığı üzerine etkili olabilecek sosyoekonomik durum, sigara, alkol tüketimi gibi değişkenler kontrol altına alınmamıştır. Diğer önemli bir sorun da retrospektif olarak gürültünün standardize edilemeyişi, bir bireyin gürültüye maruz kalma süresi ve gürültünün şiddetinin güvenilir olarak belirlenemeyişidir. Danimarkada yapılan, sosyoekonomik statünün kontrol edildiği ancak sigara, alkol tüketimi gibi değişkenlerin kontrol altına alınmadığı ve hastane doğum kayıtlarının kullandığı bir çalışmada, havaalanı çevresinde yaşayan 20-34 yaş aralığında kadınlarda bebek doğum ağırlığı normal popülasyondan daha düşük bulunmuştur⁽⁷⁾. Tayvanda yapılan iyi tasarlanmış bir prospektif kohort çalışmada ise gürültü ile düşük doğum ağırlığı arasında bir ilişki gösterilememiştir⁽¹²⁾. Bu çalışmada gebeler ilk trimesterden itibaren takibe alınmış, bebek ağırlığı üzerine etkili diğer faktörler kontrol edilmiş ve kişisel dozimetreler kullanılarak bireyin 24 saat maruz kaldığı gürültünün şiddeti ölçülmüştü. Ancak gürültünün ölçüm şekli çalışmanın sonuçlarının genellenmesini kısıtlamaktadır. Çalışmada 24 saat içinde maruz kalınan gürültü bir gürültü indeksi kullanılarak özetlenmiş, dolayısıyla yüksek şiddette gürültüye hasar görmek için yeterli bir süre maruz kalan birey ile düşük şiddette bir gürültüye hasar görmeden uzun süre maruz kalan bireyi ayırmak mümkün olmamıştır. Gürültü ve düşük doğum ağırlığı arasındaki muhtemel ilişkiyi araştıran az sayıdaki

deneysel hayvan çalışmalarının sonuçları ise çelişkilidir⁽⁴⁻⁶⁾. Çalışmamızda intrauterin gürültüye kronik olarak maruz kalan ratlarda cinsiyetten bağımsız olarak doğum kilosu kontrol ratlardan anlamlı derecede düşük bulundu. Bu sonuç gürültü ve düşük doğum ağırlığı arasında direkt bir ilişki olabileceğini doğrulamaktadır. Gürültü ile düşük doğum ağırlığı arasındaki bir nedensellik ilişkisini dolaylı olarak açıklayabilecek bilimsel veriler mevcuttur. İlk olarak ses enerjisi anne karnını geçerek fetusa ulaşabilir^(13,14). İkinci olarak, gürültü bir perinatal stres kaynağı olarak düşük doğum ağırlığına neden olabilir. Stres annede ACTH, endorfin, glukokortikoidler ve katekolaminlerin salınımını da içeren bir dizi kardiyovasküler ve metabolik değişikliklere neden olmaktadır. Bu maternal faktörlerin bir kısmı plasental bariyerleri aşarak fetusa geçebilir veya plasenta fonksiyonlarını modüle ederek fetus üzerinde etkili olabilirler. Katekolaminler plasental yatakta vazokonstriksiyon yaparak fetal hipoksi ve fetal HPA aksının aktivasyonuna neden olabilirler^(15,16). Prenatal strese bağlı olarak maternal ve fetal glukokortikoid düzeyinin artması düşük doğum ağırlığı ve muthemelen yetişkin hayatta ortaya çıkan bazı kronik hastalıklar için risk oluşturmaktadır.

Fetal kortizol düzeyi fetal, plasental ve maternal bölümler tarafından düzenlenir. Normal gebelikte gebeliğin son haftalarına kadar fetal dolaşımında kortizol düzeyi çok düşüktür. Gebeliğin ortalarından itibaren maternal kortizolün plasentada yetersiz olarak inaktif kortizona çevrilmesinden kaynaklanan bir miktar maternal kortizol fetal dolaşıma geçerek fetal hipotalamus-pituiter-adrenal (HPA) aksını ve fetal kortizol üretimini baskılamaktadır. Bu şekilde fetal dokular glukokortikoidlerin farklılaştırıcı etkisinden gebeliğin sonlarına kadar korunarak gelişme ve büyüme sürdürülmekte; kortizol gebeliğin sonunda artarak postnatal hayat için gerekli maturasyonu sağlamaktadır^(17,18). Maternal, fetal yada plasental bölümlerde oluşan bir değişim fetusun yüksek kortizol düzeylerine maruz kalmasına yol açabilir. Maternal stres yada beslenme yetersizliği gibi durumlarda fetus maternal kaynaklı fazla kortizole pasif olarak maruz kalabilir⁽¹⁹⁾ yada koryoamnionit gibi bir uyarıcı faktör varlığında fetus aktif olarak kortizol salgılayabilir⁽²⁰⁾. Fazla kortizole pasif olarak maruziyet HPA aksını baskılar, buna karşın fetal aksın aktivasyonu postnatal kortizol üretimini artırır^(21,22). Bu iki farklı yolağının erken gebelik haftalarında aktivasyonu fetusun fazla kortizole maruz kalmasına

yol açarak benzer şekilde sonuçlanabileceği gibi, etkileri oluşma zamanına bağlı olarak çok farklı da olabilir. Hayvanlarda dış kaynaklı fazla glukokortikoide maruziyet organ ve doğum ağırlığında azalmaya yol açmaktadır⁽²³⁾. Prematür olarak fazla glukokortikoide maruz kalındığında büyüme ve gelişme durmakta, organ ve doku farklılaşması prematür olarak uyarılarak hipoplazi gelişmektedir⁽¹⁷⁾.

