

## КОНЦЕНТРАЦИЈЕ КОРТИЗОЛА И ОПИОИДНОГ ПЕПТИДА БЕТА-ЕНДОРФИНА У ПЛАЗМИ КОД МАЈКЕ У ТОКУ СПОНТАНОГ ВАГИНАЛНОГ ПОРОЂАЈА

Љубица АРСЕНИЈЕВИЋ<sup>1</sup>, Звездана КОЈИЋ<sup>2</sup>, Нада ПОПОВИЋ<sup>3</sup>, Љиљана ШЋЕПАНОВИЋ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Одељење анестезије, Институт за гинекологију и акушерство, Клинички центар Србије, Београд;

<sup>2</sup>Институт за медицинску физиологију, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд;

<sup>3</sup>Институт за анестезију, Ургентни центар, Београд

### КРАТАК САДРЖАЈ

**Увод** Психоненроендокрини механизми који леже у основи порођајног бола, као и бројни ендоендокрини одговори које он покреће нису још у потпуности разјашњени.

**Циљ рада** Циљ овог рада је био да се утврди утицај порођајног бола и стреса на концентрацију кортизола и опиоидног пептида  $\beta$ -ендорфина.

**Метод рада** Кортизол и  $\beta$ -ендорфин одређени су у крви код осам здравих негравидних жена (група 1), осам здравих трудница (група 2) и осам породиља у четири порођајна доба (група 3). Концентрација кортизола у плазми одређена је методом RIA (CIS bio International, Schering), а  $\beta$ -ендорфина методом ELISA (HOPE Laboratories, USA). Добијени резултати су приказани као средња вредност са стандардном грешком. При статистичкој обради података коришћени су Студентов *t*-тест и Ман-Витнијев (*Mann-Whitney*) *U*-тест.

**Резултати** Концентрација кортизола у плазми значајно је већа у групи 2 у односу на групу 1. Током порођаја ниво кортизола се повећава до трећег порођајног доба. У четвртог порођајног добу ниво кортизола се не разликује значајно у односу на прво порођајно доба. Концентрације  $\beta$ -ендорфина у плазми биле су:  $64 \pm 15$  ng/l у групи 1,  $70 \pm 22$  ng/l у групи 2, док су у групи 3 у првом порођајном добу биле  $75 \pm 15$  ng/l, у другом порођајном добу  $193 \pm 54$  ng/l, у трећем порођајном добу  $346 \pm 97$  ng/l, а у четвртог порођајном добу  $114 \pm 31$  ng/l.

**Закључак** Добијени резултати показују да кроз промењену величину и динамику (профил) секреције  $\beta$ -ендорфин и кортизол учествују у регулацији и модулацији порођајног бола и стреса.

**Кључне речи:** порођај; бол; ендорфин; кортизол

### УВОД

Порођајни бол је сложен субјективни и мултидимензиони одговор на сензорне стимулусе који се стварају током порођаја [1-3]. Објективни показатељи бола који описују његов интензитет и трајање, најалост, у медицини још не постоје. Претпостављало се да концентрације цистатина С, ноцицептина и ноцистатина у ликвору могу бити објективни показатељи бола [4]. Студија Манеса (*Mannes*) и сарадника [5] показала је да су концентрације цистатина С два пута веће код жена са продуженим и болним порођајем него код жена које су се породиле без болова, у току спиналне анестезије. Међутим, резултати друге студије која је изучавала фармаколошку пластичност за време бола код 131 особе показали су супротно, тј. да цистатин С не може бити објективни показатељ бола [6]. Услед недостатка објективних показатеља бола, током нашег истраживања порођајни бол, интензитет стреса и тежина некомфорта током порођаја процењивани су преко ендоендокриних одговора: концентрације  $\beta$ -ендорфина (одговор ендогеног аналгезијског система) и кортизола (одговор хипоталамо-питуитарно-адrenalне осовине) у плазми.

Опиоидни пептиди ( $\beta$ -ендорфин и други) током трудноће и порођаја имају бројне и разноврсне физиолошке функције [7]. Добро је познато да су ендогени аналгезијски механизми стимулирани трудно-

ћом, тако да је у трудноћи праг за бол повишен, а осетљивост на болне стимулусе смањена (тзв. аналгезија изазвана трудноћом) [8]. Ендогени опиоиди путем пресинаптичке инхибиције смањују и пренос болних сигнала од дорзалних корена до виших делова централног нервног система (тзв. *gate* контрола) [9]. Поред тога, током трудноће опиоидни пептиди посредством норадренергичке трансмисије остварују тоничку инхибицију неурона који секретују окситоцин и на тај начин штите од превременог порођаја [10, 11]. Они затим инхибирају хипоталамо-питуитарно-адrenalну осовину, што умањује одговор организма на стрес, а индиректно штити и плод [11]. Током порођаја, у време интензивног физиолошког бола, претпоставља се да је значај опиоидних пептида веома велики, као и током трудноће. Међутим, питање због чега физиолошки механизми аналгезије у току порођаја нису адекватни и довољни и зашто концентрације ендогенних опиоида и антистрес-хормона у потпуности не ублажавају порођајни бол – остаје без одговора.

Метаболизам гликокортикоида (кортизола, кортикостерона и др.) важан је у свим фазама репродуктивног процеса [12-14]. Концентрације кортизола у крви мајке и плода, као и у амнионској течности мењају се у разним фазама гестације [15]. Такође, резултати показују да стрес активира системе који инхибирају осетљивост на бол посредством ендогенних опиоидних и неопиоидних механизма [8].

## ЦИЉ РАДА

У раду је постављена хипотеза да је физиолошке механизме контроле бола и стреса могуће проценити преко одређивања нивоа  $\beta$ -ендорфина и кортизола. Циљ овога рада је био да се процени да ли се концентрација  $\beta$ -ендорфина и кортизола у плазми мења у крви мајке у току спонтаног вагиналног порођаја у зависности од фазе порођаја, тј. порођајног доба, да се одреди узајамни однос  $\beta$ -ендорфина и кортизола током порођаја и да се ови резултати упореде с резултатима здравих трудница и здравих негравидних жена.

## МЕТОД РАДА

У истраживање су укључене 24 испитанице које су у периоду од маја до октобра 2004. године боравиле у Институту за гинекологију и акушерство Клиничког центра Србије у Београду због саветовања о контрацепцији, контроле трудноће или порођаја. Прву групу испитаница (група 1) чинило је осам потпуно здравих негравидних жена које нису биле на било каквој терапији, нити у истој фази менструалног циклуса, старости од 21 године до 36 година (просечно 25,4 $\pm$ 2,7 година). Оне су се јавиле у пријемну амбуланту. Другу групу испитаница (група 2) чинило је осам здравих трудница узраста од 20,7 $\pm$ 1,2 године и гестацијске старости од 30,7 $\pm$ 0,5 недеља. Ове испитанице биле су на контролном прегледу када је узета крв за анализу. Трећу групу испитаница (група 3) чинило је осам здравих породиља старости од 23,2 $\pm$ 1,4 године и гестацијске старости од 38,4 $\pm$ 0,3 недеље. Крв за анализе узета је кроз *i.v.* канилу у току првог, другог и трећег порођајног доба и шест часова по завршетку порођаја (четврто порођајно доба).

Узорци крви центрифугирани су на температури од 4° С, брзином од 1500 g током 10 минута. Узорци плазме чувани су на -20° С. Концентрација кортизола у плазми одређена је методом радиоимуноесеја, комерцијалним сетовима фирме *CIS bio International, Schering*. Како ниво кортизола зависи не само од интензитета стреса, већ и од доба дана (циркадијалне варијације), узорци крви за све испитанице прикупљени су у интервалу од осам до десет часова. Концентрација  $\beta$ -ендорфина у плазми одређена је методом ензимимуноесеја, сетовима фирме *HOPE Laboratories, USA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay – ELISA)*. Сензитивност теста је 0,2-20,0 ng/ml. Коефицијент варијације унутар самог есеја за вредност  $\beta$ -ендорфина од 204 и 812 mg/ml је између 5,0% и 3,8%.

Добијени резултати приказани су као средња вредност са стандардном грешком. При статистичкој обради података коришћени су Студентов *t*-тест и Ман-Витнијев (*Mann-Whitney U*-тест).

## РЕЗУЛТАТИ

Демографске одлике испитаница приказане су у табели 1, а вредности кортизола и  $\beta$ -ендорфина у плазми у табели 2.

**ТАБЕЛА 1.** Демографске одлике испитаница (средња вредност са стандардном грешком).

**TABLE 1.** Demographic characteristics of patients (mean value with standard error).

Параметар Parameter	Група 1 Group 1	Група 2 Group 2	Група 3 Group 3
Број испитаница Number of patients	8	8	8
Старост (године) Age (years)	25.4 $\pm$ 2.7	20.7 $\pm$ 1.2	23.2 $\pm$ 1.4
Гестацијска старост (недеље) Gestation age (weeks)	-	30.7 $\pm$ 0.4	38.4 $\pm$ 0.3
Телесна маса (kg) Body weight (kg)	58.6 $\pm$ 1.3	75.0 $\pm$ 1.9	75.4 $\pm$ 2.2

**ТАБЕЛА 2.** Вредности кортизола и  $\beta$ -ендорфина у плазми (средња вредност са стандардном грешком).

**TABLE 2.** Plasma concentration of cortisol and  $\beta$ -endorphin (mean value with standard error).

Група Group	Кортизол Cortisol (nmol/l)	$\beta$ -ендорфин $\beta$ -endorphin (ng/l)
Група 1 Group 1	220 $\pm$ 31	64 $\pm$ 15
Група 2 Group 2	341 $\pm$ 45*	70 $\pm$ 22
Група 3 Group 3	1. порођајно доба 1 <sup>st</sup> labor age	392 $\pm$ 52*
	2. порођајно доба 2 <sup>nd</sup> labor age	673 $\pm$ 78* <sup>#</sup>
	3. порођајно доба 3 <sup>rd</sup> labor age	790 $\pm$ 96* <sup>#</sup>
	4. порођајно доба 4 <sup>th</sup> labor age	411 $\pm$ 63*

\* $p < 0,05$  према групи 1; \* $p < 0,05$  према групи 2; # $p < 0,05$  према 2. порођајном добу

\* $p < 0,05$  vs. group 1; \* $p < 0,05$  vs. group 2; # $p < 0,05$  vs. 2<sup>nd</sup> labor age

Статистичка анализа резултата показује да је вредност кортизола у плазми здравих трудница (група 2) значајно већа него код здравих негравидних жена (група 1) (341 $\pm$ 45 nmol/l према 220 $\pm$ 31 nmol/l;  $p < 0,05$ ). Такође, ниво кортизола у крви породиља је већ у првом порођајном добу значајно већи у односу на групу 1 (392 $\pm$ 52 nmol/l према 220 $\pm$ 31 nmol/l;  $p < 0,05$ ). Ниво кортизола са напредовањем порођаја наставља да се повећава, тако да је у другом порођајном добу његова концентрација статистички значајно виша у односу на прво порођајно доба (673 $\pm$ 78 nmol/l према 392 $\pm$ 52 nmol/l;  $p < 0,05$ ). Вредност концентрације кортизола у плазми је у трећем порођајном добу такође статистички значајно виша у односу на друго порођајно доба (790 $\pm$ 96 nmol/l према 673 $\pm$ 78 nmol/l;  $p < 0,05$ ). У току четвртог порођајног доба забележене су ниже концентрације кортизола у односу на треће и друго порођајно доба (411 $\pm$ 63 nmol/l према 790 $\pm$ 96 nmol/l према 673 $\pm$ 78 nmol/l;  $p < 0,05$ ).

Статистичка анализа резултата показује да је концентрација  $\beta$ -ендорфина у плазми здравих негравидних жена 64 $\pm$ 15 ng/l, а у плазми здравих трудница 70 $\pm$ 22 ng/l. У току порођаја концентрација  $\beta$ -ендорфина се значајно повећава, достижући највеће вредности у трећем порођајном добу (346 $\pm$ 97 ng/l;  $p < 0,05$ ). У току четвртог порођајног доба концентрација  $\beta$ -ендорфина је 114 $\pm$ 31 ng/l.

## ДИСКУСИЈА

Овим истраживањем испитани су механизми физиолошке контроле бола и стреса током трудноће и порођаја. Они су процењени одређивањем концентрација  $\beta$ -ендорфина и кортизола у плазми. Најважнији резултат овог рада јесте да се концентрације  $\beta$ -ендорфина и кортизола у плазми повећавају истовремено са повећањем интензитета бола током трудноће и порођаја.

Код трудница (група 2) концентрације кортизола у плазми биле су у просеку један и по пут веће у односу на здраве негравидне жене (група 1). Овај налаз је у сагласности са подацима из литературе. Добро је познато да трудноћа представља пролазни и физиолошки период хиперкортицизма [9, 12, 14]. Током трудноће, већ од првог триместра, у крви мајке концентрација ослобађајућег хормона за кортикотропин (*CRH*) је повећана и услед синтезе у плаценти, децидуи и фетусним мембранама [13, 15]. У плазми и у амнионској течности повећане су концентрације *CRH*-везујућег протеина и *ACTH*, па се услед тога и концентрација кортизола током трудноће повећава [16]. Надбубрежне жлезде жене током трудноће постепено хипертрофишу.

Наши резултати који описују повећање концентрације кортизола у плазми током порођаја у сагласности су с резултатима других аутора. Трејнер (*Trainer*) [16] такође описује прогресивно повећање концентрације кортизола у плазми до експулзије фетуса. Бирн (*Byrne*) и сарадници [17] описују да су у крви мајке концентрације кортизола у току порођаја веће у односу на почетак порођаја ( $332,6 \pm 48,5 \text{ ng/ml}$  према  $166,6 \pm 34,3 \text{ ng/ml}$ ). Током нормалног порођаја концентрације *CRH*, *ACTH* и кортизола у крви мајке се повећавају [15, 17]. Масторакос (*Mastoracos*) и сарадници [14] наводе да у постпартусном периоду, тек око четвртог дана, концентрације кортизола почињу да се снижавају. Међутим, аутори наводе да у том периоду нису забележили корелацију концентрације *ACTH* и кортизола у плазми. Охедалски (*Ochedalski*) и Лаховиц (*Lachowicz*) [18] описују разлике у одговору хипоталамо-питуитарно-адреналне осовине породиље и фетуса у зависности од начина порађања. Међутим, код жена које су се спонтано породиле концентрације кортизола у плазми су имале сличну вредност и динамику промене као и у нашем раду.

Панкери (*Pancheri*) и сарадници [19] су изучавали психонеуроендокрине показатеље у току порођаја. Код четрнаест жена у препартусном и постпартусном периоду изучавали су, поред осталог, концентрације *ACTH*,  $\beta$ -липотропина,  $\beta$ -ендорфина и мет-енкефалина у плазми. У односу на основне вредности, ниво  $\beta$ -ендорфина и *ACTH* показао је слично, прогресивно, повећање од почетка до краја порођаја. Ниво  $\beta$ -липотропина се није значајно мењао, док је ниво мет-енкефалина током порођаја остао на почетној вредности, са значајним повећањем тек у постпартусном периоду. Ови аутори закључују да налази њихове студије потврђују улогу  $\beta$ -ендорфина као стрес-хормона, док мет-енкефалин нема такву улогу; његов висок ниво у плазми тек у постпартусном

периоду може представљати један од психонеуроендокриних механизма који одржавају повишен ниво пролактина у плазми у периоду лактације.

Наши резултати који се односе на концентрације  $\beta$ -ендорфина у плазми одговарају резултатима других аутора. Осава (*Osawa*) и сарадници [20] су описали да се у плазми жене концентрације  $\beta$ -ендорфина повећавају почев од 10-12 недеље трудноће, достижући највеће вредности током порођаја. Јевремовић и сарадници [21] су испитивали концентрацију  $\beta$ -ендорфина у плазми у току нормалног вагиналног порођаја. У интрапартусном периоду код терминске трудноће концентрација  $\beta$ -ендорфина је била значајно повећана, достижући највеће вредности у фази експулзије ( $326 \text{ pg/ml}$ ). Ху (*Hu*) и сарадници [22] за концентрацију  $\beta$ -ендорфина у плазми код здравих породиља наводе вредности веома сличне онима које су добијене у нашем раду. Џарвис (*Jarvis*) и сарадници [23] описују промене прага за бол посредоване опиоидним пептидима током трудноће и порођаја. Промене у нивоима опиоидних пептида у плазми и мозгу током трудноће и порођаја описали су и други аутори [24-29]. Ове промене биле су удружене са смањеном густином опиоидних рецептора на утерусу [28, 30]. Аурих (*Aurich*) и сарадници [31] су у плазми свиња забележили промене концентрације  $\beta$ -ендорфина које су повезане са трудноћом, али не и са еструсним циклусом. Супротно нашим и осталим наведеним резултатима, Саисто (*Saisto*) и сарадници [32] нису уочили разлику у вредности *ACTH*, кортизола и  $\beta$ -ендорфина код негравидних и гравидних жена. Даглас (*Douglas*) и сарадници [33] и Соахе (*Soaje*) и сарадници [34] су код гравидних пацова посматрали експресију иРНК за проопиомеланокортин (прекурсор за синтезу опиоидних пептида) и експресију *Fos* (индикатор активације неурона) у *nucleus arcuatus*. Аутори су навели да се напредовањем трудноће повећава експресија гена за  $\beta$ -ендорфин; међутим, у току порођаја нису уочили даљу активацију неурона који луче  $\beta$ -ендорфин.

Остаје неразјашњено питање: зашто повећање концентрације ендогених опиоида и антистрес-хормона у порођају не ублажава бол потпуније? Један од могућих одговора на ово питање јесте узајамни однос између опиоидних пептида ( $\beta$ -ендорфина), кортизола и окситоцина. Познато је да током касне трудноће опиоидни пептиди инхибирају хипоталамо-питуитарно-адреналну осовину, тако да умањују одговор мајке на стресне стимулусе. У току касне трудноће и порођаја праг за бол је повишен, осетљивост на болне стимулусе је смањена и постоји антиноцицепција. Ове промене прага за бол су делимично посредоване опиоидним пептидима. Опиоидни пептиди у току касне трудноће и порођаја тонички инхибирају и неуроне хипоталамуса који луче окситоцин, те на тај начин штите од превременог порођаја. Могуће је да порођајни бол (повишена ноцицепција, висцерална хипералгезија и хиперсензитивност) настаје као негативан одговор на ослобађање окситоцина. Будући истраживања треба да размотре анализу у порођају, односно третман порођајног бола у светлу интеракције  $\beta$ -ендорфина, кортизола, окситоцина и других хормона, неуромодулатора и неуропептида.



## ЗАКЉУЧАК

Овај рад се бавио истраживањем физиолошких механизма контроле бола и стреса током трудноће и порођаја. Механизми физиолошке контроле бола и стреса током трудноће и порођаја процењени су одређивањем концентрација  $\beta$ -ендорфина и кортизола у плазми. Добијени резултати показују да промене у лучењу  $\beta$ -ендорфина и кортизола у различитим фазама порођаја утичу на регулацију и модулацију порођајног бола и стреса који га прати.

## ЛИТЕРАТУРА

- Hobson AR, Aziz Q. Central nervous system processing of human visceral pain in health and disease. *News Physiol Sci* 2003; 18:109-14.
- Bale TL. Is mom too sensitive? Impact of maternal stress during gestation. *Frontiers in Neuroendocrinology* 2005; 26:41-9.
- Costigan M, Woolf CJ. Pain: molecular mechanisms. *J Pain* 2000; 1(3):35-44.
- Tekes K, Hantos M, Csaba G. Single neonatal treatment with beta-endorphin (hormonal imprinting) extremely enhances nocistatin level of cerebrospinal fluid in adult rats. *Life Sci* 2004; 74(16):1993-7.
- Mannes AJ, Martin BM, Yang HJT, et al. Cystatin C as a cerebrospinal fluid biomarker for pain in humans. *Pain* 2003; 102:251-6.
- Eisebach JC, Thomas JA, Rauck RL, Curry R, Li X. Cystatin C in cerebrospinal fluid is not diagnostic test for pain in humans. *Pain* 2004; 107(3): 207-12.
- Oyama T, Matsuki A.  $\beta$ -endorphin in obstetric analgesia. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 137:613-6.
- Iwasaki H, Namiki A. A review of pregnancy-induced analgesia. *Masui* 1997; 46(5):598-606.
- Eisenbach JC. Pain physiology and pharmacology: Clinical relevance (refreshed course lecture). *American Society of Anesthesiologists* 2001; 511:1-7.
- Kutlu S, Yilmaz B, Canpolat S, et al. Mu opioid modulation of oxytocin secretion in late pregnant and parturient rats. Involvement of noradrenergic neurotransmission. *Neuroendocrinology* 2004; 79(4):197-203.
- Douglas A, Russel J. Endogenous opioid regulation of oxytocin and ACTH secretion during pregnancy and parturition. *Prog Brain Res* 2001; 133:67-82.
- Watts AG. Glucocorticoid regulation of peptide genes in neuroendocrine CRH neurons: A complexity beyond negative feedback. *Frontiers in Neuroendocrinology* 2005 [in press] (available online).
- Michael AE, Thurston LM, Rae MT. Glucocorticoid metabolism and reproduction: a tale of two enzymes. *Reproduction* 2003; 126(4):425-41.
- Mastoracos G, Ilias I. Maternal and fetal hypothalamic-pituitary-adrenal axes during pregnancy and postpartum. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 997:136-49.
- Ochedalski T, Lachowicz A. Influence of interleukin-1 and interleukin-6 on modulation of hypothalamo-pituitary-adrenal axis in pregnancy at term and in spontaneous and oxytocin-induced delivery. *Gynecol Pol* 2003; 74(10):1228-35.
- Trainer PJ. Corticosteroids and pregnancy. *Semin Reprod Med* 2002; 20(4):375-80.
- Byrne JD, Wing DA, Fraser M, Fassett MJ, Goodwin TM, Chillis JR. Mifepristone: effect on plasma corticotropin-releasing hormone, adrenocorticotrophic hormone, and cortisol in term pregnancy. *J Perinatol* 2004; 24(7):416-20.
- Ochedalski T, Lachowicz A. Maternal and fetal hypothalamo-pituitary-adrenal axis: different response depends upon the mode of parturition. *Neuroendocrinol Lett* 2004; 25(4):278-82.
- Pancheri P, Zichella L, Fraioli F, et al. ACTH, beta-endorphin and met-enkephalin: peripheral modifications during the stress of human labor. *Psychoneuroendocrinology* 1985; 10(3):289-301.
- Osawa T, Nakao T, Moriyoshi M, Nakada K. Plasma beta-endorphin around parturition and its relation to cortisol level and resumption of pituitary and ovarian functions in dairy cows. *Anim Reprod Sci* 1998; 52(1):27-38.
- Jevremović M, Terzić M, Kartaljević G, Filipović S, Filipović B, Rošić B. Opioidni peptid-beta-endorfin u toku spontanog vaginalnog porođaja i carskog reza. *Srp Arh Celok Lek* 1991; 119(9-10):271-4.
- Hu D, Gu H, Cao L, Hong X, Liu Y, Jin Z, Li P. Study of the relationship between endogenous opioid peptides and fetal distress. *Zhounghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2002; 37(12):718-20.
- Jarvis S, McLean K, Chirnside J, Deans L, Calvet S, Molony V, Lawrence A. Opioid-mediated changes in nociceptive threshold during pregnancy and parturition in the sow. *Pain* 1997; 72(1-2):153-9.
- Akil H, Watson S, Barchas J, Li C. B-endorphin immunoreactivity in rat and human blood: radioimmunoassay comparative levels and physiological alterations. *Life Sci* 1979; 24:1659-65.
- Csantos K, Rust M, Holt V, Mahr W, Krotner W, Teschemscher H. Elevated plasma beta endorphin levels in pregnant women and their neonates. *Life Sci* 1979; 25:835-41.
- Goland RS, Wardlaw S, Stark R, Frantz A. Human plasma beta endorphin during pregnancy, labor and delivery. *J Clin Endocr Metab* 1981; 52:74.
- Faccinetti F, Bagnoli F, Petraglia F, et al. Fetomaternal opioid levels and parturition. *Obstat Gynecol* 1983; 62:764.
- Genazzani A, Petraglia F, Facchinetti F, et al. Central, peripheral and placental opioids in pregnancy. In: Delitala G, et al. editors. *Opioid modulators of endocrine function*. New York: Raven Press; 1984. p.237-46.
- Petraglia F, Baraldi M, Facchinetti F. Opioid peptides of the pituitary and hypothalamus: changes in pregnant lactating rats. *J Endocr* 1985; 105:239-45.
- Baraldi M, Giarre G, Santi M, Facchinetti F, Petraglia F, Genazzani AR. Pregnancy related changes of opiate receptors identified in rat uterine membranes by (<sup>3</sup>H)naloxone binding. *Peptides* 1985; 6:971-4.
- Aurich J, Dobrinski I, Parvizi N. Beta-endorphin in sow during late pregnancy: effects of cloprostenol and oxytocin on plasma concentrations of beta-endorphin in the jugular and uterine veins. *J Endocrinol* 1993; 136(2):199-206.
- Saisto T, Kaaja R, Helske S, Ylikorkala O, Halmesmaki E. Norepinephrine, adrenocorticotropin, cortisol and beta-endorphin in women suffering from fear of labor: responses to the cold pressor test during and after pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83(1):19-26.
- Douglas A, Bicknell R, Leng G, Russel J, Meddle S. Beta-endorphin cells in the arcuate nucleus: projection to the supraoptic nucleus and changes in expression during pregnancy and parturition. *J Neuroendocrinol* 2002; 14(10):768-77.
- Soaje M, Bregonzio C, Caron R, Deis R. Neurotransmitters involved in the opioid regulation of prolactin secretion at the end of pregnancy in rats. *Neuroendocrinology* 2004; 80(1):11-20.

## PLASMA LEVELS OF CORTISOL AND OPIOID PEPTIDE BETA-ENDORPHIN DURING SPONTANEOUS VAGINAL DELIVERY

Ljubica ARSENIJEVIĆ<sup>1</sup>, Zvezdana KOJIĆ<sup>2</sup>, Nada POPOVIĆ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Anesthesiology, Institute of Gynecology and Obstetrics, Clinical Center of Serbia, Belgrade; <sup>2</sup>Institute of Medical Physiology, School of Medicine, Belgrade; <sup>3</sup>Institute of Anesthesiology, Emergency Center, Belgrade

**INTRODUCTION** Labor pain is very frequent in clinical practice, but the underlying mechanisms as well as numerous neuroendocrine responses activated by such pain have not been fully explained yet.

**OBJECTIVE** The objective of the study was to determine the influence of labor pain on plasma levels of cortisol and opioid peptide  $\beta$ -endorphin.

**METHOD** Cortisol and  $\beta$ -endorphin levels were measured in blood plasma of: health, non-pregnant women (group 1, n=8), health pregnant women (group 2, n=8) and in parturitions, through fourth ages (group 3, n=8). Plasma level of cortisol was measured by radioimmunoassay, and  $\beta$ -endorphin by enzyme immunoassay. Data were expressed as mean  $\pm$  standard error of mean and were analyzed by Student's t test and Mann Whitney test.

**RESULTS** Plasma level of cortisol in group 2 was significantly increased compared to the group 1. During labor progression,

plasma level of cortisol was rising till the third labor age. Plasma level of cortisol in fourth labor age was not significantly different from the age one and group 1. Plasma level of  $\beta$ -endorphin was (ng/L): in group 1:  $64 \pm 20$ , group 2:  $70 \pm 22$ , group 3: the first labor age:  $75 \pm 15$ , the second labor age:  $193 \pm 54$ , the third labor age:  $346 \pm 97$  and the fourth labor age:  $114 \pm 31$ .

**CONCLUSION** These results indicate that both  $\beta$ -endorphin and cortisol are involved in regulation and modulation of labor pain and stress.

**Key words:** labor; pain; endorphin; cortisol

Ljubica ARSENIJEVIĆ  
Vojvode Stepe 172B, 11000 Beograd  
Tel.: 011 2477 461  
E-mail: barsenijevic@eunet.yu