Düşük doğum ağırlığı intrauterin hayatta maruz kalınan çevresel etmenlerin kaba bir ölçütüdür. Farklı toplumlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar, düşük doğum ağırlığının yetişkin hayatta gelişen kardiyovasküler hastalık, diyabet, osteoporoz gibi bazı kronik hastalıklar ile ilişkili olabileceğini göstermektedir⁽²⁴⁻²⁸⁾. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen bu tür veriler sağlık ve hastalıkların gelişimsel orjini ve fetal programlama kavramlarının doğuşuna yol açmıştır. Muhtemelen intrauterin hayatta maruz kalınan bir etkenin fetusta yol açtığı kalıcı yapısal ve metabolik değişiklikler, yetişkin hayatta sık görülen bazı kronik hastalıklar için risk oluşturmaktadır. Halk sağlığı açısından yaratacağı uzun vadeli etkileri dolayısıyla gürültü ve doğum ağırlığı arasındaki ilişkinin iyi tasarlanmış prospektif çalışmalar ile araştırılması gerektiği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Kam PC, Kam AC, Thompson JF. Noise pollution in the anaesthetic and intensive care environment. *Anaesthesia* 1994; 49: 982- 6.
2. Lalande NM, Hetu R, Lambert J. Is occupational noise exposure during pregnancy a risk factor of damage to the auditory system of the fetus? *Am J Ind Med* 1986; 10: 427- 35.
3. Zhang J, Cai WW, Lee DJ. Occupational hazards and pregnancy outcomes. *Am J Ind Med* 1992; 21: 397- 408.
4. Geber WF. Developmental effects of chronic maternal audiovisual stress on the rat fetus. *J Embryol Exp Morphol* 1966; 16: 1-16.
5. Nawrot PS, Cook RO, Staples RE. Embryotoxicity of various noise stimuli in the mouse. *Teratology* 1980; 22: 279- 89.
6. Kimmel CA, Cook RO, Staples RE. Teratogenic potential of noise in mice and rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1976; 36: 239- 45.
7. Knipschild P, Meijer H, Salle H. Aircraft noise and birth weight. *Int Arch Occup Environ Health* 1981; 48: 131- 6.
8. Schell LM. Environmental noise and human prenatal growth. *Am J Phys Anthropol* 1981; 56: 63- 70.
9. Peoples-Sheps MD, Siegel E, Suchindran CM, Origasa H, Ware A, Barakat A. Characteristics of maternal employment during pregnancy: effects on low birthweight. *Am J Public Health* 1991; 81: 1007- 12.
10. Hartikainen-Sorri AL, Sorri M, Anttonen HP, Tuimala R, Laara E. Occupational noise exposure during pregnancy: a case control study. *Int Arch Occup Environ Health* 1988; 60: 279- 83.
11. Rooth G. Low birthweight revised. *Lancet* 1980; 1: 639- 41.
12. Wu TN, Chen LJ, Lai JS, Ko GN, Shen CY, Chang PY. Prospective study of noise exposure during pregnancy on birth weight. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 792- 6.
13. Richards DS, Frentzen B, Gerhardt KJ, McCann ME, Abrams RM. Sound levels in the human uterus. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 186- 90.
14. Gerhardt KJ. Prenatal and perinatal risks of hearing loss. *Semin Perinatol* 1990; 14: 299- 304.
15. Challis JRG, Matthews SG, Gibb W, Lye SJ. Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm. *Endocr Rev* 2000; 21: 514- 50.
16. Ohkawa T, Takeshita S, Murase T, Okinaga S, Arai K. The effect of an acute stress in late pregnancy on hypothalamic catecholamines of the rat fetus. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1991; 43: 783- 7.
17. Rudolph AM, Roman C, Gournay V. Perinatal myocardial DNA and protein changes in the lamb: effect of cortisol in the fetus. *Pediatr Res* 1999; 46: 141- 6.
18. Mesiano S, Jaffe RB. Developmental and functional biology of the primate fetal adrenal cortex. *Endocr Rev* 1997; 18: 378- 403.
19. Wadhwa PD, Sandman CA, Garite TJ. The neurobiology of stress in human pregnancy: implications for prematurity and development of the fetal central nervous system. *Prog Brain Res* 2001; 133: 131- 42.
20. Falkenberg ER, Davis RO, DuBard M, Parker CR, Jr. Effects of maternal infections on fetal adrenal steroid production. *Endocr Res* 1999; 25: 239- 49.
21. Ng PC, Lam CW, Lee CH, et al. Reference ranges and factors affecting the human corticotropin-releasing hormone test in preterm, very low birth weight infants. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4621- 8.
22. Watterberg KL, Scott SM, Naeye RL. Chorioamnionitis, cortisol, and acute lung disease in very low birth weight infants. *Pediatrics* 1997; 99: E6.
23. Newnham JP, Moss TJ, Nitsos I, Sloboda DM. Antenatal corticosteroids: the good, the bad and the unknown. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002; 14: 607- 12.
24. Kajantie E, Osmond C, Barker DJ, Forsen T, Phillips DI, Eriksson JG. Size at birth as a predictor of mortality in adulthood:

