



T.C

DICLE ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**GESTASYONEL DİYABET, PREEKLAMPSİ,
HELLP SENDROMU VE NORMAL GEBELERDE
GÖBEK KORDONU HİSTOPATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLERİ**

Seval KAYA

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Yusuf NERGİZ

HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DİYARBAKIR

2015

T.C
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**GESTASYONEL DİYABET, PREEKLAMPSİ,
HELLP SENDROMU VE NORMAL GEBELERDE
GÖBEK KORDONU HİSTOPATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLERİ**

Seval KAYA
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Yusuf NERGİZ

HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DİYARBAKIR

2015

Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (DÜBAP) Koordinatörlüğü tarafından desteklenmiştir.

(Proje No: 14-TF-136)

T.C
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

“Gestasyonel diyabet, preeklampsi, HELLP sendromu ve normal gebelerde
göbek kordonu histopatolojik değişiklikleri” isimli Yüksek Lisans Tezi 03.07.2015
tarihinde tarafımızdan değerlendirilerek başarılı bulunmuştur.

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Yusuf NERGİZ
Tezi Teslim Eden : Seval KAYA

Jüri Üyesinin; Ünvanı	Adı Soyadı	Üniversitesi	İmza
Başkan :	Prof. Dr. Yusuf NERGİZ	Dicle Üniversitesi	
Üye :	Prof. Dr. Murat AKKUŞ	Dicle Üniversitesi	
Üye :	Prof. Dr. Engin DEVECİ	Dicle Üniversitesi	
Üye :	Doç. Dr. Sevda SÖKER	Dicle Üniversitesi	
Üye :	Doç. Dr. Ayfer AKTAŞ	Dicle Üniversitesi	

Yukarıdaki imzalar tasdik olunur.

03/07/2015

Prof. Dr. Ali CEYLAN
Dicle Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEŞEKKÜR

Lisansüstü eğitimim boyunca bütün bilgi ve birikimlerini paylaşmış, tezimin planlanması ve sonuçların değerlendirilmesinde katkıda bulunan saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. Yusuf NERGİZ başta olmak üzere,

Lisansüstü eğitimimde bana bilgi ve birikimleriyle her zaman destek olan ve tezimin şekillenmesinde katkılarını sunan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Engin DEVECİ' ye,

Çalışmamda ve lisansüstü eğitimim süresince bilgi, birikim ve deneyimlerini paylaşan saygıdeğer bölüm hocalarım, Prof. Dr. Murat AKKUŞ' a, Doç. Dr. Ayfer AKTAŞ' a, Doç. Dr. Sevda SÖKER' e, Doç. Dr. Selçuk TUNİK' e ve Yrd. Doç. Dr. Cenap EKİNCİ' ye,

Dokularımın temininde bana her türlü kolaylığı sağlayan Dicle Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D. öğretim üyesi, Yrd. Doç. Dr. Abdulkadir TURGUT' a,

Sayısal verilerin istatistikî yönden değerlendirilmesinde yardımlarını esirgemeyen Dicle Üniversitesi Diyarbakır Teknik Bilimler MYO. öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Ersin UYSAL' a

Tezimde, benden yardımlarını eksik etmeyen Uğur ŞEKER' e, Gülsüm PEKTANÇ' a ve teknik personel Vahdettin ERGÜN' e,

Tez çalışmamız için hazırladığımız 14-TF-136 nolu projeye bize desteğini sunan DÜBAP' a,

Yaşamımın her alanında bana olan desteğini, güvenini ve sabrını eksiltmeyen sevgili babam Vedat KAYA, annem Fahriye KAYA ve kardeşlerim; Zuhâl KAYA, Baran KAYA, Baver KAYA' ya ayrıca çok değerli arkadaşlarıma ve yakınlarıma teşekkür ederim.

Seval KAYA

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	Sayfa No:
TEZ ONAY SAYFASI	I
TEŞEKKÜR	II
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	III
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
TABLolar DİZİNİ	VI
GRAFİKLER DİZİNİ	VI
KISALTMALAR DİZİNİ	VII
ÖZET	VIII
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Göbek kordonu	3
2.1.1. Göbek kordonu özellikleri	3
2.1.2. Göbek kordonu damarları	4
2.1.3. Göbek kordonunda direnç	4
2.1.4. Göbek kordonu çevresi, çapı ve alanı	5
2.1.5. Göbek kordonu Wharton jeli miktarı	6
2.1.6. Göbek kordonu uzunluğu	7
2.1.7. Göbek kordonu damar sayısı	8
2.1.8. Göbek kordonu yapışma yeri	8
2.1.9. Göbek kordonu anatomisi	9
2.1.10. Göbek kordonu gelişimi	10
2.2.HELLP sendromu	14
2.2.1.HELLP sendromu histopatolojisi	15
2.2.2.HELLP sendromu risk faktörleri	15
2.3.Preeklampsi	15
2.3.1.Preeklampsi tanı kriterleri	15
2.3.2.Preeklampsi patofizyolojisi	16
2.3.3.Preeklampsi risk faktörleri	17
2.4.Gestasyonel diyabet	17
2.4.1.Gestasyonel diyabet risk faktörleri	20

3.GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1.İşık mikroskobunda incelemek için doku takibi	21
3.1.1. Hematoksilen-Eozin (H-E) boyama protokolü	21
3.1.2. Periyodik Asit Schiff (PAS) boyama protokolü	21
3.1.3. Masson trikrom boyama protokolü	22
3.1.4. Toluidin blue boyama protokolü	22
3.2. Morfometrik ölçümler	23
3.3 İstatistiksel analiz	23
4.BULGULAR	24
4.1.Histopatolojik bulgular	24
4.1.1.Kontrol grubu	24
4.1.2.GDM grubu	27
4.1.3.Preeklampsi grubu	31
4.1.4.HELLP grubu	35
4.2.İstatistiksel bulgular	40
5.TARTIŞMA	47
6.SONUÇ	50
7.KAYNAKLAR	51
8.ÖZGEÇMİŞ	61
9. EKLER	62

ŞEKİLLER DİZİNİ

		SayfaNo
Şekil 1	Göbek kordonu başlangıcı	10
Şekil 2	Umbilikusun erken oluşumu ve gövde sapının diferansiasyonu	11
Şekil 3	Yolk kesesinin sıkıştırılması ve allantoik gelişimin ileri evresi	11
Şekil 4	Göbek kordonu sınırlandırılması ve amniyonun genişlemesi	12
Şekil 5	Göbek kordonu gelişimde ileri dönem	13
Şekil 6	Normal göbek kordonu yatay kesiti	13
Şekil 7	Normal gebelik umbilikal arterin genel görünüşü	24
Şekil 8	Normal gebelik umbilikal venin genel görünüşü	25
Şekil 9	Normal gebelik umbilikal ven duvarını oluşturan sirküler kas dizilişi	25
Şekil 10	Normal gebelik göbek kordonunu çevreleyen amnion epiteli ve Wharton jeli	26
Şekil 11	Normal gebelik göbek kordonunda tek sıralı kübik amnion epiteli görünümü	26
Şekil 12	Normal gebelik amniotik epitel bazal laminası ve Wharton jeli	27
Şekil 13	GDM grubu göbek kordonu umbilikal arter duvarında aşırı kalınlaşma	28
Şekil 14	GDM grubu umbilikal ven kesiti. Endotel hücre çekirdeklerinde prizmatikleşme ve tunika mediya kas hücrelerinde vakuolizasyon ve ayrışma durumu	28
Şekil 15	GDM grubu umbilikal ven duvarında kas dizilişinde disorganizasyon durumu	29
Şekil 16	GDM grubu umbilikal arterde perivasküler ödem	29
Şekil 17	GDM grubu göbek kordonu Wharton jeli ödem	30
Şekil 18	GDM grubu göbek kordonu amnion epitelinde metaplazi	30
Şekil 19	Preeklampitik olguda umbilikal arter duvarında asimetrik kalınlaşma	31
Şekil 20	Preeklampitik olguda umbilikal arter duvarında asimetrik kalınlaşmanın diğer bir kesitteki görünümü	32
Şekil 21	Preeklampitik olgularda umbilikal arter duvarında kas disorganizasyonu ve perivasküler ödem	32
Şekil 22	Preeklampitik olguda umbilikal ven duvarında incelme ve mediya tabakasında ayrışmalar	33
Şekil 23	Preeklampitik olguda umbilikal arterde endotel harabiyeti ve kas hücre	33

	çekirdeklerinde yılankavi durum	
Şekil 24	Preeklampitik olguda umblikal arter kas hücre çekirdeklerinde yılankavi görünüm	34
Şekil 25	Preeklampitik olguda göbek kordonu amniotik epitelde metaplazi	34
Şekil 26	Preeklampitik olguda bazal laminada kalınlaşma	35
Şekil 27	HELLP'li olguda umblikal arter duvarında belirgin kalınlaşma ve dış mediyada ayrışma	36
Şekil 28	HELLP'li olguda umblikal arter mediyasında kas disorganizasyon	36
Şekil 29	HELLP'li olguda umblikal arter intermediyasında hemoraji	37
Şekil 30	HELLP'li olguda umblikal arter duvarında aşırı kalınlaşma ve hemoraji	37
Şekil 31	HELLP'li olguda umblikal ven endotelinde bombeleşme	38
Şekil 32	HELLP'li olguda umblikal arter duvarında ileri derecede kalınlaşma	38
Şekil 33	HELLP'li olguda amniotik epitelde metaplazi	39
Şekil 34	HELLP'li olguda amniotik epitel bazal laminasında kalınlaşma	39

TABLOLAR DİZİNİ

		Sayfa No
Tablo 1	Arter ve Lumenler için gruplara ait tanımlayıcı istatistik tablo	41
Tablo 2	Gruplararası çoklu karşılaştırma tablosu	42

GRAFİKLER DİZİNİ

		Sayfa No
Grafik 1	Umblikal arter lümeni çap ortalaması	43
Grafik 2	Umblikal arter tunika mediya tabakası kalınlığı ortalaması	43
Grafik 3	Umblikal ven lümeni çap ortalaması	44
Grafik 4	Umblikal ven tunika mediya tabakası kalınlığı ortalaması	44
Grafik 5	Gruplara göre göbek kordonu total çevre uzunluğu	45
Grafik 6	Gruplara göre göbek kordonu total çap uzunluğu	45
Grafik 7	Gruplara göre göbek kordonu kesit alanı	46

KISALTMALAR DİZİNİ

GDM	Gestasyonel Diyabetes Mellitus
PAS	Periodik Asit Schiff
HELLP	Hemoliz-yükselmiş karaciğer enzimi-Düşük trombosit sayısı
H-E	Hematoksilen-Eozin
µm	Mikrometre
ADA	Amerikan Diyabet Cemiyeti
IUGR	İntrauterin Gelişme Geriliği
SGA	Small Gestational Age-Doğum yaşına göre küçüklük
IQ	İntelligence Quotient- zeka katsayısı
H	Hemoliz
EL	Yükselmiş karaciğer enzimleri
LP	Düşük trombosit sayısı
IUGK	İntrauterin Gelişme Kısıtlılığı
mg/dl	Miligram/Desilitre
IU/L	Ünite miktarı /Litre
SGOT	Serum glutamat oksalasetat transaminaz
HAPO	Hiperglisemi ve gebelikte advers(zıt) sonuçlar araştırılması
mm/Hg	Milimetre/ civa
NO	Nitrik oksit
PE	Preeklampsi
HPL	Plasental Laktojen Hormon

ÖZET

Gestasyonel diyabet, preeklampsi, HELLP sendromu ve normal gebelerde göbek kordonu histopatolojik değişiklikleri.

Giriş ve amaç: Preeklampsi, HELLP sendromu ve gestasyonel diyabet gebelikte oldukça sık görülen komplikasyonlardır. Bu çalışmada; preeklampsi, HELLP sendromu ve gestasyonel diyabet ile normal gebelerin göbek kordonunda endotel farklılıkları, damar duvar yapıları, mast hücre yoğunluklarının karşılaştırılarak herhangi bir farklılığın olup olmadığını morfometrik ölçümler yaparak, bazal laminanın yapısı ve kalınlığının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve metod: Çalışmada normal gebeler, preeklampsi, gestasyonel diyabet ve HELLP sendromu tanısı konulan gebelerin postpartum göbek kordonlarından örnekleme alındı. Çalışma 4 grupun her birinden 15 tane göbek kordonu alınıp, toplam 60 olgu olarak gerçekleştirildi. Doğum sırasında alınan göbek kordonu örnekleri %10 luk nötral formalinde fikse edilerek rutin doku takibine alındı. Parafin bloklardan elde edilen seri histolojik kesitlere Hematoksilin-Eozin, Masson trikrom, Periodik Asit Schiff ve toluidin mavisi boyaları uygulandı. Elde edilen preparatlar Zeiss Imager 2 ışık mikroskobunda değerlendirilerek mikrografları alındı. Morfometrik ölçümler istatistiksel olarak SPSS programı ile değerlendirildi.

Bulgular: Gestasyonel diyabet olgularında umblikal arter duvarında kollajen artışına bağlı aşırı kalınlaşma ve lümende daralma ile Wharton jelinde ayrışma görüldü. Mediyayı oluşturan düz kas hücrelerinde vakuolizasyon ve kas liflerinde ayrışmalar izlenirken, endotelde bombeleşme ve harabiyet izlendi. Preeklamptik gebelerin en belirgin yapısal değişikliği, endotel zedelenmesi ve göbek kordonu arteri mediyal tabakasında kollajen lif artışına bağlı olarak asimetrik kalınlaşma olarak saptandı. HELLP'li olgularda medyada kas lifleri arasında diffüz ödem ve kollajen artışı nedeniyle umblikal arter duvarında aşırı kalınlaşma ve lümen daralması çok belirgin olarak izlendi. HELLP'li olgularda diğer bir çarpıcı bulgu ise preeklampsi ve gestasyonel diyabet olgularında rastlanılmayan bulgu olarak umblikal arter duvarında intramüsküler hemorajilerin izlenmesidir. Olguların pek çoğunda Wharton jelinde ayrışmalar, amniyotik epitelde metaplazik değişiklikler ve bazal laminada bariz kalınlaşma saptandı.

Morfometrik ölçümler sonucu, gestasyonel diyabet, preeklampsi ve HELLP gruplarının her üçünde arter duvarında kollajen artışına bağlı kalınlaşma ve lümende daralma ile ven mediyasında kalınlaşma tespit edildi ($p=0.000$). Umblikal ven dilatasyonu sadece

gestasyonel diyabette anlamlı görüldü ($p=0.005$). Umblikal kord total çevre ve çap artışı ise gestasyonel diyabet grubunda anlamlı bulundu ($p=0.000$).

Preeklampsi, HELLP ve gestasyonel diyabetin endotelial hücre harabiyeti olgusunu gösterdiği bilinmektedir. Çalışmamızda bunun yanı sıra göbek kordonu kesit alanının gestasyonel diyabette diğer gruplara oranla daha büyük olduğu sonucuna ulaştık. Ayrıca çalışmamızda mikroskobik vasküler değişiklikler gözlemlendi. Fetüs gelişiminde, Preeklampsi, HELLP ve GDM'li hastaların göbek kordonlarının arasındaki ilişkinin ortaya konulması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Göbek kordonu, preeklampsi, gestasyonel diyabet, HELLP sendromu, Wharton jeli.

ABSTRACT

Histopathological changes of the umbilical cord in gestational diabetes mellitus, preeclampsia, HELLP syndrome and normal pregnancies.

Introduction and objective: Preeclampsia, HELLP syndrome and gestational diabetes are quite common complication in pregnancy. In this study, it is aimed to compare the thickness and structure of the basal lamina by comparing preeclampsia, HELLP syndrome and gestational diabetes with the endothelial differences, vascular wall structure and mast cell densities of normal pregnant women's umbilical cord through making morphometric measurements to see if there is any difference between them.

Material and method: In the study, samples were taken from postpartum umbilical cords of normal pregnant women, preeclampsia, gestational diabetes and pregnant women diagnosed with HELLP syndrome. Umbilical cord samples taken during maternity, followed by routine paraffin through fixing 10% neutral formalin. In this performed as totally sixty facts through taking fifteen umbilical cords from each of four groups, Hematoxyline-eosin, Masson trichrom, periodic acid Schiff, and toluidine blue stain were applied on to the serial histological sections obtained from paraffin blocks. The obtained preparations were evaluated with Zeiss Imager 2 Microscope by taking micrographs. Morphometric measurements were statistically analyzed with SPSS software.

Results: In cases of gestational diabetes due to increased collagen production, thickening and excessive narrowing of the lumen and differentiation of Wharton jelly were observed on the umbilical artery. Differentiations are observed in the Vacuolization of smooth muscle cells and muscle fibers that make up the Media while camber and damage are observed in endothelial. The most significant structural changes of preeclamptic pregnancies are obtained as the thickening and the endothelial injury. In the umbilical cord artery medial layer, due to the growth of collagen fiber. In HELLP cases due to the increase in media diffuse edema between muscle fibers and in collagen, the thickening of umbilical artery wall and the narrowing of luminal are seen as extremely significant. Another striking symptom with HELLP cases is the observing of intramuscular hemorrhages in the umbilical artery wall as an unattained case in preeclampsia and gestational diabetes. In most of the cases, differentiation in Wharton jelly, metaplastic changes in the amniotic epithelium and thickening of the basal lamina are found.

The result of Morphometric measurements ,due to the increase of collagen thickening in the arterial wall ,and narrowing of the lumen with thickening in vein media are retained in each three groups of the gestational diabetes, preeclampsia and HELLP($p=0.000$). Umbilical venous dilatation is seen significant only in gestational diabetes ($p=0.005$). Whereas, the umbilical cord and increase in the total circumference and diameter are found significant in gestational diabetes group ($p=0.000$).

Its known that endothelial cell degeneration visible as a result of Preeclampsia, HELLP and Gestational diabetes mellitus. Furthermore, in our research, we have evaluated increase in umbilical cord section area of gestational diabetes mellitus group in compare with the other groups. Additionally, microscobical vascular degenerations observed in our research. We suggest more researches needed to observe relations between fetal growth and umbilical cord of Preeclampsia, HELLP, Gestational diabaetes mellitus patients.

Keywords: Umbilical cord, preeclampsia, gestational diabetes mellitus, HELLP syndrome, Wharton jelly.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Gebelik döneminde Gestasyonel Diyabet Mellitus, HELLP (Hemolysis-Elevated Liver enzymes-Low Platelets) sendromu ve Preeklampsi gebelikte oldukça sık görülen komplikasyonlardır.

GDM gebelikte ortaya çıkan ve ya fark edilen, glukoz toleransının bozulması olarak tanımlanmaktadır. Çoğunlukla en sık görülen metabolik bozukluktur (1).

GDM gebelikte ortaya çıkan ya da fark edilen, glukoz toleransının bozulması olarak tanımlanmıştır. Amerikan Diyabet Derneği GDM insidansını %4 olarak bildirmesine rağmen, bu oranın daha fazla olduğu tahmin edilmektedir. Kötü kontrollü diyabette fetal makrozomi, konjenital malformasyonlar ve intrauterin büyüme geriliği sık görülür (2).

Normal gebelikte hiperinsülinemi, açlık hipoglisemisi, insülin rezistansı ve postprandial hiperglisemi varlığı görülmektedir (3).

Preeklampsi, vazospazm ve sekonder organ perfüzyonunda azalmanın olduğu gebeliğe ait bir hastalıktır (4).

HELLP sendromu genellikle preeklampsi bir varyantı veya komplikasyon olarak kabul edilir. HELLP sendromu preeklampsinin şiddetli bir formudur. HELLP sendromu hemoliz, yükselmiş karaciğer enzimleri ve trombosit sayısının azalmasıyla karakterize, yüksek maternal ve perinatal morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (5-6).

Preeklampsi'li ve normal gebelerin göbek kordonu damar yapılarıyla ilgili yapılan çalışmalarda; göbek kordonunda perfüzyonun azaldığı belirtilmiş, damar duvarını olumsuz yönde etkilediği yani damar duvarlarında kalınlaşma olduğu ortaya konmuştur. Preeklampsi gebeliğe özgü, endotel disfonksiyonu ve vazospazma sekonder azalmış organ perfüzyonu ile seyreden bir durumdur.

Normal gebelikler ve Preeklampsi'li gebeliklere ait histopatolojik yönden belirgin değişiklikler; endotel zedelenmesi ve göbek kordonu arteri mediyal tabakadaki kollajen lif artışı saptanmıştır. Ancak bazal laminada kopma, şişme, ondülasyon oranlarında normal gebelik olgularından yüksek oranlarda farklılıklar göstermiştir (7).

Gebelik sırasında anne ve fetüs arasındaki etkileşimlerde Göbek kordonu önemli bir rol oynamaktadır. Fetüs ile plasentayı birbirine bağlayan kıvrımlı yapıdaki göbek kordonu, plasentaya santral veya eksentrik pozisyonlarda tutunur, uzunluğu termde yaklaşık 55 cm'dir. Yapısında bulunan iki umblikal arter ile bir umblikal ven, Wharton jeli içinde birbiri üzerine sarmal yapar (8).

Bu çalışmada; preeklampsi, HELLP sendromu ve gestasyonel diyabet ile normal gebelerin göbek kordonunda endotel farklılıkları, damar duvar yapıları, mast hücre yoğunlukları, bazal laminanın yapısı ve kalınlığının karşılaştırılarak herhangi bir farklılığın olup olmadığını morfometrik ölçümler yaparak karşılaştırılması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Göbek kordonu

2.1.1. Göbek kordonun özellikleri

Göbek kordonu ya da doğum kordonu olarak adlandırılan göbek kordonu belki de yalnızca, fetüsün, yaşam başladıktan sonra kaybolan tek organıdır. Yapısal ve fonksiyonel açıdan basitçe ifade edersek, fetüsün büyüüp gelişmesi için gerekli olan oksijen, besin ve faydalı maddeleri sağlayan plasenta ile fetüs arasındaki hayat bağıdır (9-10). Göbek kordonunun dikey kesiti, mat beyaz renkli bir yüzey ve iki umbilikal arter ve plasental damar mimarisıyla bir ven damarı içerir. Bu damarlar Wharton jeli olarak bilinen muköz bağ dokusu ile desteklenir. Göbek kordonunun normali 50-60 cm uzunluğunda, 1-2 cm çapında ve 6-10 arasında değişen sarmallara sahiptir (11).

Embriyolojik hayatın 3. haftasından itibaren gelişmeye başlayan bir yapıdır (12). Göbek kordonu kesitinde; umbilikal ven oksijenize kanı plasentadan fetüse getirir, umbilikal arterler ise fetal kanı plasentaya götürür. Bu damarları çevreleyen mezodermal hücrelerden oluşan jel kıvamında, lamellar yapıda, bir bağ dokusu gözlenmektedir (Wharton Jeli) (12-13). Bu yapı wharton jeli olarak isimlendirilir.

Göbek kordonu, ekstrauterin yaşamın başlangıcında önemli bir rol oynamakla birlikte fetoplasental yapının en önemli parçasıdır (13).

Doğum sonrası göbek kordonunun morfometrik ve morfolojik özellikleri ve perinatal sonuçla ilişkisi, uzun yıllar patoloğlarca incelenmiştir. Sebebi ise; Obstetrik ultrasonografide kullanılan USG ekipmanın rezolüsyonunun kısıtlı olmasıdır (14). Genellikle göbek kordonu; prenatal analizi damar sayısı, arter dirençlerinin Doppler incelemesiyle kısıtlıyken, deneysel kanıtlar ve klinik tecrübeler göstermiştir ki, göbek kordonunun bileşenleri ve morfolojisi gebelik sürecini, doğum şekli ve sonucunu etkilediği bilinmektedir (15-17) .

Literatürde son yıllarda ilk ve erken trimestride sonografik olarak göbek kordonu kalınlığı ile fetal büyüme arasında ilişki olduğu yer almaktadır. Birçok araştırmacı grup; ikinci ve üçüncü trimestride, değişmiş göbek kordonu morfolojisinin kötü perinatal sonuçların; fetal distress, gestasyonel diyabet, hipertansif bozukluklar, fetal gelişme geriliği, intrapartum komplikasyonlar ve değişmiş umbilikal venin kan akımıyla bağlantılı olduğunu belirtmişlerdir (14-18).

Aynı zamanda gebelikte ikinci trimestride, ince göbek kordonu yapısının, fetüsün gestasyonel yaşa göre düşük doğumun ağırlıklı olmasına ve doğum esnasında distress özellikler

göstermesine sebep olmaktadır (18-19). Özellikle ikinci trimestride yapılan çalışmalarda, umbilikal damarlar ile Wharton Jeli yapısındaki bileşenlerin birbirleriyle ilişkisinin gebelik prognozunu etkilediği gözlenmiştir (15,18-20).

Wharton jelinin miktarında azalma söz konusu olduğunda, büyüme-gelişme geriliği olan fetüslerin, göbek kordonu damarları ve Wharton Jeli elektromikroskopik yapısı, normal fetüslerden daha farklı olduğunu gözlenmiştir (14).

2.1.2. Göbek kordonu damarları

Çok sayıda çalışma plasenta ve göbek kordonu damarlarının morfolojisi ve morfometrisi ile normal hamilelik ve preeklampatik arasında anlamlı bir değişkenlik göstermiştir. Büyüme engelli ceninlerin normal sağlıklı bebeklerle karşılaştırıldığında göbek bağlarının küçük dikey alanlarına sahip olduğunu gösteren Bruch'un (1997) çalışması bu çalışmalardandır (14). Ayrıca Di Naro (2001) bazı göbek kordonu çaplarının ve alanlarının hamilelik süresince göbek kordonu damarındaki Wharton jeli kendi kendine azalttığını gözlemiştir. Bu da preeklampatik hamileliklerde göbek bağı damarlarının karmaşık olmayan doğumlara göre nispeten daha kalın olduğunu göstermiştir (21). Bu farklılık, göbek bağının hemodinamik durumu değiştiğinde buna adapte olmasının bir sonucudur. Bu farklılaşma aynı zamanda patofizyolojik durumun sonucu olarak vazokonstriktör maddelerindeki artış ya da vazodilatör maddelerindeki azalıştan kaynaklanıyor olabilir (22).

2.1.3. Göbek kordonunda direnç

Göbek kordonunun yapısı ve fonksiyonu kısmen basit görünse de, intauterin yaşamı ve fetal yaşam için çok gerekli, şaşırtıcı bir organdır (23).

Yapısal olarak, dış amniyotik tabaka, gözenekli Wharton jeli, 2 tane göbek arteri ve term gebelik sırasındaki kıvrım ve düğümleri içeren diğer göbek kordonu abnormaliteleri durumunda ve doğum sancısının tutunma, normal hareket ve kuvveti esnasında fetüse giden kan akışını koruma ve sürdürme fonksiyonlarını yerine getiren bir ven damardan oluşur. Kanın aktığı bir kanal olarak göbek kordonu fiziksel boyutları ve hücre dışı matris bileşimi açısından, gebelik yaşı ve fetüsün genetik abnormaliteleri gibi maternal özellikler ile farklılık gösterir (24).

Diğer memeli göbek kordonları iyice anlaşılmamış olmasına rağmen, insanların göbek kordonu bileşenlerinin dokusu ilginç bir şekilde damarın berrak anizotropisi ile doğrusal olmayan viskoelastik özellikler sergileyen biyomekanik özelliklere sahiptir. Bu durum göbek

kordonunun damar bölümünün uygunsuz sınırlandırılmasının yanı sıra fetal sirkülasyonun sınırlandırılmasıyla da sonuçlanabilecek olan kordonun aşırı elongasyonunu gidermek için önleyici bir mekanizma gibi görünmektedir (25). Birçok kez rapor edildiği gibi insan göbek kordonunun kopma noktası Wharton jelinin miktarındaki farklılıkların endikasyonları, kollajen içeriği ve kas katmanının yapısıdır (26). Elastikliği nedeniyle, göbek kordonu fetal ağırlığının ortalama gerilme gücünün %2,5' iyle orijinal uzunluğunun %12,5' ine kadar uzayabilir. Sonuç olarak, bazı fetüsler göbek kordonu dolaşıklığı sırasında daha çok gerilme ve gevşeklik kaybını tolere edebilir (27).

2.1.4. Göbek kordonu çevresi, çapı ve alanı

Göbek kordonu bileşenlerinin kesitsel alanları fetal ağırlığın değerlendirilmesinde gereklidir. Togni ve arkadaşları göbek kordonu bileşenlerinin kesit alanı ve fetal antropometrik parametreleri arasında güçlü bir korelasyon olduğunu vurgulamıştır (28).

Göbek kordonu bileşenlerinin sonografik kesit alanları gözlemlerle raporlanmıştır; Patel ve arkadaşları doğumdan sonra göbek kordonu çapı 1.5 cm ve çevresi 3,6 cm olarak rapor etmişlerdir (29-30).

Collins ise göbek kordon çapı 8mm ve arter çapı 4 mm olarak belirtmiştir (31). Di Naro da, Sonografik göbek kordonu çapı ve alanı gebelik yaşının bir fonksiyonu olarak arttığını, göbek arteri çapı 16 haftada 1.20 ± 4 mm den dönemsel gebelikte 4.2 ± 0.4 mm ye ve göbek kordonu damar çapı gebeliğin 16.haftasında $2.00.6$ mm den dönemsel gebelikte 8.2 ± 0.8 mm ye kadar farklılık gösterdiğini belirtmiştir (16).

Göbek kordonu çapındaki ve kesitsel alandaki ardışık artış, gebeliğin 32 inci haftasına kadar göbek kordonunun boyutunda sonradan ortaya çıkan bir küçülme ile Raio ve arkadaşları (1999) tarafından yapılan, göbek kordonu çapı, kesitsel alan ve fetal antropometrik parametrelerin de gözlemlendiği bir araştırmada incelenmiştir (32). Benzer bir araştırmada, daha fazla gebelik ağırlığıyla doğan; kız bebeklerin, erkek bebeklerin ve daha ağır doğan bebeklerin, göbek kordonları daha çok miktarda Wharton jeline sahip olma eğilimi göstermektedir (33).

Weissman ve jakobi (17), Wharton jeli miktarı ile göbek kordonu çapı ve makrozomik olmayan gebelik diyabeti teşhisi konmuş annelerin fetüslerinin tahmini fetal ağırlığını rapor edilmişlerdir.

2.1.5. Göbek kordonu Wharton jeli miktarı

Ghezzi ve arkadaşları (34) 2001 yılında yaptıkları bir çalışmada gebeliğin ilerlemesine paralel olarak, wharton jeli elemanları 2. ve 3. trimesterde çok belirgin bir hal alır. Normal gebelikte oluşan Wharton jel içeriğindeki farklılıklar bize göbek kordonunun mikroskobik görünümünü işaret eder.

Kulkarni ve arkadaşları (35) 2007 yılında yaptıkları bir araştırmada Wharton jelinin ekstraembriyonik mezoblastlardan köken aldığını ve göbek kordonu esas maddesi ve subamniyotik tabakada mukoidin normal yapısına işaret etmişlerdir.

Vizza ve arkadaşları (36) 1996 yılında yaptıkları bir çalışmada kollajen lif ağlarından oluşan Wharton jelinin, gözenekleri, oyukları ve perivasküler aralıklar jelin ground substansı için depolama yeridir.

Skulstad ve arkadaşları (37), bu ground substansın içeriğinin sulu tuz çözeltilerindeki hiyaluronik asit, proteoglikanlar ile metabolitler ve plazma proteinlerden oluştuğuna işaret etmişlerdir.

Wharton jeli göbek kordonundaki damarlar için tunika adventisyayı oluşturur. Gebrane-Younes ve arkadaşları (14,38), bazı yorumlara göre Wharton jelindeki hücreler göbek kordonundaki kan akışını düzenlemede rol alabilirler ve bazı vakalarda Wharton jelinin azalması fetüsün gelişmesine, umbilikal damarların gelişmesine etki edebilir.

Ghezzi ve arkadaşları (34) ise, 2001 yılında yayınladıkları bir çalışmada, Wharton jelinin alanının total göbek kordonu alanına oranı gebeliğin ilerlemesiyle anlamlı olarak azalmaktadır. Bunun nedeni gebeliğin sonlarına doğru Wharton jelindeki su içeriğinin azalmasına bağlıdır.

Hers ve Buchino'nun (39) yaptıkları bir çalışmada, aynı ailede göbek kordonu torsionuna bağlı fetüs ölümleri, daha ziyade Wharton jelinin yoksunluğunun bir sonucu olduğunu rapor etmişlerdir. Ancak göbek kordonu damarları etrafındaki Wharton jeli eksikliği perinetal ölümlerin sıra dışı bir sebebidir (35).

Casola ve arkadaşları (40) ile Collins (31) göre termdeki bir göbek kordonu ortalama 15gr/10cm ağırlığında ve çevresi ortalama 4 cm genişliğinde olabilir. Geniş göbek kordonu ile diğer yapısal fetüs anomalileri (göbek bağı tümörü, urakal kistleri, göbek kordonu mukoid dejenerasyonu ve omfalomezenterik kistler gibi) arasında bir ilişki bildirilmiştir. Bu gibi örneklerde göbek kordonunun sınırlı bir bölümünde biçimsel değişiklikler meydana gelir (41-42).

Di Naro ve arkadaşları (43) anormal kalınlıktaki göbek kordonu gebelik esnasında glikoz intoleransına sahip annelerin teşhisinde yardımcı olabilir.

42 haftadan fazla fetüsler ile intrauterin gelişme geriliği (IUGR) gösteren fetüsler, ince bir göbek kordonuna sahip olurlar, bu da kötü beslenme ve fetüs dokusunda glikoz noksanlığını akla getirir (45-46).

Silver ve arkadaşları (47) gebelik süresi uzayan fetüslerin göbek kordonunun ince olduğunu bunun da oligohidramniyoz ile ilişkili olduğuna işaret etmişlerdir.

Bu açıdan anormal göbek kordonu değerlendirmesi yapılmadan önce amniyon sıvısının normal olduğundan emin olmak gerekmektedir (48).

Göbek kordon sıvısı ve moleküler içerikler arasındaki farklar, kötü gebelik sonucu gibi bağımsız bir risk faktörüyle sonuçlanabilir. Bir insanın göbek kordon kesit alanı ortalama 14 cm² dir. İnce göbek kordonları, kan akışı karakteristiklerinde farklılıklar gösterebilir ve basınca karşı daha hassastır. Sonuç olarak, göbek kordonu anormalliği değerlendirilmesi, amniyotik sıvı miktarı normal olduğu zaman yapılabilir (33,47).

2.1.6. Göbek kordonu uzunluğu

Baergen ve arkadaşları (49) 2001 yılında yaptıkları çalışmada göbek kordonunun uzunluğunu etkileyen faktörlerin tam bilinmediğini belirtmişlerdir. Fakat hem genetik hem çevresel faktörler göbek kordonu uzunluğunu belirlemede etkilidir. Göbek kordonu gelişimi, plasenta ve vücut uzunluğu aynı kontrol mekanizmasının etkisi altında olabilir. Gerilim teorisi, göbek kordonu uzunluğunun rahme uygulanan çekme kuvveti ve fetal hareketle alakalı olarak arttığını söylenir (50). Benirschke (51) 2004 yılında yaptığı bir araştırmada fetüsün baş-popo uzunluğu ve gebeliğin ilerlemesiyle sürekli göbek kordonunun geliştiği ve termdeki göbek kordonu ortalama uzunluğunun 55 cm uzunluğunda olduğunu vurgulamıştır. Kısa göbek kordonu 40 cm'den az, buna karşın uzun göbek kordonu da 70 cm' den uzun olduğu düşünülmektedir. Aşırı uzun göbek kordonu fetüsün zayıf gelişmesinde yüksek risk faktörü olduğu kabul edilmektedir. Göbek kordonu uzunluğunun kötü fetal sonuçlara neden olan bir faktör olarak gözlemlenmiştir. Anormal göbek kordonu ve sinirsel anormallikler ve IQ arasında güçlü bir bağın olduğunu Baergen ve arkadaşları (49) gözlemlemişlerdi. Anormal derecede kısa göbek kordonu, göbek kordonunda yırtılma, hemoraji, boğulma, güç doğumlar, erken düşük ve ters doğumlara sebebiyet verir. Buna karşın aşırı derecede uzun göbek kordonları ise torsion, göbek kordonunda düğümlere ve tromboza neden olmaktadır. Aynı zamanda bu aşırı uzun göbek kordonları fetal anomaliler, respiratör, distress sendromu,

intrauterin gelişim geriliği, müdahaleli doğum ve doğum esnasında fetüste aksesiye neden olabilir (49). Baergen ve arkadaşları (49) uzun göbek kordonunun dağum sayısı, doğum ağırlığı ve fetüsün cinsiyeti ile aralarında pozitif bir ilişki olduğunu vurgulamışlardır.

2.1.7. Göbek kordonu damar sayısı

Göbek kordonu damar sayısı Wharton jeli miktarı kadar önemlidir. Normalde göbek kordonunun 2 arter ve bir ven damarları Wharton jeli içinde gömülüdür (52). Fakat bu damarlardaki sayısal değişimler anormalliklere yol açabilmektedir. Göbek kordonundaki 2,4, 5 adet veya ikizlerde kaynaşmış olan göbek kordonu damar sayıları fütal anormali ile eşleşmektedir (53-54). Pennati (55), 2001' de yaptığı bir çalışmada umblikal arterler ve venlerin yapı olarak aynı olduğu; intimanın ince bir endotel tabakası kollajen, elastik ve matriksten oluştuğunu belirtmiştir. Koech ve arkadaşları (56) 2008' de yayınladıkları bir çalışmada preeklampitik göbek kordonlarında, arterlerin tunika mediya ve intimasında kalınlaşma ve iç elastik laminada dublikasyon gözlenmiştir. Buna karşın İnan ve arkadaşları (57) 2002 yılında yaptıkları çalışmada, preeklampsi ve kronik hipertansiyonlu gebelerden elde edilen göbek kordonlarında hem arter hem de venlerde duvar kalınlığında artış görüldüğü ve lümenlerinde daralma gözlemlenmiştir. Tekli umblikal arter bütün gebelerde %0,2-1 oranında görülen yaygın bir anomalidir (58). Tekli umblikal arter öncelikle agnezis ikinci derecede ise atrofi veya atreziye neden olmaktadır (59). Tekli umblikal arter daha sık ikizlerde, diyabetik gebeliklerde uzun göbek kordonlar ve küçük plasenta ile ilişkili olup %3-20 oranında güçlü bir oranla ölü doğum ile ilişkilidir (31). Tek umblikal arterin erken teşhisi sonografik çalışmalarla belirlenmektedir (60).

Gouden (52) 2003' te yaptığı bir çalışmada ilginç bir şekilde, fetüsün organ sistemleri tek umblikal arter varlığından yapısal anormali olarak etkilendiğini kaydetmiştir. Bunlar; kalp, merkezi sinir sistemi, sindirim sistemi, genitoüriner sistem, solunum sistemi ve kas-iskelet sistemidir (52).

Persutte ve lenke (59) göbek kordonu ile yaptıkları bir çalışmada 20 ile 36 haftalık gebelerde teşhis edilen tekli umblikal arterin çapının 4 mm' den fazla olduğu, buna karşın aynı gebelik döneminde 2 umblikal artere sahip kordonların arterlerinin çapının 4 mm' den az olduğunu vurgulamışlardır.

2.1.8. Göbek kordonu yapışma yeri

Göbek kordonu doğuma kadar fütal gelişmeyi kolaylaştırıcı bir rol oynar. Hem plasentanın gelişimi göbek kordonuyla yakın ilişkilidir. Göbek kordonu plasentaya yapışmaz

ise f3tal 3l3m gerekleŒir (31). G3b3k kordonunun anatomisi blastositin implantasyonu ve plasentaya yapıŒma yeriyle iliŒkilidir. G3b3k kordonu genellikle plasentanın merkezinde (sentrik) veya merkeze yakın (eksentrik) noktada yapıŒma g3sterir. Bununla beraber blastosist embriyonik kutup ile plasentaya yapıŒmaz ise beden sapı kenarda olabilir veyahut d3z koryonun kenarına yakın bağlanır. Veya g3b3k kordonunu zarlarla plasentaya bağlar (velament3z). G3b3k kordonu plasentaya yapıŒma yeri t3m vakaların % 90' nından fazlasında sentrik veya eksentrik yerleŒimlidir. % 10' nunda ise velament3z veya marjinal olarak yerleŒim g3sterir (61). Sentrik veya eksentrik giriŒli g3b3k kordonları normal olarak kabul edilir ve tıbbı y3nden bir 3nemi yoktur. Marjinal yapıŒmada ise damarlarda yırtılma, erken doğum, IUGR, d3Œ3k veya fetal 3l3m ile sonuçlanabilir. Velament3z yapıŒma sıklığı genellikle çoklu doğumlar, gestasyonel diyabet, yaŒın ilerlemesi ve annenin sigara içmesi gibi risk fakt3rlerini artırır (58).

Pathak ve arkadaŒları (61) 2010 yılında yaptıkları bir alıŒmaya g3re g3b3k kordonun plasentaya yapıŒmasını 4 alt baŒlık altında toplamıŒlardır.

Œ3yle ki:

Sentrik yapıŒma, g3b3k kordonunun koryon plağının merkezine yapıŒma durumunu ifade eder.

Eksentrik yapıŒma, g3b3k kordonun koryon plağının kenarı ile merkezi arasındaki 2 cm' lik alana yapıŒma yerini ifade eder.

Marjinal yapıŒma, g3b3k kordonunun koryon plağının kenarına yapma durumunu ifade eder.

Velament3z yapıŒma, g3b3k kordonun zarlarla koryon plağına tutunması durumunu ifade eder.

2.1.9. G3b3k kordonu anatomisi

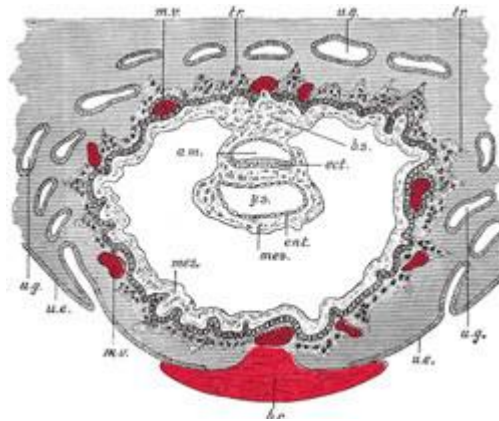
G3b3k kordonu; fet3s ile plasentayı birbirine bağlayan, ortalama olarak 50 – 60 cm boyunda, 1 – 2cm kalınlığında, mezoblastik bir yapıdadır. Umblikal ven oksijenize kanı plasentadan fet3se getirir, umblikal arterler ise fetal kanı plasentaya g3t3r3r. Bu damarları çevreleyen mezodermal h3crelerden oluŒan jel kıvamında, lamellar yapıda, bir bağ dokusu g3zlenmektedir. Umblikal ven, duktus venozus ile fet3ste devamlılık g3sterir. Umblikal arterlerde yer yer kalınlaŒmalar g3zlenir, bu kalınlaŒmıŒ yapıları ilk kez Hobokenii tarafından tariflendiğinden, ‘Hobokenii valvleri’ olarak adlandırılmıŒtır. Umblikal arterlerin yaptıkları bu kıvrımlar Hobokenii tarafından kapakçık olarak belirtilmiŒtir (62).

Anatomik ve fonksiyonel olarak işlevleri bulunmadığından bu yapılar valv olarak kabul görmemiştir (63). Umbilikal arterlerde yer yer görülen genişlemelere de “noduli Hobokenii” ya da “gemmulae” adı verilmiştir. Umbilikal arterlerin vaza vazorum içerirler aynı zamanda mükümler tabakası iyi gelişmiştir fakat lamina elastika internaları bulunmamaktadır. Fetüste hipogastrik arterlerden köken alan umbilikal arterler hipoksi fetüsten plasentaya götürürler. Umbilikal ven orta hatta ilerler, umblikustan portal venin sol dalına, oradan da duktus venozus yardımıyla plasentada oksijenize edilmiş kanı fetüse götürür. Göbek kordonu fetüs ile plasenta arasında uzanan kısmı dışında, ince barsağa kadar uzanana bir intraabdominal parçası vardır. Bu kısım zamanla atrofiye olsa da, seyrek olarak persiste ederek Meckel divertikülünü oluşturur (63).

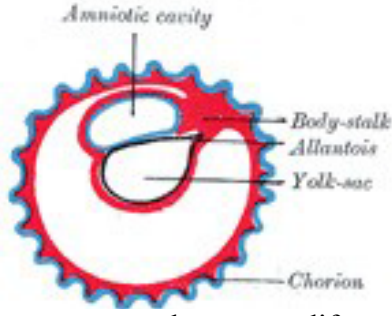
Göbek kordonu spiral şekilde sarmallaşmıştır. Bu durum bir bükülme anında damarlarda kan akımının güvenle akmasını ve damarların tıkanmasını önler. Umbilikal arterler oksijen azlığında genişleyerek yanıt verirler. Doğumdan sonrasında, dış ortamdaki düşük ısı sebebiyle şiddetli bir spazm geçirerek kapanırlar (64).

2.1.10. Göbek kordonu gelişimi

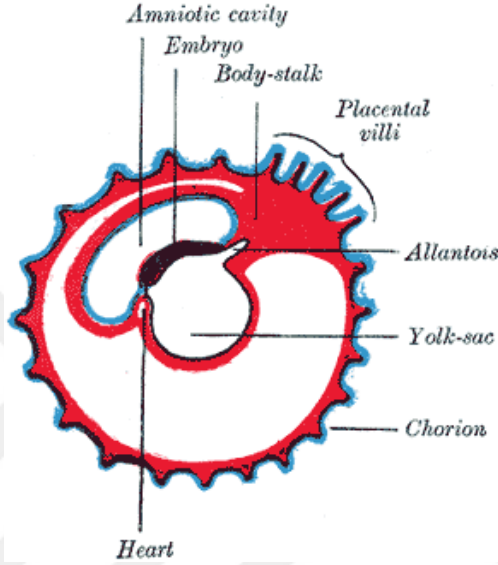
Embriyo, gelişiminin 3. haftasında plasentaya gövde sapı ile bağlanmaktadır (Şekil 1). İntrauterin yaşamın ilk bir kaç haftalık döneminde, embriyo ve ilişkin yapılar; arkada geniş amnion kesesi, hemen önünde embriyo ve onun da önünde yaklaşık olarak 25. günde oluşan yolk kesesi bulunmaktadır (Şekil 2,3).



Şekil 1. Göbek Kordonunun Başlangıcı: Embriyolojik hayatın 21. gününde embriyo gövde sapı ile gelişmekte olan plasentadan ayrılmaya başlamaktadır (65)



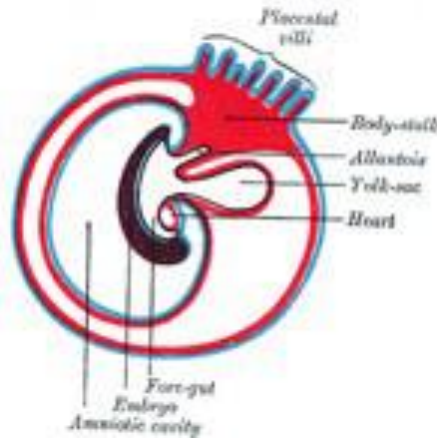
Şekil 2: Umbilikusun erken oluşumu ve gövde sapının diferansiasyonu (67)



Şekil 3: Yolk kesesinin sıkıştırılması ve allantoik gelişimin ileri evresi (67)

4. ve 8. gestasyonel haftaları aralığında, amniyotik sıvı üretimindeki artış, amniyon zarının koryonik alanı dolduruncaya kadar şişmesine sebep olur (66). Koryon zarı, amniyon zarına değmesiyle iki zarı döşeyen ekstraembriyonik mezoderm birleşmeye başlar. Bundan dolayı koryonik boşluk birkaç rudimenter vezikül haricinde yok olur (65-66).

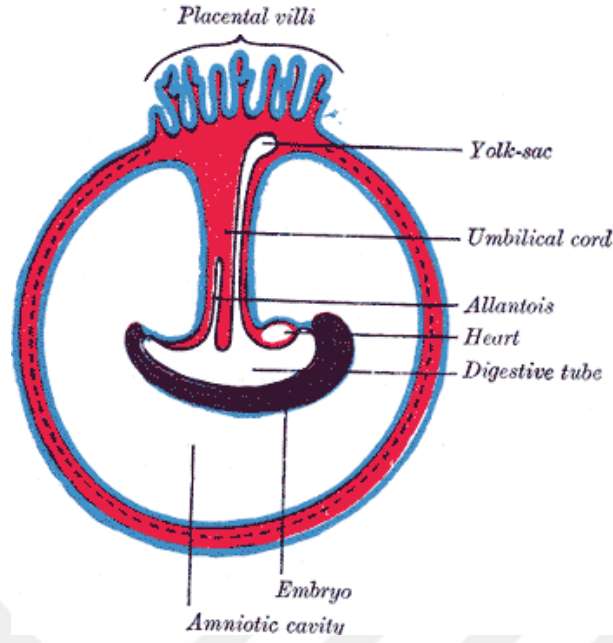
Embriyo büyüyüp kıvrılır ve kıvrıldıkça, amniyon zarı bu gelişime ayak uydurur ve gövde sapı ve yolk kesesi çıkışları dışında bütün embriyoyu sarmaya başlamaktadır. Bu sırada, embriyonun öne doğru kıvrılmasıyla arkadaki amniyon zarı embriyoyu etraftan öne doğru sararak yolk kesesini sıkıştırır (Şekil4).



Şekil 4: Göbek kordonunun sınırlandırılması ve amniyonun genişlemesi (67)

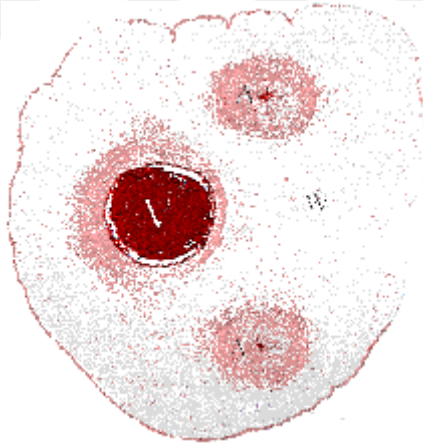
Embriyonun öne doğru kıvrılarak yolk kesesinin sıkıştırılması durumunda yolk kesesi üst ve alt olarak iki kısma ayrılır. Üst bölümün öndeki kese bölümü vitellin arter ve venini oluşturur, arkada kalan sap kısmı ise orta barsağı meydana getirmektedir. Yolk kesesinin alt bölümünde, öndeki vücut sapı kısmı umbilikal arterleri ve umbilikal ven meydana getirirken, daha geride kalan kısmı arka barsak ve allantois kesesini ki bu kese sonradan mesaneyi oluşturacaktır. Fetüsün göbeği, vücut sapından gelişen umbilikal damarlar ile yolk kesesinin orta barsakla ilişkide olan, vitellin kanalının birbirlerine yapışmasıyla meydana gelir (66-67).

5. haftanın sonunda primitif umbilikal halka içerisinde; Primitif boşaltım kanalı olarak bilinen allantoisin bulunduğu gövde sapı, iki adet umbilikal arter ve umbilikal ven, vitellin kanal (yolk kesesi sapı) ve İntraembriyonik ve ekstraembriyonik çölemik boşlukları bağlayan kanalı bulundurur (67) . İlerleyici artış gösteren amnion, vitellin kanalı ve gövde sapını kuşatan bir amniyotik zar tüpünü meydana getirir (şekil 5) (66). Bu oluşuma “ Göbek kordonu” denir. Göbek kordonu boyu attıkça, vitellin kanalı daralma oluşur ve yolk kesesinin gövdesi ise umbilikal kılıf içinde sürekliliğini korur (66). Göbek kordonu, amniyonun devamı olan ektodermal bir katmanla çevrelenir, barındırdığı çeşitli yapılar ise embriyonik jelötinoz dokuyla, Wharton Jeli ile sarılmıştır. Atrofiye uğrayan vitellin damarlar ve sağ umbilikal ven yok olur. Bu kaybolmadan dolayı göbek kordonu, doğumda bir çift umbilikal arter ve 1 (sol) umbilikal ven barındırır (67-68).



Şekil 5: Göbek kordonu gelişimde ileri dönem (67)

Göbek kordonu normal koşullarda iki arter ve bir venden oluşur. Bu olgular gevşek, proteoglikandan zengin bir matriks olan Wharton Jeli içinde yer alırlar (Şekil 6).



Şekil 6: Normal göbek kordonu yatay kesiti. Jelatinimsi, proteoglikandan zengin matriks olan Wharton Jelini (W) gömülü 2 arter (A), bir ven (V) izlenmekte (66).

Metabolik olarak aktif bir doku olup amniyotik kavite ve umbilikal damarlar arasında sıvı alış-verişinde Wharton jeli rol oynar. Wharton Jeli suda çözülmemeyen çeşitli kollajen tiplerinin, açık zincirli suda çözülebilen polisakkaridlerin içinde oluşturdukları fibriller ağdan meydana gelmişlerdir. Bunlar içinde en çok görüleni hyaluronik asittir, bu da büyük miktarlarda su tutulumu sağlamaktadır. Ekstraselüler matriksinin çok az bir kısmı da sülfatlı

glikozaminoglikanlardan oluşmasıyla bu yapıların proteinlere bağlanarak proteoglikanları meydana getirirler. Wharton Jeli umbilikal damarlara bağlanır ve damarları sarmalayarak gebelik ve doğum döneminde, basınçtan korumaktadır (69).

2.2. HELLP sendromu

İntravasküler hemoliz, karaciğer işlevi testlerinde yükseklik ve trombositopeni yıllarca şiddetli preeklampsi/eklampsili kadınlarda adlandırılmıştır (70). Geçtiğimiz son 50 yılda yapılan araştırmalarda araştırmacılar bu anormal bulguların varlığının kötü maternal sonuçlarla bağlantılı olduğunu fark etmişlerdir (71-73). 1982 de Weinstein trombositopenik, anormal periferik kan yayması, anormal karaciğer fonksiyon testi bulguları olan 29 preeklampsi/eklampsili kadını incelediğinde bu laboratuvar bulgularının birlikteğinin farklı bir durum olduğunu öne sürmüşlerdir. Bu durum HELLP sendromu (H: hemoliz; EL: elevated liver enzymes; ve LP: low platelets) olarak adlandırılmıştır (74). HELLP sendromu triadının temel ögesi hemoliz, mikroanjiopatinin varlığı olarak kabul edilir.

HELLP sendromu hemoliz, yükselmiş karaciğer enzimleri ve düşük trombosit sayısı ile karakterizedir ve bu sendrom ilk olarak Weinstein tarafından tanımlanmıştır. Trombosit sayısı 100.000/mm³'ten azdır (75). Trombositopeni (trombosit sayısının 100.000/mm³ ten az olması) en çok rastlanan durumdur (76). Memphis gurubu HELLP sendromu ağır eklampsi veya preeklampsi görülen kadınlarda neredeyse % 20 oranında olduğu gözlenmiştir (77). Gebeliklerin ise %20–25' inde hipertansiyon olmadan da görülebilen bir sendrom olduğundan göz ardı edilmemesi gereken önemli bir klinik tablodur.

Görülebileceği haftalar 27-36. haftadır. % 30' u postpartum 6. güne kadar gelişebilmektedir (78). Komplikasyonları arasında plasental abrupsiyon(% 7), akut pulmoner ödem (%6), renal yetmezlik (%2) ve subkapsüler karaciğer hematomu (%1) var olmaktadır. HELLP Sendromu öyküsü sonraki gebeliklerde preeklampsi, plasentanın erken ayrılması, preterm doğum, IUGK, sezeryan ile doğum ve bu sendromunun tekrardan olma olasılığını yükseltmektedir (77,79-80).

Tanı kriterleri:

Hemoliz

- Anormal periferik kan yayması
- Artmış bilirubin miktarı >1.2mg/dl
- Artmış laktik dehidrogenaz > 600 IU/L

Artmış Karaciğer Enzimleri

- SGOT yükseliş 70 IU/L veya daha fazla
- Laktat dehidrogenaz artışı > 600

Trombositopeni

- Trombosit sayısı < 100.000

Gibi parametrelerdir (76).

2.2.1. HELLP sendromu histopatolojisi

Portal venöz akımında, periportal veya fokal parankimal nekroz ve hipatik sinüzoidlerde fibrin birikimi neticesinde bir azalma meydana gelir (81). HELLP sendromlu postpartum hastalarda Doppler ile kan akımı bakıldığında, hepatic arter direncinde artma görülmüştür (82).

2.2.2. HELLP sendromu risk faktörleri

Gebenin daha önceki gebeliklerinde preeklamsi veya HELLP sendromu hikâyesi olması risk faktörüdür. Aynı zamanda kız kardeşinde ya da ailede birinde HELLP sendromu hikayesi bulunması riski arttırmaktadır (83). Birçok genetik varyantın HELLP sendromu riskini artırdığı raporlanmıştır fakat klinik yönetimde rolü yoktur (84). Preeklampside farklı olarak nulliparite HELLP sendromu için risk faktörü değildir, hastaların yarısından fazlası multipardır (85).

2.3. Preeklampsi

Preeklampsi gebeliğe özel, endotel disfonksiyonu ve vazospazma sekonder azalmış organ perfüzyonuyla görülen bir olaydır. preeklampsinin önemli bir bulgusu olarak proteinürinden bahsedilmektedir (86).

2.3.1. Preeklampsi tanı kriterleri

Yirminci gebelik haftasından sonra daha önce normal kan basıncı ölçüleri olan kadında sistolik kan basıncının 140 mm/Hg ve üzeri veya diastolik kan basıncının 90 mm/Hg ve üzerinde ölçülmesidir. Preeklampside hipertansiyon 24 saatlik idrarda 300 mg ve üzerinde protein atılımı, olguların erken ve kesin tanısıdır. Working Grup'a göre diastolik kan basıncı sesin kaybolduğu defter olarak adlandırılmıştır. Kan basıncı hastanın 10 dakika veya daha fazla dinlenmesini takiben oturur vaziyette alınması gerekmektedir. Aynı zamanda hastanın

kan basıncı ölçümünden 30 dakika öncesine kadar, kahve ya da sigara içmemiş olması gerekmektedir (88).

Glomerüler hasarının belirtisi proteinürüdür. Proteinüri ölçümü dipstik ya da sülfosalisilik asit ile yapılmaktadır. 24 saatlik idrarda 300 mg ve üstü protein saptanması, en az 6 saatlik ara ile alınan en az 2 idrar örneğinde 1+’ den fazla proteinüri olması patolojik proteinüri teşhisi için yeterli miktardır (87).

2.3.2. Preeklampsi patofizyolojisi

Preeklampsi-eklampsi patofizyolojisinin yapı taşı vazospazmdır. Bu görüş Valhard tarafından ilk olarak öne sürülmüş olup, Hinselmann, Landesman ve ark. bunu destekleyen araştırmalar yapmışlardır (86).

Günümüzde damar vazospazmın ve endotel hasarının preeklampsi patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığı düşünülür. Vazospazm ile kan akımına karşı bir direnç ve arter basıncında ise artış olmaktadır. Damar endotel hasarı ve vazospazm oluşumunda artmış presör yanıt, prostoglandinler, immünolojik faktörler, endotelin, vasküler büyüme faktörü, NO, genetik predispozisyon, inflamatuvar faktörler ve sonuçta endotelial hücre aktivasyonu ile arasında bir bağ olduğu gösterilmiştir (87).

Gelişimi çok yönlü olan preeklampsinin patofizyolojik olup maternal spiral arterlerin endovasküler sitotroblastlar tarafından eksik invazyonu dolayısıyla geliştiği görülmektedir. Bu olay sonrasında spiral arterler, düşük kapasiteli yüksek dirençli damarlardan yüksek kapasiteli düşük dirençli uteroplasental damarlara tam anlamıyla geçiş yapamazlar. Trofoblastik hücreler tarafından invazyona uğrayan normalde spiral arterler, vazokonstruktor özelliklerini kaybederler fakat preeklampside yetersiz invazyon sebebiyle vasokonstruksiyon süre gelir ve lokal plasental hipoksiyle sonlanır.

Preeklampsi için çok sayıda fizyopatolojik anormallikler bildirilmektedir. Fizyopatolojik anormallikler; plasental iskemi, generalize vazospazm, insülin rezistansı, koagülasyon sisteminin aktivasyonu ile birlikte olan anormal hemostaz, vasküler endotelial disfonksiyon, yetersiz trofoblastik invazyon, anormal nitrik oksit ve lipid metabolizması, lökosit aktivasyonu, sitokinlerde değişikliklerdir (89).

Günümüzde onay görmüş pek çok teoriye karşın preeklampsinin fizyopatolojisi tam anlamıyla açıklanamamıştır. Sağlıklı gebelik için şart olan plasental fonksiyon, yeterli trofoblastik invazyonla ilişkilidir. Preeklampside en fazla yetersiz trofoblastik invazyonu üzerinde durulmaktadır (90). Normal plasentasyonda ekstrasvillöz trofoblastlar maternal spiral

arterlerin elastik lamina ve orta düz kas tabakalarını işgal ederler ve bu olay gebeliğin 20. Haftası itibariyle sonlanır (90-91).

Buda uterin spiral arter çaplarının artmasına ve vazokonstriktif yeteneklerinin düşmesine, yüksek akımlı düşük rezistanslı damarlara dönüşmelerini sağlar (92). Plasental yatağın perfüzyonunu arttırmak amacıyla bu morfolojik değişiklikler gerçekleşir (79).

Hipertansiyona ilave olarak hemokonsantrasyon önemli bir vasküler farklılıktır, zira eklampsi ve preeklampsi sendromuna sahip kadınlar gebeliğin normal hipervolemisini ilerletemeyebilirler (93). Plasental yatağın spiral arterlerinin endotel tabakasındaki bu değişimin olmaması immunolojik faktörleri hareket ettirebilir (94).Bozulmuş endotel tabakası anjiotensin II, endotelinler, tromboksan A2, gibi vazokonstriktör ajanlara karşı daha duyarlı hal oluştururken, prostasiklin, nitrik oksit gibi vazodilatatör ajanlara ise duyarsız kalmaktadır (79,95-96).

Vasospazmın da damarlarda hasar meydana getirdiği görünmektedir. Bu değişiklikler endotelyal hücre hasarı değişikliklerine yol açarlar. İntraepitelyal hücre sızıntıları, plateletler ve fibrinojeni de içeren kan elemanları subendotelyalde depo edilir. Bu vasküler değişiklikler etrafındaki dokuların lokal hipoksisiyle birlikte ilkin hemorajiye, nekroza ve şiddetli preeklampside gözlenen end-organ değişikliklerine sebep olur (79).

2.3.3. Preeklampsi risk faktörleri

Daha önceki gebeliğinde preeklampsi ve ya eklampsi öyküsü, bağ dokusu hastalıkları, nulliparite, ailesinde preeklampsi-eklampsi öyküsü, çoğul gebelik, kronik hipertansiyon, kronik renal hastalık, 20 yaşından genç ve 40 yaşından büyük olmak, Diabetes mellitus, antifosfolipid sendromu, siyah ırk, kalıtım, molar gebelik, gestasyonel trofoblastik hastalık, beslenme yetersizliği, Non-immun hidrops fetalis gibi durumlar preeklampsi risk faktörleri içinde yer almaktadır (97-98).

2.4. Gestasyonel diyabet

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) ilk defa gebelikte ortaya çıkan veya gebelik sırasında tanısı konulan glukoz tolerans bozukluğudur (1). Gerçek görülme sıklığı tam olarak bilinmemektedir; çünkü çalışmaların yapıldığı topluma ve tanı kriterlerine göre literatürdeki veriler farklılıklar göstermektedir (1). Amerikan Diyabet Derneği gebe kadınların % 4'ünde yani yaklaşık olarak yılda 135.000 kadında gestasyonel diyabet tespit edildiği

bildirilmektedir. Ancak bu oran farklı toplumlarda %1 ile %14 arasında değişen farklılıklar göstermektedir.

Yapılan bir çalışmada siyah ırkta %1,5, Asyalılarda %3,5–7,3, Kafkas ırkında %0,4, ve Amerikalılarda %16 olarak belirlenmiştir (2). Anne yaşı da GDM'nin görülme sıklığını etkileyen faktörlerden biridir. Yapılan araştırmalarda 25 yaş altı kadınlarda görülme sıklığı %0,4–0,8 iken 25 yaş üstü grupta bu oran % 4,3–5,5 olarak bulunmuştur (99). Günümüzde yapılan çalışmalarda GDM sıklığı arttığı görülmektedir. Bunun sebebi obezite sıklığının artması olabileceği gibi, tanı ve testlerdeki eşik değerlerindeki düşme de olabilir. Bu gruptaki hastaların doğum sonrasında %2- 14'nde Tip 2 diyabet, %3-35'inde ise bozulmuş glukoz toleransı veya açlık glukozu görülmüştür (100).

Bazı yayınlarda ise bu hasta grubunda 5 yıl içerisinde %10-50 oranında tip 2 diyabet geliştiği gözlenmiştir (101). Gebelik esnasında, kortizol seviyesinde artış ve büyüme hormonu, insan plasental laktojen hormonunun (HPL) varlığı, plasentadan inslinaz salınımı, östrojen artışı ve progesteron seviyeleri sebebiyle insülin direnci görülme olasılığı artar. Gebenin egzersiz yetersizliği, artmış adipoz depoları ve artan kilo alımının da glukoz intoleransına katkısı sağlar.

Gestasyonel diyabet gebelik sırasında başlayan ya da ilk olarak gebelik sırasında tanı konulan glukoz tolerans bozukluğuna denir (102-103). Grlme sıklığı toplumlara göre değişiklik göstermekle beraber, günümüzde sıklığı giderek artış göstermektedir. Bunun en temel sebebi dünya çapında artan obezite sıklığı ve tanı testlerindeki eşik değerlerin düşmesidir (104). Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) gebe kadınlara yaklaşık olarak %4'nde yani yılda 135.000 kadında GDM rahatsızlığının görüldüğünü belirtmektedir (105). Gestasyonel diyabet sıklığı ırklara göre değişiklik göstermekle birlikte, yaşla birlikte artış göstermektedir. Yirmi beş yaş altı gebelerde GDM sıklığı, 25 yaş üstü gebelere göre 8-10 kat daha azdır (99). Normal gebelikte hiperinsülinemi, açlık hipoglisemisi, insülin rezistansı ve postprandial hiperglisemi varlığı görülmektedir (3). Bu durum fetüs için gerekli glukoz geçişini sağlar. Gebelik sırasında büyüme hormonu, östrojen, plasental salgılanan kortizol, progesteron, prolaktin ve insan plasenta laktojeninin artışı bu fizyolojik değişikliklerden sorumlu tutulmaktadır. Plasenta hormonlarının gebelik haftası ilerledikçe artış göstererek bu duruma neden olur ve böylece artan insülin ihtiyacına sebep olmaktadır. Artan insülin ihtiyacını karşılamak amacıyla pankreasta hiperplazi ve hipertrofi olmaktadır (3,106). Gebelik esnasındaki bu adaptasyonla pankreas, artan insülin ihtiyacını karşılayamazsa GDM görülür. İnsülin ihtiyacı son trimesterde yaklaşık olarak %40-70 oranında artış göstermektedir. Yapılan

bir çalışmada gebe kadınlarda gebe olmayanlara nazaran son trimesterde periferik kas dokusu içinde glukoz alımının %40 oranında daha az olduğu saptanmıştır (107).İlk olarak 1964 yılında O'Sullivan ve Mahan tarafından oral glukoz tolerans testi kriterleri belirlenerek gestasyonel diyabet tanımlanmıştır (108).Bu testin kriterleri yıllar içinde Carpenter ve Coustan, Amerikan Diyabet cemiyeti(ADA) ve ulusal diyabet cemiyetleri tarafından düzenlenmiştir. 2008 yılında HAPO (Hyperglisemia and Ad-verse Pregnancy Outcome) çalışmasının sonuçları yayınlamışlardır ve 2010 yılında bu çalışmanın sonuçlarına göre yeni kriterler gündeme alınmıştır.

ADA 2010 yılında diyabeti:

- Tip 1 diyabet
- Tip 2 diyabet
- Gestasyonel diyabet
- Diğer spesifik diyabet tipleri olmak üzere 4 başlık altında sıralamışlardır (103).

Gestasyonel diyabetin tanı ve tedavisi maternal ve fetal komplikasyonlara sebep olabildiği için önemlidir. Gestasyonel diyabet olan gebelerde, preeklampsi, gestasyonel hipertansiyon, sezaryen doğum ve buna bağlı olarak diğer komplikasyonlar sık görülmektedir. Aynı zamanda bu gebe kadınların yaklaşık yarısında 22-28 yıl içerisinde Tip 2 diyabet geliştiği gözlenmektedir. Buradaki en önemli etkenler obezite ve kişinin etnik kimliğidir. Gestasyonel diyabet olan gebeliklerde neonatal hipoglisemi, fetal makrozomi, omuz distozisi, hiperbilirubinemi, operatif doğum sıklığında artış ve doğum travması sık gözlenmektedir (104).

Gestasyonel diyabet komplikasyonları arasında en fazla üstünde durulan komplikasyon makrozomidir (109). Makrozominin kabul edilen tanımı bebeğin doğum ağırlığının 4000 gramın üstünde olmasıdır (110). Çalışmalarda gestasyonel diyabette makrozominin görülme oranı %16–29 iken, gestasyonel diyabeti olmayanlarda bu oran %10 olarak bildirilmektedir (111).

Makrozominin ortaya çıkarttığı temel sorunlar enstrümental doğum veya sezaryen oranlarını arttırması, brakiyal pleksus zedelenmesi veya klavikula kırığı gibi doğum travmalarına ve neonatal hipoglisemiye neden olmaktadır. Yapılan bir çalışmada GDM'si olan annelerde sezaryen oranını %30 iken, kontrol grubunda %20 oranında kabul edilmiştir. Farklı olarak bu çalışmada GDM'si olan anneler gebelikte tedavi uygulanmış ve bebeklerin doğum ağırlıklarının normal olduğu gözlenmiştir (110).

Gestasyonel diyabeti olan anne bebeklerinde neonatal dönemde hipoglisemi, polisitemi, hiperbilirubinemi ve hipokalsemi oranlarında da artış bildirmiştir. Aynı zamanda bu bebekler uygun şekilde tedavi edildikleri zaman bu metabolik bozukluklar uzun süreli hasara yol açmamaktadır (112).

Literatürde bazı çalışmalarda GDM'nin perinatal mortalitede artışa yol açabileceği bildirmektedir; fakat bu veri kesin kanıtlanmamıştır (113). Hipertansiyon, gestasyonel diyabeti olanlarda bir diğer sık karşılaşılan sorundur. O'Sullivan ve arkadaşları (113) yaptıkları bir çalışmada GDM'si olan hastalarda preeklampsi sıklığı %20 iken, kontrol grubunda %11 olarak kaydetmişlerdir. Nachum ve arkadaşları ise (114) yaptıkları çalışmada tedavi almamış GDM'li hastalarda preeklampsi görülme oranı %9 bulunmuşlardır. Bu oran tedavi uygulanan GDM ya da Tip 1 ve Tip 2 diyabet hastalarıyla aynıdır.

2.4.1. Gestasyonel diyabet risk faktörleri

Gestasyonel diyabet için pek çok risk faktörü mevcuttur. Bunların en belirleyici olanları: 25 yaş üstü, birinci derece yakınlarında GDM ya da Tip 2 diyabet, daha önceki gebeliklerde GDM öyküsü, beden kitle indeksi >25 ya da >27, Gestasyonel diyabetin sık görüldüğü etnik köken, hipertansiyon varlığı, polikistik over sendromu, önceki makrozomik bebek öyküsü, annenin kendi doğum ağırlığının 2500 gramdan daha düşük olması ve gebelikte polihidroamnioz varlığıdır (115).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Işık mikroskobunda incelemek için doku takibi

Çalışmaya, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındıktan sonra başlanmıştır. Çalışmamızda Dicle Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinden doğum esnasında plasentadan göbek kordonları total olarak alındı. Alınan total göbek kordonlarının plasenta tarafı, orta taraf ve fetüs tarafından olmak üzere 1 cm³ boyutlarında 3 doku parçası alındı. Alınan doku parçaları %10'luk tamponlanmış nötral formalinde fikse edildi. Tespit edilen dokular akarsu altında yıkanarak formalinde solüsyonundan arındırıldı. Daha sonra sırasıyla; %50, %70, %80, %90, %96 ve %100' lük alkollerden geçirilerek dehidrate edildi. Daha sonra ksilolde şeffaflandırılıp parafinden geçirilip temiz parafinde blok haline getirildi.

Her bir parafin bloktan, tam otomatik rotary mikrotom (Leica RM 2265, Germany) yardımıyla 4-6µm kalınlığında kesitler alındı. Kesitler yaklaşık 2 saat etüv içerisinde bekletildi. Elde edilen parafin kesitlerine Hematoksilen-Eozin(H-E), Masson trikrom, Periyodik Asit Schiff (PAS) ve Toluidin blue boyama yöntemleri uygulandı.

3.1.1. Hematoksilen-Eozin (H-E) boyama protokolü

1. Parafin kesitler ksilolde deparafinize edilerek, azalan alkol derecelerinden geçirilip distile suya kadar getirildi.
2. Filtre edilmiş Harri's hematoksilen solüsyonunda yaklaşık olarak 8 dakika kadar bekletildi.
3. Kesitler 5 dakika akarsuda bekletilerek, hematoksilen artıklarından arındırıldı.
4. Differensiyasyonu sağlamak için %1'lik asit-alkol solüsyonuna 1 kez batırılıp çıkarılan dokular tekrar çeşme suyundan geçirilerek yıkanmaları sağlandı.
5. Amonyaklı suda çekirdekler parlak mavi oluncaya kadar bekletildi.
6. On dakika çeşme suyunda yıkandı ve %80'lik etil alkolde 1-2 dakika bekletildi.
7. Zıt boyama için eozin-floksin solüsyonunda 3 dakika bekletildi.
8. Dehidratasyon ve parlatma için yükselen derecelerde etil alkol serilerinden ve ksilolden geçirilerek, entellan ile kapatıldı.

3.1.2. Periyodik Asit Schiff (PAS) boyama protokolü

1. Parafin kesitler ksilolde deparafinize edilerek, azalan alkol derecelerinden geçirilip distile suya kadar getirildi.
2. Periyodik asitte 5 dakika bekletildi.

3. Distile suda çalkalandı.
4. Coleman schiff`de 8 dakika bekletildi.
5. Akarsuda 5 dakika yıkandı.
6. Harris Hematolsilende 3 dakika bekletidi.
7. Çeşme suyunda çalkalandı.
8. %1`lik Asit alkole batırılıp çıkarıldı.
9. Çeşme suyunda yıkandı.
10. Dehidratasyon ve parlatma için yükselen derecelerde etil alkol serilerinden ve ksilolden geçirilerek, entellan ile kapatıldı.

3.1.3. Masson trikrom boyama protokolü

1. Parafin kesitler ksilolde deparafinize edilerek, azalan alkol derecelerinden geçirilip distile suya kadar getirildi.
2. Bouin solüsyonunda 56 C`de etüvde 1 saat bekletildikten sonra çıkarılıp oda sıcaklığına gelmesi beklendi.
3. Çeşme suyunun altında Bouin çikıncaya kadar bekletildi.
4. Weigert solüsyonunda 10 dakika bekletildi.
5. Distile suda çalkalandı.
6. Gomori`de 11 dakika bekletildi.
7. %0,5 asetik asit solüsyonuna batırılıp çıkarıldı.
8. Dehidratasyon ve parlatma için yükselen derecelerde etil alkol serilerinden ksilolden geçirilerek, entellan ile kapatıldı.

3.1.4. Toluidin blue boyama protokolü

1. Parafin kesitler ksilolde deparafinize edilerek, azalan alkol derecelerinden geçirilip distile suya kadar getirildi.
2. Toluidin blue da 10 dakika bekletildi.
3. Seri bir şekilde distile sudan geçirildi.
4. 2 seri absolut alkolden hızlı bir şekilde dehidrate edildi.
5. 5` şer dakika 2 seri ksilolde geçirilerek. Entellan ile kapatıldı.

3.2. Morfometrik ölçümler

Kesit yüzey alanı, umblikal arter lumeni ile ven lumeni, tunika mediya kalınlıkları Zeiss axio imager2 mikroskobunda Zen 2012 Sp2 (blue edition) programıyla ölçüldü. Ayrıca makroskobik olarak her örneğin göbek kordonu total çevre uzunluğu ve total çapı planimetre ile ölçüldü.

Her kesitte arter ve ven lümen ölçümü için maksimum ve minimum çap değerlerinin ortalaması göz önünde bulunduruldu. Tunika mediya tabakası kalınlığı ölçümünde her örnek için ayrı ayrı seçilen 1 arter ve 1 ven ölçümleri yapıldı. Ölçülen bir örneğin mediya tabakasında birbirinden bağımsız 5 bölge ölçüldü ve elde edilen ortalama değer incelenen örneğin tunika mediya tabakası ortalama kalınlığı değerini oluşturdu. Bütün örnekler için ölçülen göbek kordonu total çevre uzunluğu, göbek kordonu total çapı ayrıca hem arter hem ven tunika mediya tabakası kalınlığı ve lümen çap ortalamaları verileri elde edildi.

3.3. İstatistiksel analiz

Bu çalışmada tanımlayıcı istatistik olarak ortalama, standart sapma, standart hata, minimum ve maksimum değerleri verilmiş olup, verilerin normal dağılım varsayımına uygunluğu Kolmogorov-Smirnow, homojenliği ise Levene testleri ile incelendi.

Göbek kordonu total ölçümleri, arter ve ven parametrelerine ait farklı gruplara ait ortalamaların karşılaştırılmasında Tek yönlü varyans analizi (ANOVA) testi kullanılmış olup, istatistiksel anlamlılık söz konusu olduğunda, çoklu karşılaştırmalar da Dunnett ve Tukey HSD çoklu karşılaştırma testleri kullanıldı.

Bütün testlerde % 95 lik güven aralığı uygulanmış, $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

4.1.Histopatolojik bulgular

4.1.1.Kontrol grubu

Işık mikroskobu altında incelenen kontrol grubu göbek kordonu kesitlerinde normal histolojik yapı izlendi. En dışta tek sıralı kübik amniyotik epitel (şekil: 11-12) ve bunun altında Wharton jeli izlendi (şekil: 10-12).

Wharton jeli içersinde 2 arter ve 1 ven normal yapıda izlendi. Umblikal arterlerde, endotel ve subendotelden oluşan intima, içte longitudinal dışta sirküler seyreden düz kas tabakası ve kollajen liflerden oluşan mediya tabakası belirgin bir şekilde seçilirken elastik lifler izlenemedi (şekil: 7).

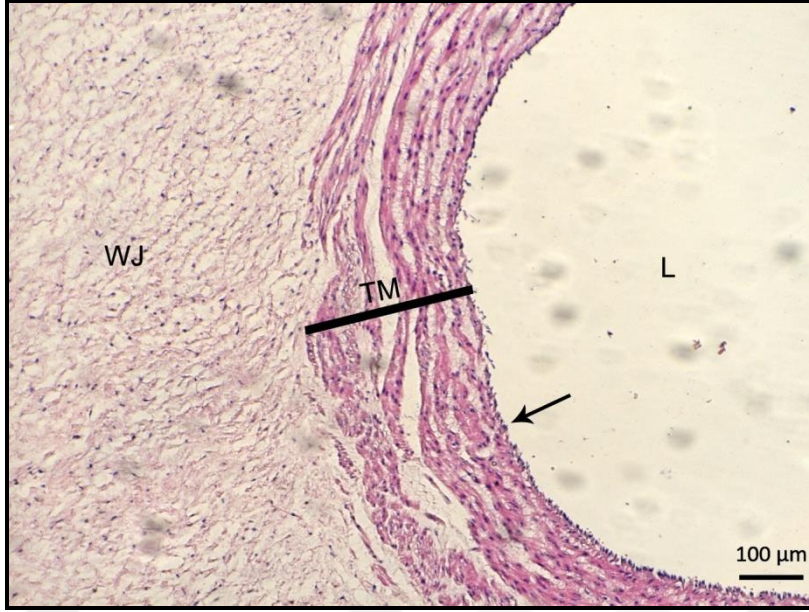
Arterlerle kıyaslandığında daha büyük çapa sahip umblikal vende mediya tabakasını oluşturan düz kas hücrelerinin sirküler seyrettiği ve elastik laminaya sahip olduğu izlendi (şekil: 8-9).

PAS ile boyanan kesitlerde bazal laminalar normal histolojik yapıda izlendi (şekil: 12).

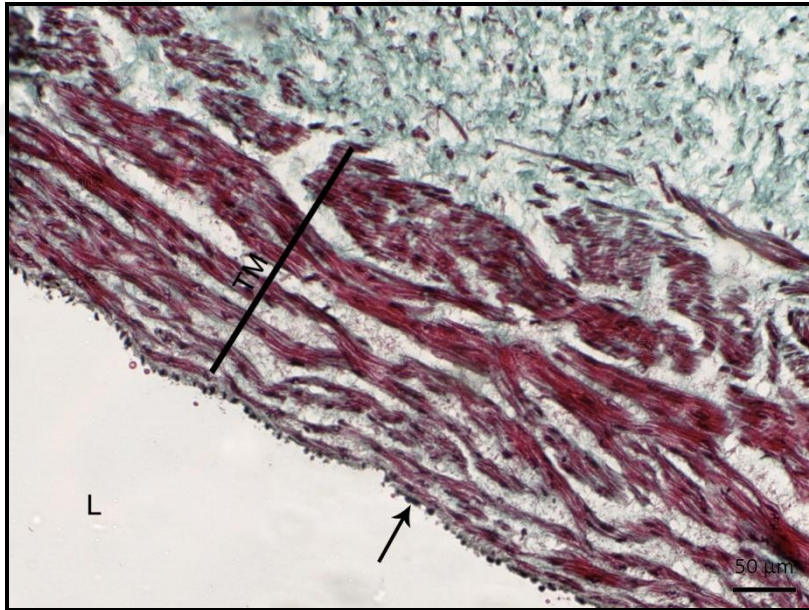
Toluidin mavisi ile Wharton jeli içersinde mast hücresi saptanamadı.



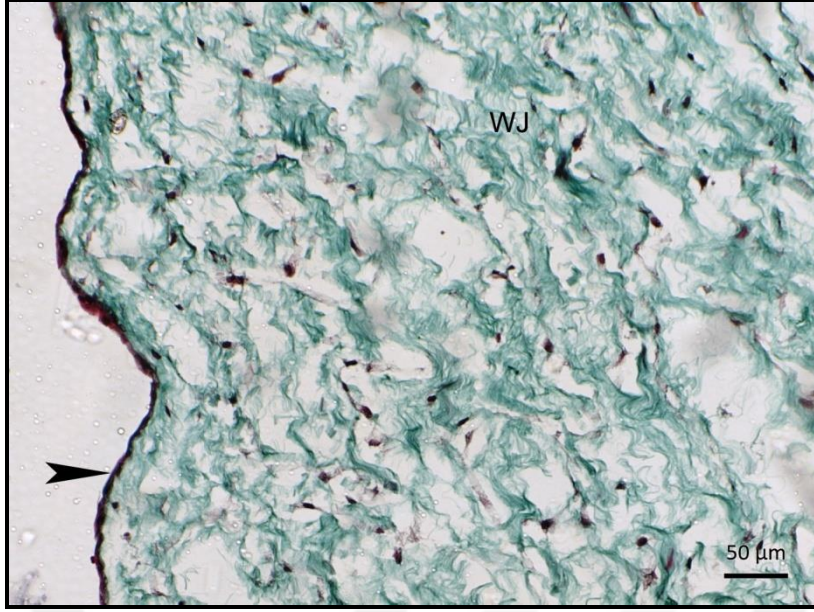
Şekil-7: Normal gebelik umblikal arterin genel görünüşü. L: Lümen, TI: Tunika intima, TM: Tunika mediya, WJ: Wharton jeli (Masson trikrom, Bar:100 µm).



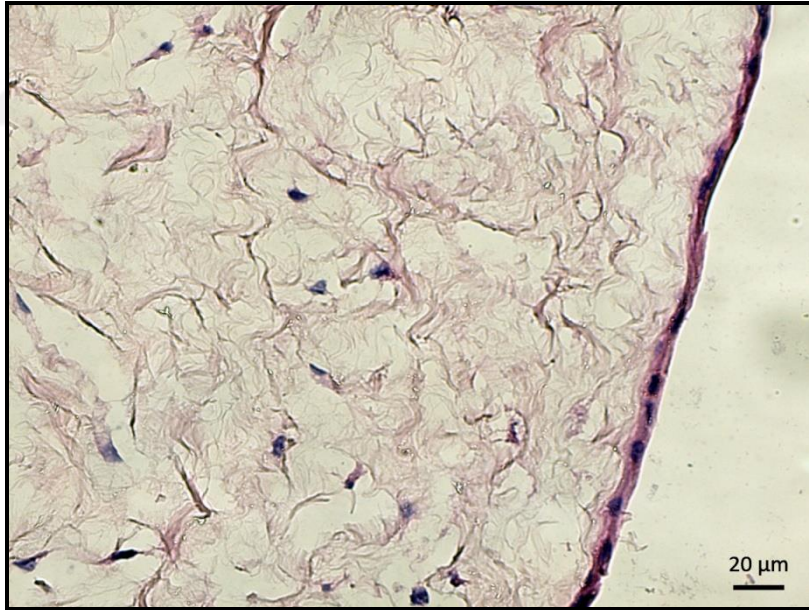
Şekil-8: Normal gebelik umbilikal venin genel görünüşü. L: Lümen, Ok: Endotel, TM: Tunika mediya, WJ: Wharton jeli (H-E, Bar:100 µm).



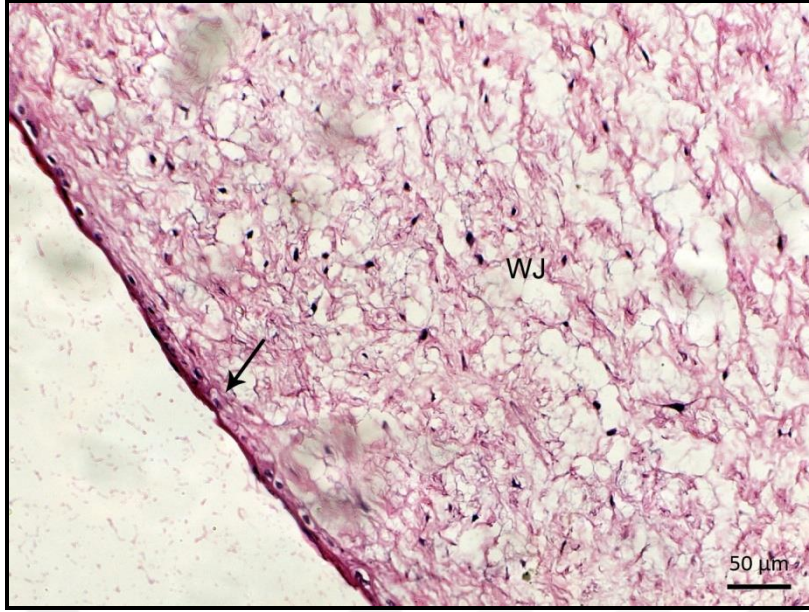
Şekil-9: Normal gebelik umbilikal ven duvarını oluşturan sirküler kas dizilişi. L: Lümen, Ok: Endotel, TM: Tunika mediya, WJ: Wharton jeli (Masson trikrom, Bar:50 µm)



Şekil-10: Normal gebelik göbek kordonunu çevreleyen amnion epiteli ve Wharton jeli.
Ok başı: Amnion epiteli, WJ: wharton jeli (Masson trikrom, Bar:50 µm).



Şekil-11: Normal gebelik göbek kordonunda tek sıralı kübik amnion epiteli görünümü.
(H-E, Bar:20 µm).



Şekil-12: Normal gebelik amniotik epitel bazal laminası ve Wharton jeli. (PAS, Bar: 50 µm).

4.1.2.GDM grubu

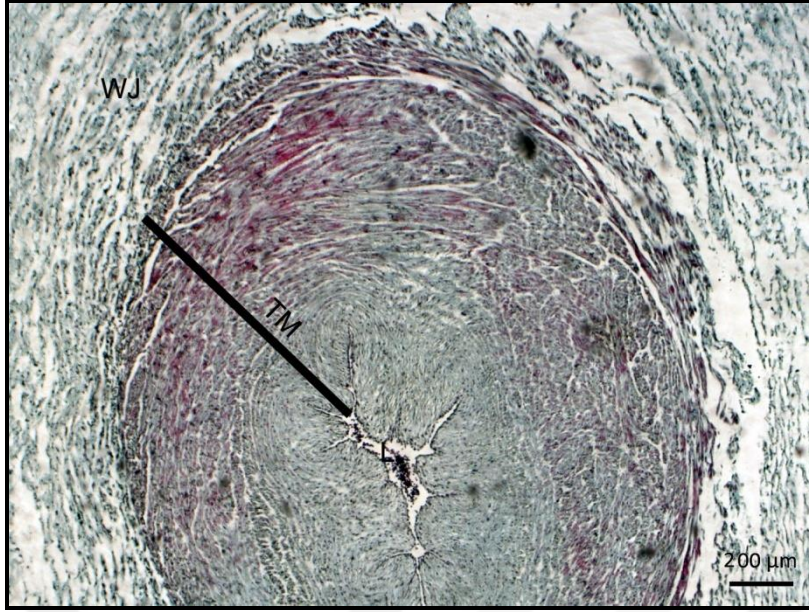
Kontrol grubu ile kıyaslandığında Wharton jeline yer yer boşlukların oluşmasına bağlı olarak göbek kordonu çapında artış gözlemlendi. (şekil: 18).

Umbilikal arter duvarında kollajen artışına bağlı aşırı kalınlaşma ve lümende daralma görüldü (şekil: 13).

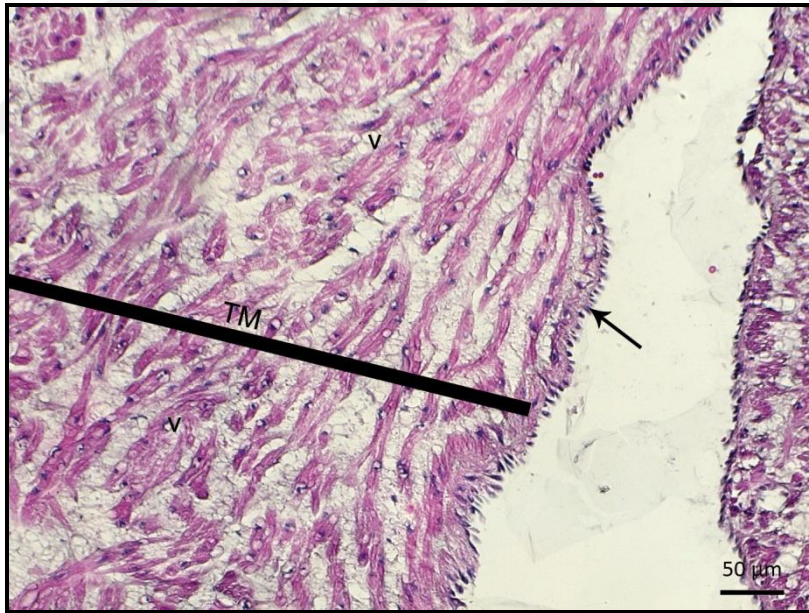
Mediyayı oluşturan düz kas hücrelerinde vakuolizasyon ve kas liflerinde ayrışmalar izlenirken, endotelde bombeleşme ve harabiyet görüldü (şekil: 14).

Normalde sirküler seyreden umbilikal ven mediya tabakası kas hücre diziliminde disorganizasyon izlendi (şekil: 15).

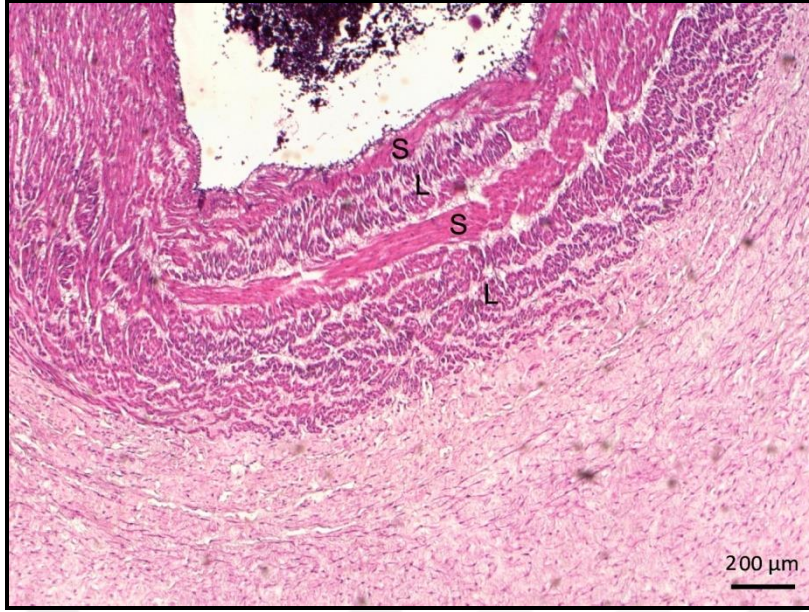
GDM grubu göbek kordonu kesitlerinde diğer bir yapısal değişiklik amniyotik epitelde metaplaziydi (şekil: 18).



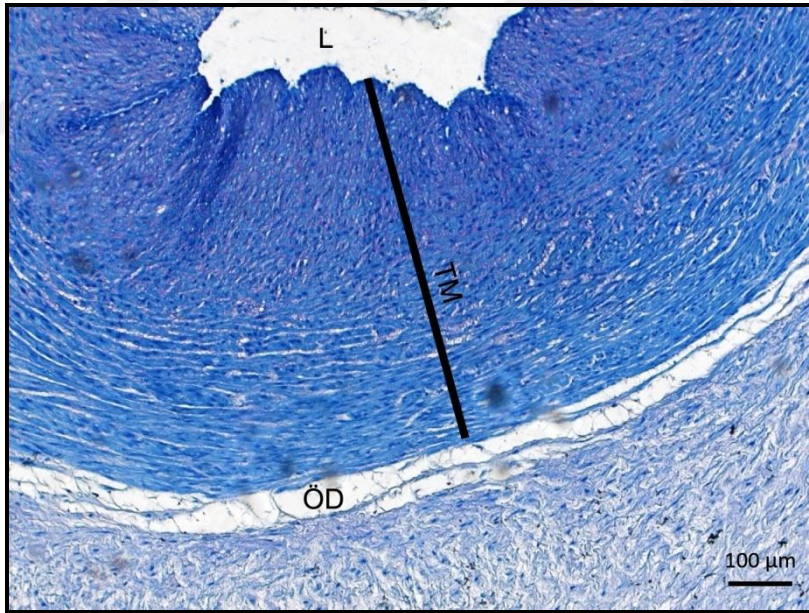
Şekil-13: GDM grubu göbek kordonu umbilikal arter duvarında aşırı kalınlaşma. L: Lümen, TM: Tunika mediya, WJ: Wharton jeli (Masson trikrom, Bar:20 µm).



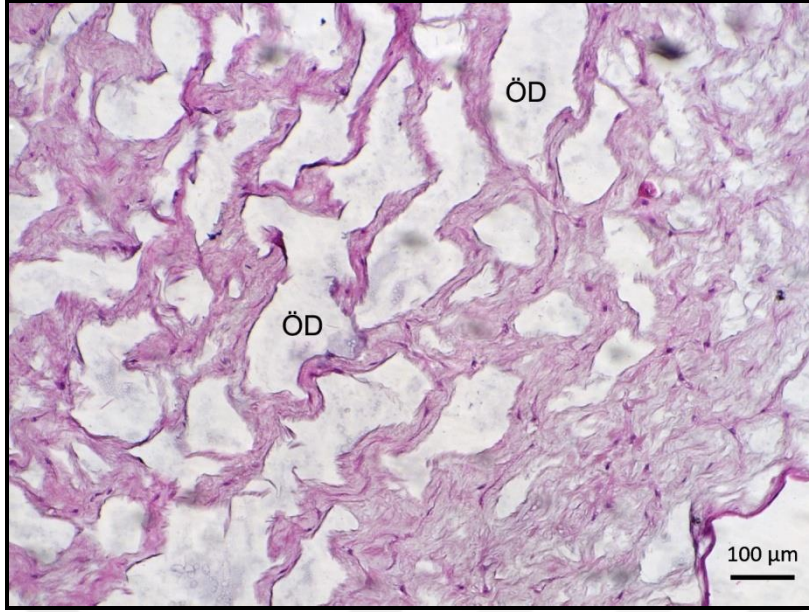
Şekil-14: GDM grubu umbilikal ven kesiti. Endotel hücre çekirdeklerinde prizmatikleşme ve tunika mediya kas hücrelerinde vakuolizasyon ve ayrışma durumu. Ok: Endotel, TM: Tunika mediya, V: vakuolizasyon (H-E, Bar:50 µm).



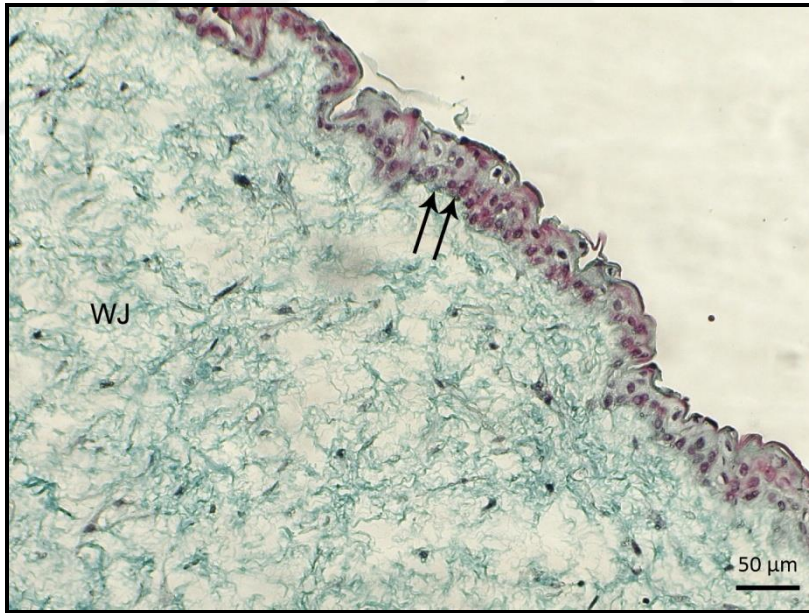
Şekil-15: GDM grubu umbilikal ven duvarında kas dizilişinde disorganizasyon durumu.
L: Longitudinal kas dizilişi, S: Sirküler kas dizilişi (H-E, Bar:200 µm).



Şekil-16: GDM grubu umbilikal arterde perivasküler ödem. ÖD: Perivasküler ödem, L: Lümen, TM: Tunika mediya, (Toluidin blue, Bar:100 µm).



Şekil-17: GDM grubu göbek kordonu Wharton jelinde ödem. ÖD: Ödem (PAS, Bar:100 μ m).

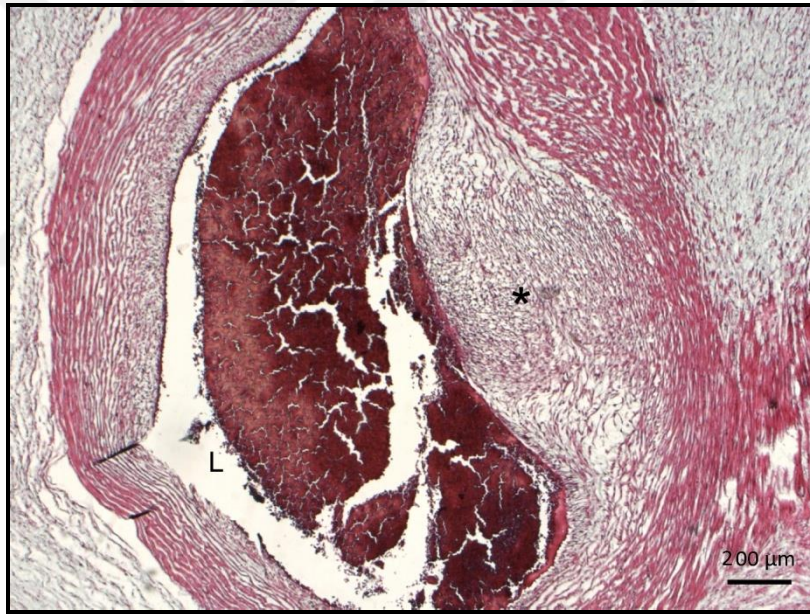


Şekil-18: GDM grubu göbek kordonu amnion epitelinde metaplazi. Çift ok: Metaplazi, WJ: Wharton jeli (Masson trikrom, Bar:50 μ m).

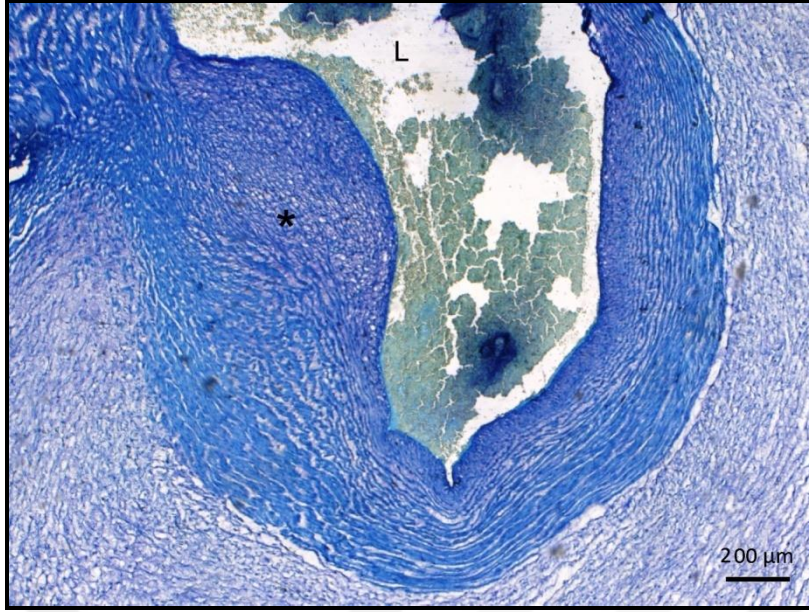
4.1.3.Preeklampsi grubu

Preeklampitik gebelerdeki en belirgin değişiklik, endotel zedelenmesi (şekil: 22-23) ve göbek kordonu arteri mediyal tabakasında kollajen lif artışına bağlı olarak asimetrik kalınlaşma izlendi (şekil: 19-20).

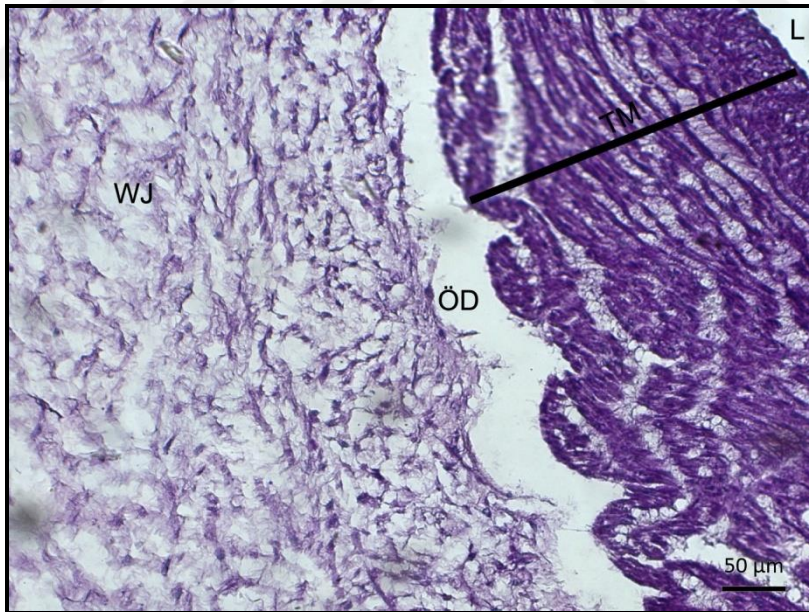
Umblikal arterlerde kas tabakalar arasında ödem, ayrışmalar (şekil: 21) ve kontraksiyona bağlı olarak bazı düz kas hücre çekirdekleri yılankavi görünüm arz ediyordu (şekil: 24). Endotel bazal laminalarında kopma, şişme ve ondülasyon benzeri laminar değişiklikler tüm göbek kordonu damarlarında izledi (şekil: 22-23). Amniyotik bazal laminada epiteldeki metaplaziyle paralel olarak belirgin bir kalınlaşma saptandı (şekil: 25 - 26). Bazı kesitlerde vazokonstrikسیون ve duvardaki ödeme bağlı olarak umblikal ven lümeninde daralma izlendi (şekil: 22).



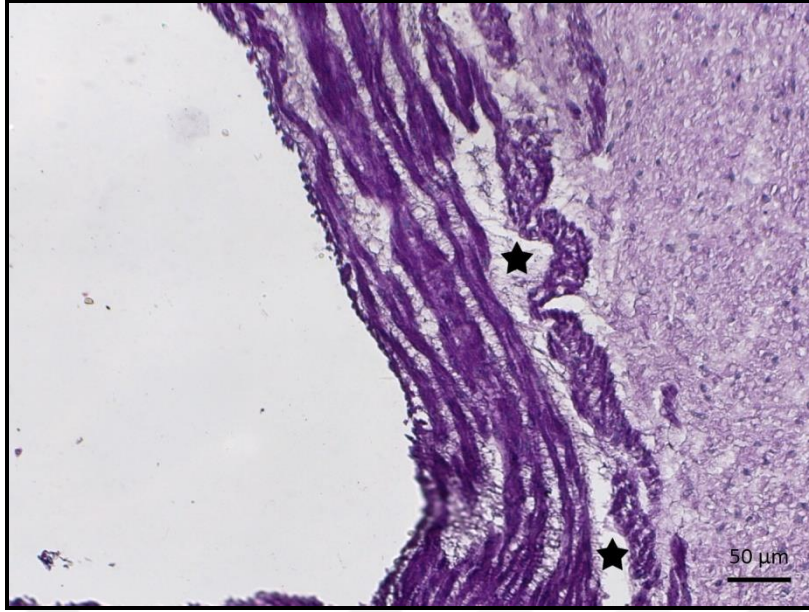
Şekil-19: Preeklampitik olguda umblikal arter duvarında asimetrik kalınlaşma. Asteriks: Asimetrik kalınlaşma (Masson trikrom, Bar:200 µm).



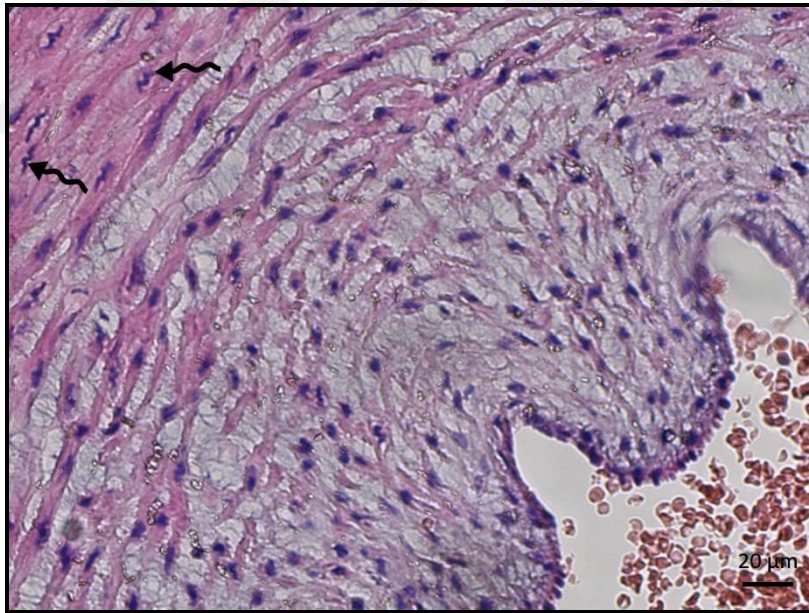
Şekil-20: Preeklamptik olguda umbilikal arter duvarında asimetrik kalınlaşmanın diğer bir kesitteki görünümü. L: Lümen, Asteriks: Asimetrik kalınlaşma (Toluidin mavisi, Bar:200 µm).



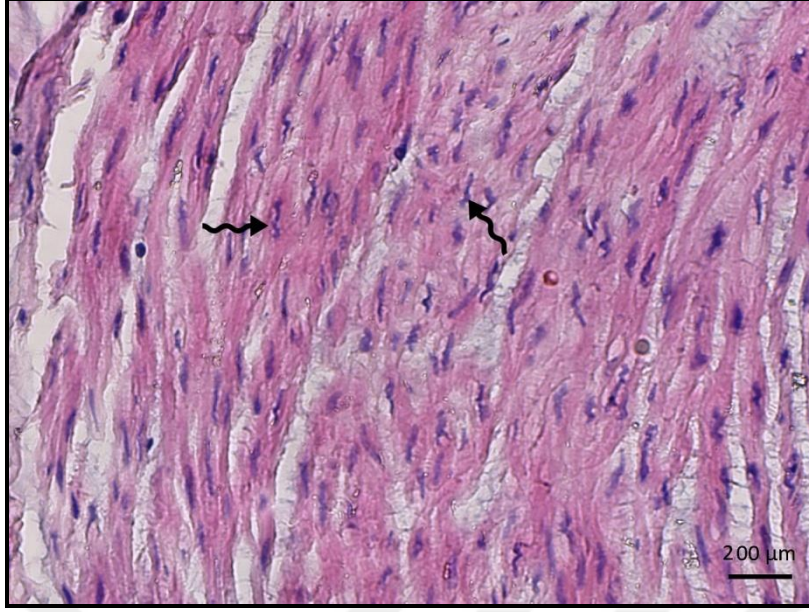
Şekil-21: Preeklamptik olgularda umbilikal arter duvarında kas disorganizasyonu ve perivasküler ödem. TM: Tunika mediya, L: Lümen, ÖD: Perivasküler ödem (PAS, Bar:50 µm).



Şekil-22: Preeklampitik olguda umbilikal ven duvarında incelme ve mediya tabakasında ayrışmalar. Yıldız: Ayrışma noktaları (PAS, Bar:50 µm).



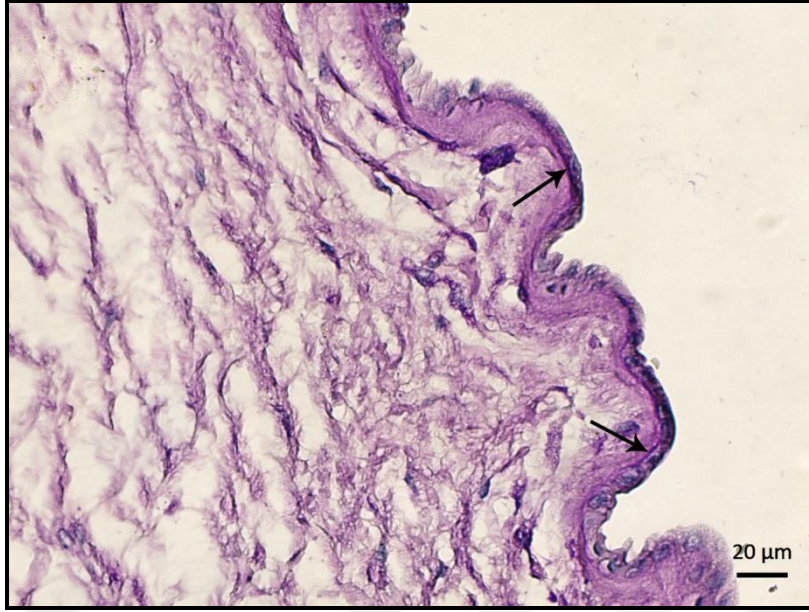
Şekil-23: Preeklampitik olguda umbilikal arterde endotel harabiyeti ve kas hücre çekirdeklerinde yılankavi durum. Kıvrık ok: Kas hücre çekirdeği, (H-E Bar:20 µm).



Şekil-24: Preeklampitik olguda umbilikal arter kas hücre çekirdeklerinde yılankavi görünüm. (H-E, Bar:200 µm).



Şekil-25: Preeklampitik olguda göbek kordonu amniotik epitelde metaplazi. Çift ok: Metaplazi (H-E, Bar:50 µm).

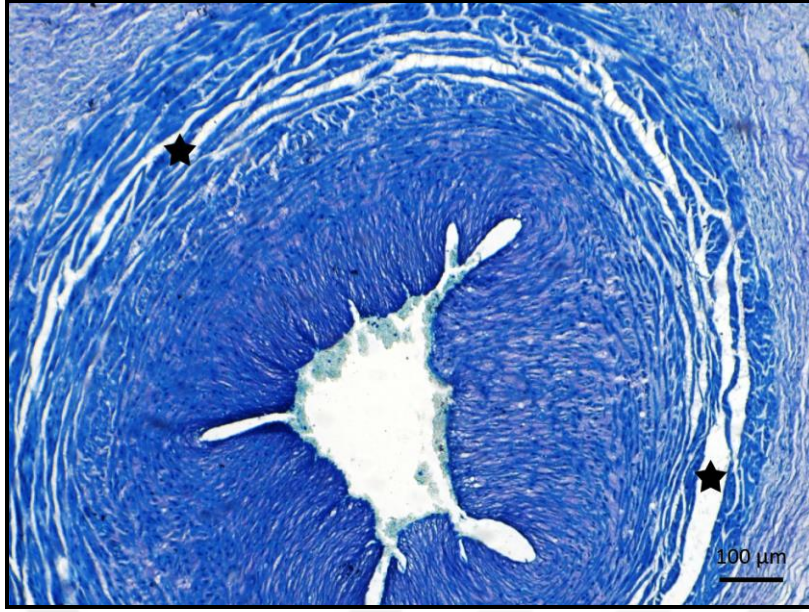


Şekil-26: Preeklamptik olguda bazal laminada kalınlaşma. Kalın ok: Bazal lamina (PAS, Bar:20 μm).

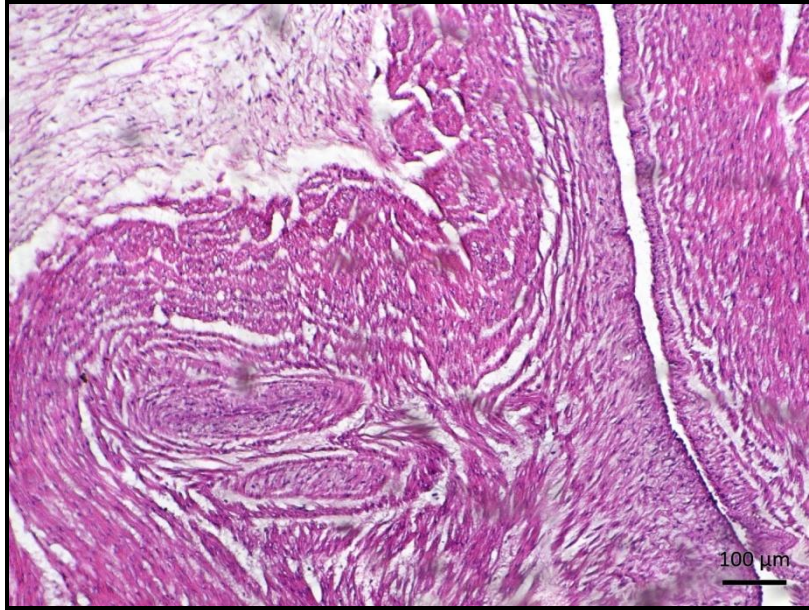
4.1.4.HELLP Grubu

Umbilikal damarların tümünde endotel çekirdekleri prizmatikleşip lümeneye doğru bombeleşirken, tüm olgularda bazal laminada kopma, şişme ve ondülasyon izlendi (şekil: 27-31).

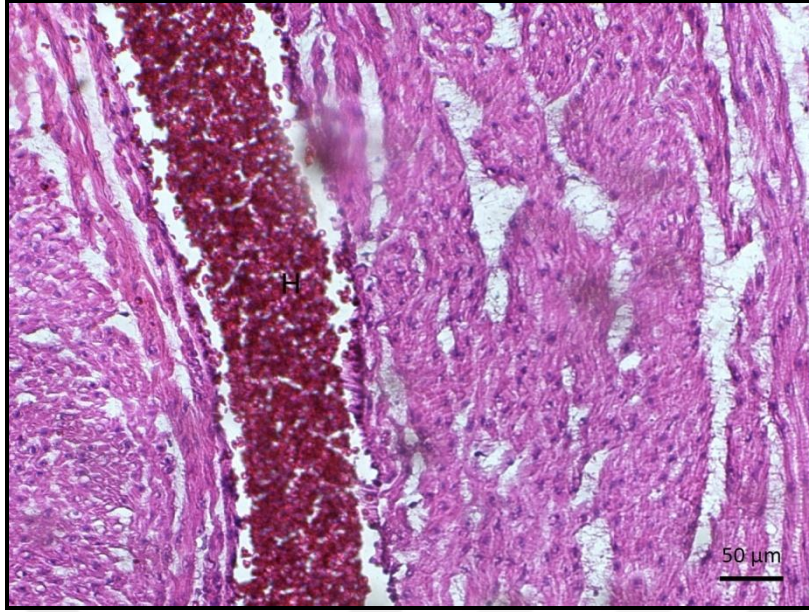
Mediyada kas lifleri arasında diffüz ödem ve kollajen lif artışı nedeniyle umbilikal arter duvarında aşırı kalınlaşma ve lümen daralması çok belirgindi (şekil: 27-32). HELLP'li olgularda diğer bir çarpıcı bulgu ise preeklampsi ve GDM gruplarında rastlanılmayan umbilikal arter duvarında intramüsküler ve perimüsküler hemorajiler izlendi (şekil: 29-30). HELLP'li olguların pek çoğunda Wharton jelinde ayrışmalar, amniyotik epitelde metaplazik değişiklikler ve bazal laminada bariz kalınlaşma saptandı (şekil: 33-34).



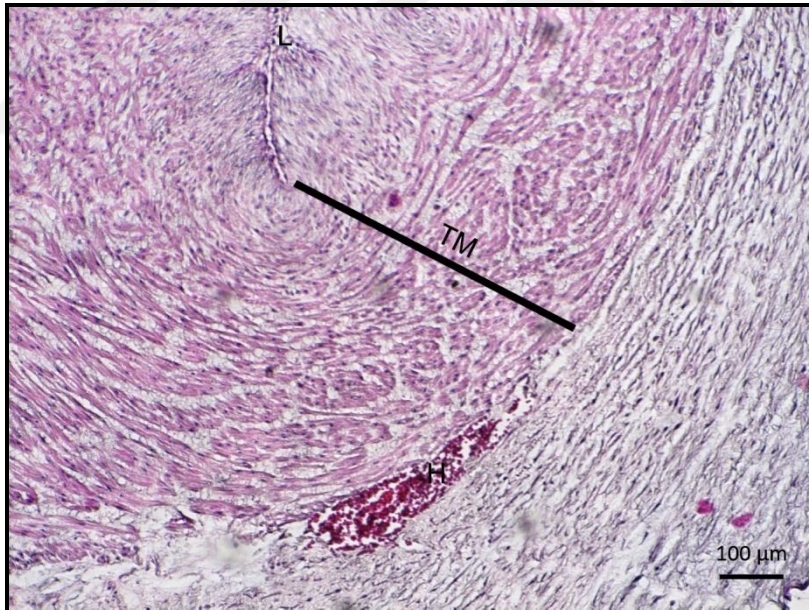
Şekil-27: HELLP'li olguda umbilikal arter duvarında belirgin kalınlaşma ve dış medyada ayrışma. Yıldız: Ayrışma, (Toluidin mavisi, Bar:100 μm).



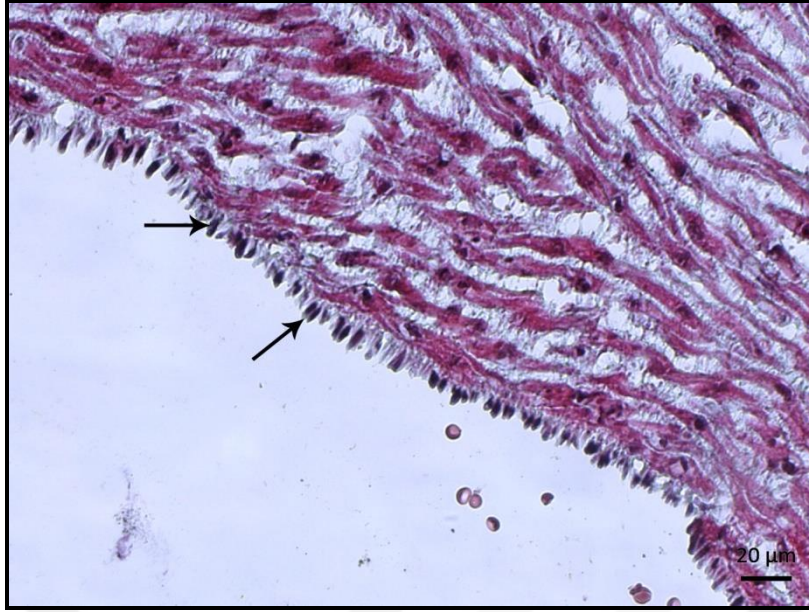
Şekil-28: HELLP'li olguda umbilikal arter mediyasında kas disorganizasyonu. (H-E,Bar:100 μm).



Şekil-29: HELLP'li olguda umbilikal arter intermediyasında hemoraji. H: Hemoraji (H-E, Bar:50 µm).



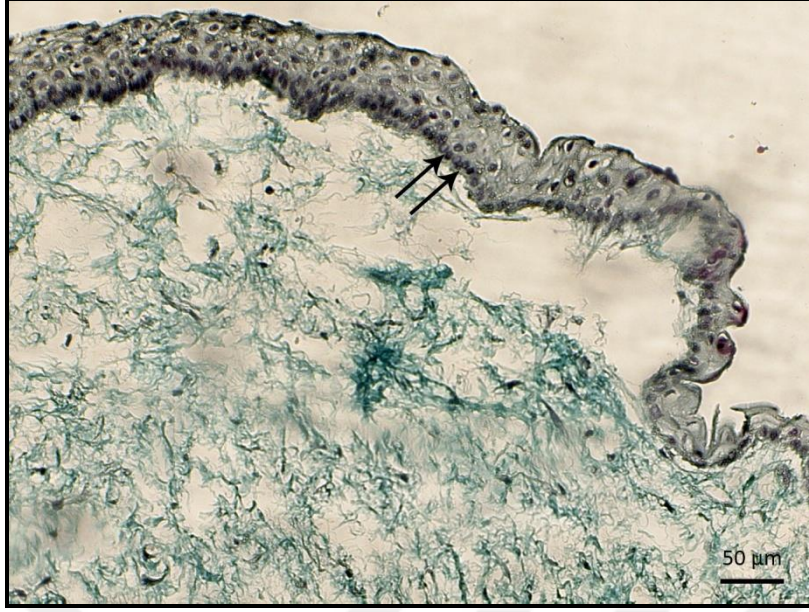
Şekil-30: HELLP'li olguda umbilikal arter duvarında aşırı kalınlaşma ve hemoraji. TM: Tunika mediya, H: Hemoraji, L: Lümen (H-E, Bar:100 µm).



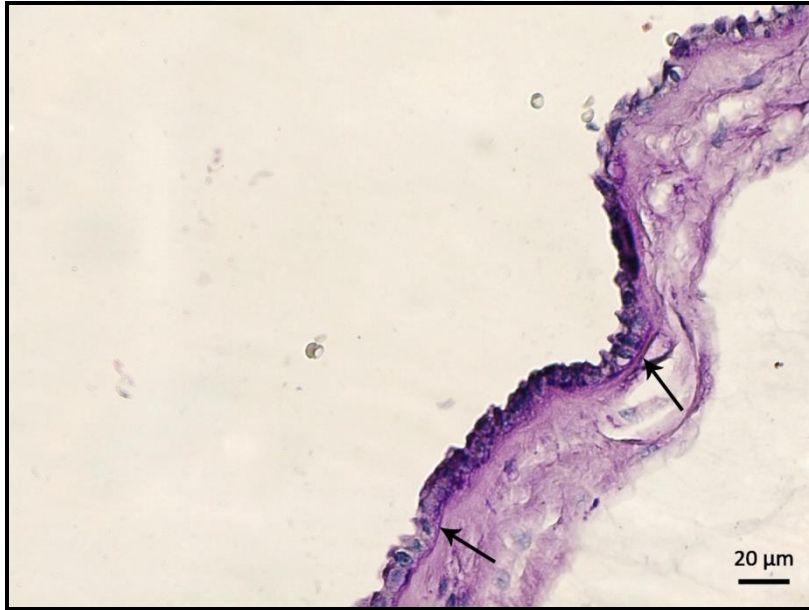
Şekil-31: HELLP'li olguda umbilikal ven endotelinde bombeleşme. Ok: Endotel (Masson trikrom, Bar:20 µm).



Şekil-32: HELLP'li olguda umbilikal arter duvarında ileri derecede kalınlaşma. L: Lümen, Ok: Endotel, TM: Tunika mediya (H-E, Bar:200 µm).



Şekil-33: HELLP'li olguda amniotik epitelde metaplazi.(Masson trikrom, Bar:50 µm).



Şekil-34: HELLP'li olguda amniotik epitel bazal laminasında kalınlaşma. Kalın ok: Bazal lamina (PAS, Bar:20 µm).

4.2. İstatistiksel bulgular

Ölçümler sonucu elde edilen veriler Tablo 1 de. Anlamlılık durumu Tablo 2 de gösterilmiştir. Yapılan ölçümler sonucunda her üç grupta da kontrol grubuna göre arter damar lümen çapında daralma olduğu tespit edildi (Grafik 1). Arteriyal mediya tabakası incelemesinde HELLP, GDM ve Preeklampsi gruplarının hepsinde anlamlı bir kalınlaşma olduğu istatistiksel olarak görüldü (Grafik 2).

Göbek kordonu ven lümen çapı değerlendirmesinde sadece GDM grubunda dilatasyon olduğu ve bu ölçümün anlamlı olduğu sonucuna ulaşıldı (Grafik 3). Ven mediya tabakası kalınlığı ölçümünde GDM grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir kalınlaşmanın olduğu ($p=0.000$) ancak HELLP ve preeklampsi gruplarının kontrol grubuna benzediği sonucu elde edildi (Grafik 4). Göbek kordonu total çevre ölçümünde GDM grubunda kontrole oranla çevre uzunluğunda bir artış olduğu tespit edildi (Grafik 5).

Makroskobik ölçümlerde total çap uzunluğunda GDM grubunda kontrol grubuna kıyasla çap artışı anlamlı bulundu (Grafik 6).

Göbek kordonu kesit alanı ölçümünde GDM grubu kontrol grubuna oranla anlamlı bir artış olduğu sonucuna ulaşıldı (Grafik 7).

Göbek kordonu total çevre uzunluğu ve total çap uzunluğu ölçümlerinde HELLP ve preeklampsi gruplarının kontrole benzer olduğu tespit edildi (Tablo 2).

Tablo 1: Arter ve Lumenler için Gruplara ait Tanımlayıcı İstatistik Tablosu

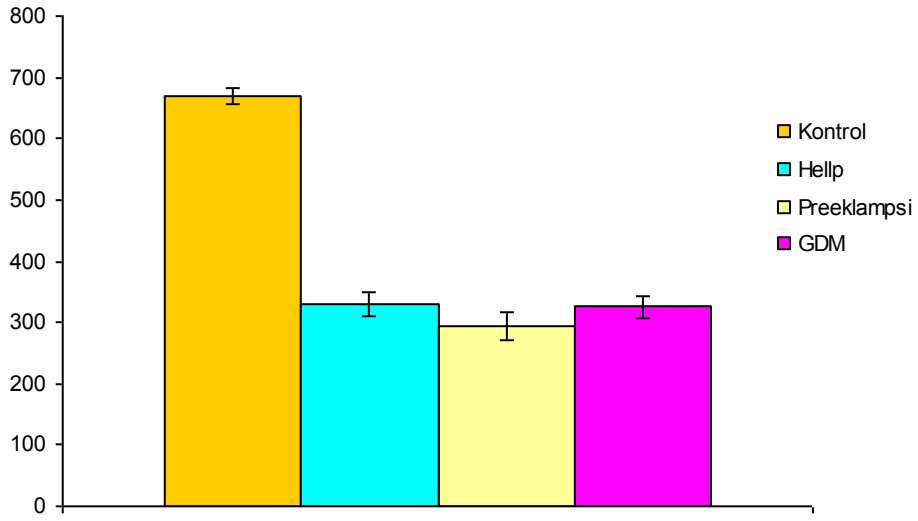
	Gruplar	n	Ortalama	Standart Sapma	Standart hata	Minimum	Maksimum
Arter/Lumen Çap Ort. (μm)	Kontrol	7	668,5429	41,60216	15,72414	604,20	722,60
	HELLP	7	329,8857	64,54449	24,39552	243,20	418,60
	Preeklampsi	7	292,8286	71,41017	26,99051	197,80	380,90
	GDM	7	325,1000	56,82693	21,47856	227,50	393,50
Arter/Mediya kalınlığı ort. (μm)	Kontrol	7	330,4571	35,28290	13,33568	277,90	374,80
	HELLP	7	476,4571	35,19990	13,30431	434,60	518,70
	Preeklampsi	7	472,8857	44,10493	16,67010	412,00	529,40
	GDM	7	734,7286	72,15060	27,27036	627,30	853,50
Ven/Lumen Çap Ort. (μm)	Kontrol	7	1030,0429	118,76648	44,88951	884,00	1239,50
	HELLP	7	995,5714	282,84704	106,90613	630,20	1306,50
	Preeklampsi	7	814,4000	433,45071	163,82897	150,60	1583,00
	GDM	7	1582,6571	247,92722	93,70768	1156,50	1882,00
Ven/Mediya kalınlığı ort. (μm)	Kontrol	7	363,5757	62,32031	23,55486	307,80	482,92
	HELLP	7	359,1114	113,46184	42,88455	208,54	479,70
	Preeklampsi	7	299,7800	76,61616	28,95819	210,12	412,16
	GDM	7	610,8200	77,83889	29,42033	500,62	742,38
Total Çevre Uzunluğu (cm)	Kontrol	7	3,0571	,44293	,16741	2,50	3,90
	HELLP	7	2,6571	,17182	,06494	2,40	2,90
	Preeklampsi	7	2,8000	,48305	,18257	2,30	3,80
	GDM	7	4,0943	,12998	,04913	3,90	4,30
Total Çap Uzunluğu (mm)	Kontrol	7	73,0000	6,02771	2,27826	67,00	85,00
	HELLP	7	67,2857	9,01322	3,40668	57,00	82,00
	Preeklampsi	7	78,2857	11,49948	4,34640	62,00	95,00
	GDM	7	110,2857	3,03942	1,14879	107,00	116,00
Kesit alanı (mm^2)	Kontrol	7	0,4207729	0,07225166	0,0273085	0,35239	0,56716
	HELLP	7	0,3608657	0,09798793	0,0370359	0,25505	0,52783
	Preeklampsi	7	0,4899986	0,14065886	0,0531640	0,30175	0,70846
	GDM	7	0,9266171	0,07458992	0,0281923	0,81671	1,05630

Tablo 2: Gruplararası Çoklu karşılaştırma Tablosu

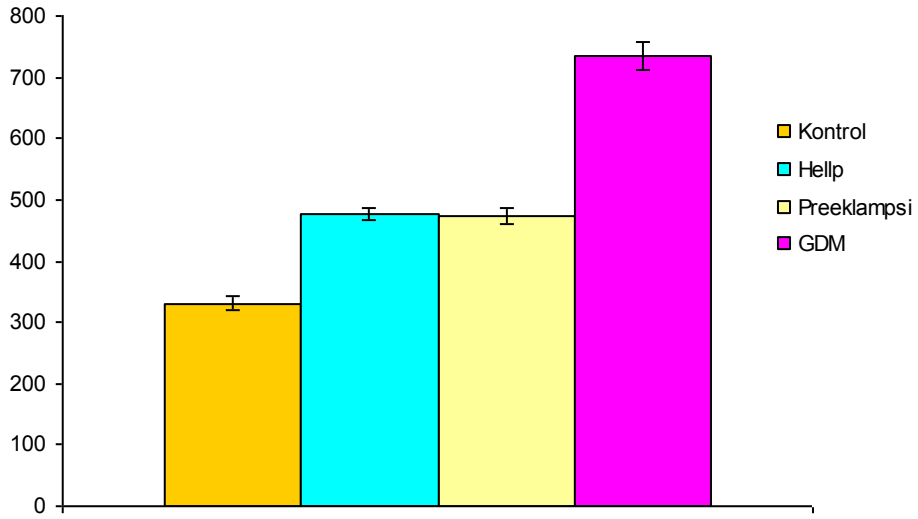
	Gruplararası ikili karşılaştırmalar		P
Arter/Lumen F=61,713 p=0,000	Kontrol	HELLP	0,000
	Kontrol	Preeklampsi	0,000
	Kontrol	GDM	0,000
	HELLP	Preeklampsi	Ns
	HELLP	GDM	Ns
	Preeklampsi	GDM	Ns
Arter/Mediya F=82,416 p=0,000	Kontrol	HELLP	0,000
	Kontrol	Preeklampsi	0,000
	Kontrol	GDM	0,000
	HELLP	Preeklampsi	Ns
	HELLP	GDM	0,000
	Preeklampsi	GDM	0,000
Ven/Lumen F=8,973 p=0,000	Kontrol	HELLP	Ns
	Kontrol	Preeklampsi	Ns
	Kontrol	GDM	0,005
	HELLP	Preeklampsi	Ns
	HELLP	GDM	0,005
	Preeklampsi	GDM	0,000
Ven/Mediya F=18,614 p=0,000	Kontrol	HELLP	Ns
	Kontrol	Preeklampsi	Ns
	Kontrol	GDM	0,000
	HELLP	Preeklampsi	Ns
	HELLP	GDM	0,000
	Preeklampsi	GDM	0,000
Total Çevre F=24,820 p=0,000	Kontrol	HELLP	Ns
	Kontrol	Preeklampsi	Ns
	Kontrol	GDM	0,000
	HELLP	Preeklampsi	Ns
	HELLP	GDM	0,000
	Preeklampsi	GDM	0,000
Total Çap F=40,036 p=0,000	Kontrol	HELLP	Ns
	Kontrol	Preeklampsi	Ns
	Kontrol	GDM	0,000
	HELLP	Preeklampsi	Ns
	HELLP	GDM	0,000
	Preeklampsi	GDM	0,000
Kesit alanı F=45,983 p=0,000	Kontrol	HELLP	Ns
	Kontrol	Preeklampsi	Ns
	Kontrol	GDM	0,000
	HELLP	Preeklampsi	Ns
	HELLP	GDM	0,000
	Preeklampsi	GDM	0,000

ns(non-significant)=p>0,05

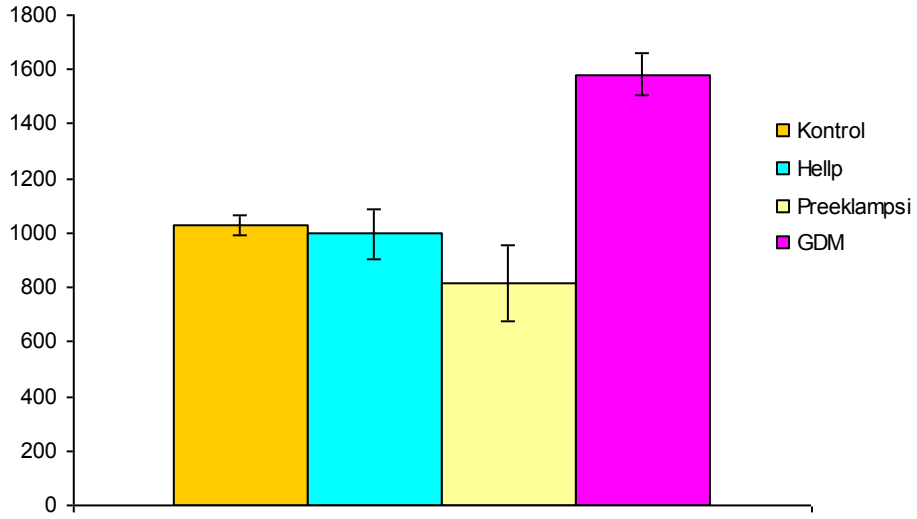
Grafik 1: Umbilikal arter lümeni çap ortalaması.



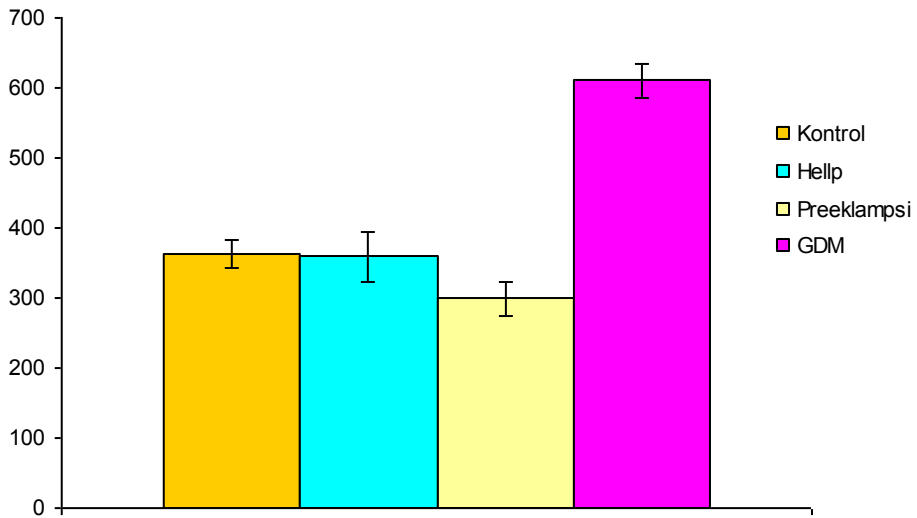
Grafik 2: Umbilikal arter tunika mediya tabakası kalınlığı ortalaması.



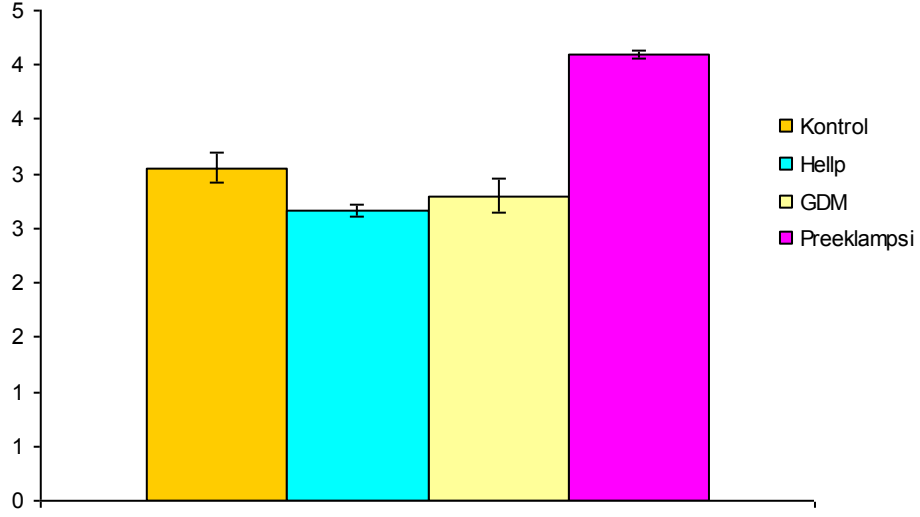
Grafik 3: Umbilikal ven lümen çap ortalaması.



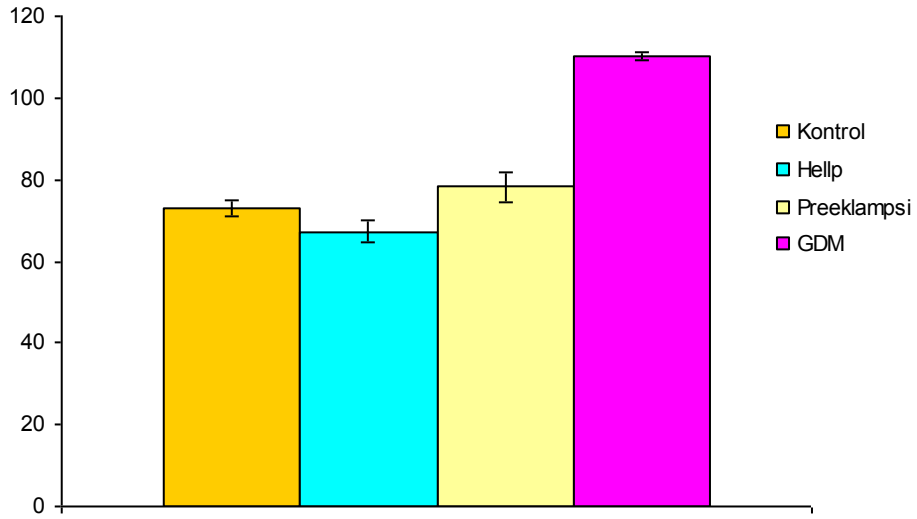
Grafik 4: Umbilikal ven tunika mediya kalınlığı ortalaması.



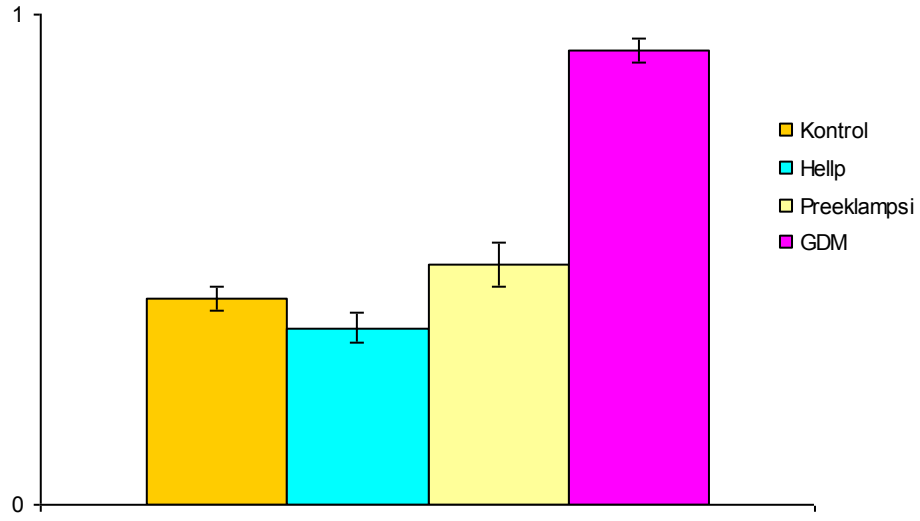
Grafik 5: Gruplara göre göbek kordonu total çevre uzunluğu.



Grafik 6: Gruplara göre göbek kordonu total çap uzunluğu



Grafik 7: Gruplara göre göbek kordonu kesit alanı.



5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, gestasyonel diyabet, preeklampsi ve HELLP sendromlu olguların göbek kordonundaki histopatolojik ve morfometrik değişiklikler gözlemlendi.

Göbek kordonuna ilişkin pek çok morfolojik ve morfometrik çalışmalar yapılmıştır (28, 117). Göbek kordonu gebelik esnasında, anneye fetüs arasında etkileşim ve bağlantı sağlayan bir oluşumdur. İntrauterin gelişim geriliği gösteren fetüslerde küçük plasenta ve ince göbek kordonuna sahiptirler (118-119).

Çalışmamızda kontrol grubuyla kıyasladığımızda, GDM grubunda Wharton jeli daha fazla hacimde olduğunu ve çok sayıda boşluk içerdiğini saptadık. Bu durumu Weissman ve arkadaşlarının (17) bulgularıyla paralellik göstermektedir.

Çalışma gruplarımızın tüm göbek kordonlarında (%100) ve kontrol grubunun (%94)'ünde 2 arter bir ven bulunmasına karşın; kontrol grubunda 1 olgu da, 2 arter 1 ven saptadık (%6). Benzer olguyu Nadkarni (120) %4' olarak tespit etmişlerdir.

Fazla umbilikal damar çok seyrek bir durumdur (121,122). Fazla damar yapısı yayınlarda genellikle ven olarak rapor edildi. Fazla ven atrofiye uğramayan sağ ven yapısıdır. Fazla damar arter yapısında olduğunda ise bu yapı vitellin damarların kalıntısıdır (113,124). Bizim olgumuzda da fazla damar çok daha seyrek görülen arter yapısındaydı.

Thomas ve arkadaşları (125) preeklampitik arterler normal gebeliklere nazaran %15 daha kalın olduğu vurgulamalarına karşın Junek (125) bu oranı %20 olarak kaydetmiştir. Bizim çalışmada bu oran %50 bulundu. Bu kalınlık hem tunika intima hem de tunika mediyanın genişlemesinin bir sonucudur.

Weissman ve Jakobi (17) gestasyonel diyabetli olgularla nondiyabetik olguların göbek kordonuyla karşılaştırılmasında GDM'li olgularda Wharton jeli artışına bağlı olarak göbek kordonunun çap itibarıyla daha kalın olduğunu vurgulamışlardır. Çalışmamızda hem GDM hem de HELLP'li olgularda benzer sonuçları gördük.

Arter intimasındaki kalınlığın nedeni endotele doğru göç eden düz kas hücreleri kollajen artışı ve damar duvarında glikozaminoglikanların birikimidir. Bu bulgular Bertrand ve arkadaşlarının (126) çalışmasıyla uyumludur.

Anne ve plasenta damar sistemi fetüs'ün intrauterin gelişimi üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. PE gebeliğe ilişkin önemli bir patolojik sendrom olup hem fetüsün hem de annenin damar sistemini etkilemektedir (117).

Duvar içi basınç arttığında kan damarları genişler ve damar civarındaki düz kas lifleri kasılır. Damar içi basıncın uzun süre devam etmesi duvarında düz kas liflerinde artış gözlenir.

Basıncın neden olduğu gerilim sonucu umblikal arter duvarında belirgin kalınlaşma ve lümen daralmasıyla sonuçlanır. Umblikal ven, umblikal arterler nazaran daha az düz kas lifi ihtiva etmektedir. Umblikal arterlerin lümeninde bir basınç artışında arter duvarı gerilir, taktik yapılarda bir artış ve sonuç itibarıyla arter duvarında biraz kalınlaşmayla kendini kompanse eder (117). Çalışmamızda umblikal arterlerde benzer bulgulara rastladık. Buna karşın basınç artışında umblikal vende kompanse durum sınırlıdır, bu nedenle ven dilate olma ve duvarı inceler (127).

Preeklampitik hastalarda umblikal arterlerde kalınlaşma, umblikal vende incelenin intrauterin gelişme geriliğini tetiklediğini gözlemlemiştirlerdir. Bertrand ve arkadaşları (126); preeklampside umblikal damarların aktif ve pasif mekanik özelliklerinin değiştiğini göstermişlerdir. Preeklampitik olgularda umblikal venler ve bazı koryonik venlerde kontraksiyon izlenirken, normal gebeliğe ait olgularda bu durum izlenmemiştir (126).

Walsh ise, preeklampsi patogenezinde plasental prostasiklin ve tromboksan (17) yapımı arasındaki dengesizliğin yol oynadığını ileri sürmüş, prostasiklin azlığının vazokontrüksiyon, platelet agregasyonu gibi patolojik mekanizmaları başlattığını ileri sürmüştür (128- 129). Bizim preeklampitik olgularımız içerisinde de, göbek kordonu vasküler yapıları içerisinde ileri derecede endotel hasarı saptanması, genel bir endotelial hasarın varlığını düşündürmektedir. Bu konuda yapıların araştırmalarda tüm araştırmacıların ortak olarak üzerinde durulan konu; endotelial disfonksiyondur. Yine, preeklampitik olgularımızın umblikal arter tunika mediya tabakasında gözlediğimiz yoğun kollajen lif artışı, normal gebeliklerden farklı olarak lümeni daraltarak umblikal kan akımı azlığına sebep olabilir (130).

Çiftçioğlu ve arkadaşları Tunika intimadaki kollajen lif artışının bazal laminar değişikliklerinde beraberinde getirebileceği inancındadırlar. Azalmış umblikal kan akımı fetüste intrauterin gelişime geriliğine yol açabileceğini düşünmektedirler. (7).

Dooley ve arkadaşları yaptıkları bir araştırmada 40 haftalık fetüslerde göbek kordonu çevresinin 26-60 mm arasında olduğu bunun ortalamasının 36 mm olduğunu rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda gestasyonel diyabet grubu ortalama göbek kordonu çevresi kontrol grubuna göre daha fazla bulundu. Bu sonuçlar Weissman ve arkadaşlarının (17) çalışmalarına uyumludur.

Çalışmamızda özellikle gestasyonel diyabet grubu göbek kordonu kesitlerinde Wharton jeli, normal olgulardan elde edilenlerden daha fazla bulundu. Bunun başlıca nedeni GDM' nin Wharton jeli üzerindeki etkisiyle muköz bağ dokusundaki dejenerasyon sonucu

oluşan çok sayıda boşluklardır. Singh ve arkadaşları da, GDM' li annelerden elde ettikleri göbek kordonu Wharton jelindeki boşluklara işaret etmişlerdir (17-131).

Çalışmamızda preeklampsi, gestasyonel diyabet ve HELLP sendromlu olgulardan elde edilen göbek kordonunun hemen hemen tüm kesitlerinde endotel hasarı ve umbilikal arter mediya tabakasında kollajen lif artış izlenmesine karşın HELLP sendromlu olgularda umbilikal arter mediya tabakasında intramusküler hemoraji ilginç bir bulgu olarak değerlendirilmiştir (şekil:29).

Bilindiği üzere normal gebeliklerde göbek kordonunu çevreleyen amniyotik epitel tek sıralı kübik iken, GDM ve preeklampsi olgularda yer yer metaplazi ve bazal lamina değişiklikleri (kopma, şişme, ondülasyon) izlendi. Buna karşın HELLP' li olgularımızın göbek kordonu amniyotik epitelinde saptadığımız ileri düzeyde metaplazi ve bazal lamina kalınlaşmasını literatürlerde (65,132) kaydedilmeyen bir bulgu olarak vurgulamak isteriz.

Çalışma gruplarımızda sadece gestasyonel diyabette, göbek kordonu ortalama kesit alanı normal gebeliklere ait olanlardan daha büyüktü ve bu farklılık önemli bulundu ($p=0.000$). Bu sonuçlarımız Weissman ve arkadaşlarının (17) yaptığı çalışmayla uyumludur.

Dolley ve arkadaşları (133), 40 haftalık normal gebelerden elde edilen göbek kordonları gebelerden elde edilen göbek kordonları ortalama uzunluğu 26-60 mm ve çevre uzunluğu ise 36 mm olarak ölçmüşlerdir. Buna karşın gestasyonel diyabetlilerde ortalama çevre uzunluğunun normal gebeliklerdeki göbek kordonundan daha uzun olduğunu rapor etmelerine rağmen ve istatistiksel olarak ($P>0.05$) anlamlı olmadığını vurgulamışlardır. Çalışmamızda ortalama çevre uzunluğu karşılaştırılmasında gestasyonel diyabette daha uzun olduğunu tespit etmemize karşın preeklampsi ve HELLP grubu göbek kordonlarında normal gebelerden elde edilen göbek kordonu ortalama çevre uzunluğuna yakın bulundu. Bu sonuçlar Dolley ve arkadaşlarının (133) bu konuda yaptıkları çalışmaları teyit etmektedir.

İnan ve arkadaşları (134) dopplerle preeklampsili olgularda umbilikal damarlar da duvar kalınlığının azaldığını vurgulamışlardır. Bu morfolojik damarsal değişikliklerin kan akımının düzensizliğinden mi yoksa kan akımının azalmasından mı kaynaklandığı tespit edememişlerdir. Bizim çalışmamızda preeklampsi göbek kordonlarındaki damar duvar kalınlıkları normale göre oldukça kalın bulundu. Bu sonuçlar İnan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya tezat olmaktadır. Çalışmamızın gestasyonel diyabet ve HELLP olgularında arteriyel duvar kalınlığı normale göre çok daha çarpıcı bulundu.

6.SONUÇ

- 1) Preeklampsi, HELLP ve gestasyonel diyabetin patogenezi üzerinde yoğun çalışmalar yapılmakla birlikte, kesin olarak ortaya konulmuş olan özellik endotelial hücre harabiyetidir.
- 2) HELLP ve preeklampitik olgularımızın göbek kordonu arteri mediyal tabakasında gözlediğimiz yoğun kollajen lif artışı, normal gebeliklerden farklı olarak lümeni daraltarak umbilikal kan akımı üzerinde etkili olabileceği kanaatindeyiz.
- 3) HELLP, gestasyonel diyabet ve preeklampitik olgularımızın bazal laminaları üzerinde, mediyal tabakadaki kollajen lif artışının değişikliklere yol açabileceğini düşünmekteyiz.
- 4) Göbek kordonu kesit alanı özellikle gestasyonel diyabet olgularımızın, normal, HELLP ve preeklampitik olgularıyla kıyaslandığında daha büyük olduğu sonucuna varıldı.
- 5) Göbek kordonunun fetüs gelişimi üzerindeki etkisini ortaya koymak için daha fazla ışık ve elektron mikroskobik çalışmalarına ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKLAR

1. Turok DK, Ratcliffe SD, Baxley AG. Management of gestational diabetes mellitus. *Am Fam Physician* 2003;68:1769–72.
2. Dornhorst A, Paterson CM, Nicholls JS, Wadsworth J, Chiu DC, Elkeles RS, et al. High prevalence of gestational diabetes in women from ethnic minority groups. *Diabet Med* 1992;9:820–825.
3. Pridjian G, Benjamin TD. Update on gestational diabetes. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2010;37:255-67.
4. Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ, Esterlitz JR, Sibai B, Curet LB et al. Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. Calcium for Preeclampsia Prevention Study Group. *Obstet Gynecol.* 2000;95:24-28.
5. Vigil-De-Gracia P. Pregnancy complicated by pre-eclampsiaeclampsia with HELLP syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2001;72:17-23.
6. Martin JN Jr, Blake PG, Lowry SL, Perry KG, Files JC, Morrison JC. Pregnancy complicated by preeclampsia-eclampsia with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count: How rapid is postpartum recovery? *Obstet Gynecol.* 1990;76:737-41.
7. Çiftçiöğlü MA, Kanadalı S, Eşrefoğlu M, Erman Z. Histopathologic changes of umbilical cord in preeclamptic pregnant women. *MJAU* 1996;28:216-219.
8. Netter Temel Histoloji. Güneş Tıp Kitabevleri. 2009.
9. Özdemir, U., Gültürk, S., Aker, A., Güvenal, T., İmir, G. and Erselcan, T. Correlation between birth weight, leptin, zinc and copper levels in maternal and cord blood. *Journal of Physiology and Biochemistry.* 2007;63:121-128.
10. Yampolsky, M., Salafia, C. M., Shlakhter, O., Haas, D., Eucker, B. and Thorp, J. Centrality of the umbilical cord insertion in a human placenta influences the placental efficiency. *Placenta.* 2009;30:1058-1064.
11. Cunningham, F., Leveno, K. J. and Bloom, S. L.e.a.-., 626-9. Williams obstetrics 22nd ed. New York: McGraw-Hill. 2005;626-629.
12. Benirschke K, Kaufmann P. Pathology of human plasenta. 3rd ed. New York: Springer, 1995.
13. Kazım Arısan. Doğum Bilgisi. 2.baskı. 1978;2:59.
14. Bruch JF, Sibony O, Benali K, Challer C, Blot P, Nessmann C. Computerized microscope morphometry of umbilical vessels from pregnancies with intrauterine growth retardation and abnormal umbilical artery Doppler. *Hum Pathol* 1997;28:1139–45.

15. Raio L, Ghezzi F, Di Naro E, Franchi M, Maymon E, Mueller MD, Brühwiler H. Prenatal diagnosis of a lean umbilical cord: a simple marker for the fetus at risk of being small for gestational age at birth. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:176–80.
16. Di Naro E, Ghezzi F, Raio L, Franchi M, D’Addario V, Lanzillotti G, Schneider H. Umbilical vein blood flow in fetuses with normal and lean umbilical cord. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:224–8.
17. Weissman A, Jakobi P. Sonographic measurements of the umbilical cord in pregnancy complicated by gestational diabetes. *J Ultrasound Med* 1997;16:691–4.
18. Goodlin RC. Fetal dysmaturity, ‘lean cord’, and fetal distress. *Am J Obstet Gynecol* 1987;56:716.
19. Silver RK, Dooley SL, Tamura RK, Depp R. Umbilical cord size and amniotic fluid volume in prolonged pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:716–20.
20. Strong TH Jr, Elliott JP, Radin TG. Non-coiled umbilical blood vessels: a new marker for the fetus at risk. *Obstet Gynecol* 1993;81:409–411.
21. Di Naro, E., Ghezzi, F., Raio, L., Franchi, M. and D'Addario, V. Umbilical cord morphology and pregnancy outcome. *European Journal of Obstetric and Gynecology and Reproductive Biology*. 2001a;96:150-157.
22. Howard, R. B., Hosokawa, T. and Maguire, M. H. Hypoxia-induced foeto-placenta vasocnstriction in perfused human placental cotyledons *American Journal of Obstetric and Gynaecology*. 1987;157:1261-1269.
23. Goynumer, G., Ozdemir, A., Wetherilt, L., Durukan, B. and Yayla, M. Umbilical cord thickness in the first and early second trimesters and perinatal outcome. *Journal of Perinatal Medicine*. 2008;36:523-526.
24. Ferguson, V. L. and Dodson, R. B. Bioengineering aspects of the umbilical cord. *European Journal of Obstetric and Gynecology and Reproductive Biology* 144 Suppl. 2009;1:108-113.
25. Pennati, G. Biomechanical properties of the human umbilical cord. *Biorheology*. IOS Press. 2001b;38:355-366.
26. Vizza, E., Correr, S., Goranova, V., Heyn, R., Muglia, U. and Papagianni, V. The collagen fibrils arrangement in the Wharton's jelly of full-term human umbilical cord. *Italian Journal of Anatomy and Embryology* 100 Suppl. 1995;1:495-501.
27. Ghosh, K. G., Ghosh, S. N. and Gupta, A. B. Tensile properties of human umbilical cord. *Indian Journal of Medical Research*. 1984;79:538-541.

28. Togni, F. A., Araujo Junior, E., Vasques, F. A., Moron, A. F., Torloni, M. R. and Nardoza, L. M. The cross-sectional area of umbilical cord components in normal pregnancy. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*. 2007;96:156-161.
29. Patel, D., Dawson, M., Kalyanam, P., Lungus, E., Weiss, H., Flaherty, E. and Nora, E. G., Jr. Umbilical cord circumference at birth. *Am J Dis Child*. 1989;143:638-639.
30. Weissman, A., Jakobi, P., Bronshtein, M. and Goldstein, I. Sonographic measurements of the umbilical cord and vessels during normal pregnancies. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 1994;13:11-14.
31. Collins, J. H. Umbilical cord accidents: human studies. *Semin Perinatol*. 2002;26:79-82.
32. Raio, L., Ghezzi, F., Di Naro, E., Cromi, A., Buttarelli, M., Sonnenschein, M. and Durig, P. Ductus venosus blood flow velocity characteristics of fetuses with single umbilical artery. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2003;22:252-256.
33. Gill, P. and Jarjoura, D. Wharton's jelly in the umbilical cord. A study of its quantitative variations and clinical correlates. *Journal of Reproductive Medicine*. 1993;38:611-614.
34. Ghezzi, F., Raio, L., Di Naro, E., Franchi, M., Balestreri, D. and D'Addario, V. Nomogram of Wharton's jelly as depicted in the sonographic cross section of the umbilical cord. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2001;18:121-125.
35. Kulkarni, M. L., Matadh, P. S., Ashok, C., Pradeep, N., Avinash, T. and Kulkarni, A. M. Absence of Wharton's jelly around the umbilical arteries. *Indian Journal of Pediatrics*. 2007;74:787-789.
36. Vizza, E., Correr, S., Goranova, V., Heyn, R., Angelucci, P. A., Forleo, R. and Motta, P. M. The collagen skeleton of the human umbilical cord at term. A scanning electron microscopy study after 2N-NaOH maceration. *Reproduction and Fertilization and Development*. 1996;8:885-894.
37. Skulstad, S. M., Ulriksen, M., Rasmussen, S. and Kiserud, T. Effect of umbilical ring constriction on Wharton's jelly. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2006;28:692-698.
38. Gebrane-Younes, J., Hoang, N. M. and Orcel, L. Ultrastructure of human umbilical vessels: a possible role in amniotic fluid formation? *Placenta*. 1986;7:173-185.
39. Hersh, J. and Buchino, J. Umbilical cord torsion/constriction sequence. In Saul RA, edition. *Proceedings of the Greenwood Genetics Conference*. Clinton Jacobson Press. 1988;7:181-182.
40. Casola, G., Scheible, W. and Leopold, G. R. Large umbilical cord: a normal finding in some fetuses. *Radiology*. 1985;156:181-182.

41. Iaccarino, M., Baldi, F., Persico, O. and Palagiano, A. Ultrasonographic and pathologic study of mucoid degeneration of umbilical cord. *Journal of Clinical Ultrasound*. 1986;14:127-129.
42. Benirschke, K. and Kaufmann P. *Anatomy and Pathology of the umbilical cord and major foetal vessels. Pathology of human placenta*. 28th edition. New York: Springer. 1995;335-397.
43. Di Naro, E., Ghezzi, F., Raio, L., Franchi, M. and D'Addario, V. Umbilical cord morphology and pregnancy outcome. *European Journal of Obstetric and Gynecology and Reproductive Biology*. 2001a; 96:150-157.
44. Ghezzi, F., Raio, L., Gunter, Duwe, D., Cromi, A., Karousou, E. and Durig, P. Sonographic umbilical vessel morphometry and perinatal outcome of foetuses with a lean umbilical cord. *Journal of Clinical Ultrasound*. 2005;33:18-23.
45. Amiel – Tison, C. and Stewart, A. *The new born infant; one brain for life*. INSERM, Paris, France, 1994.
46. Iffy, L. and Varardi, V. Cerebral palsy following cutting of the nuchal cord before delivery. *Medical Law*. 1994;13:323-330.
47. Silver, R. K., Dooley, S. L., Tamura, R. K. and Depp, R. Umbilical cord size and amniotic fluid volume in prolonged pregnancy. *American Journal of Obstetric and Gynecology*. 1987;157:716-720.
48. Strong, T. H., Jr., Sarno, A. P. and Paul, R. H. Significance of intrapartum amniotic fluid volume in the presence of nuchal cords. *Journal of Reproductive Medicine*. 1992;37:718-720.
49. Baergen, R. N., Malicki, D., Behling, C. and Benirschke, K. Morbidity, mortality and placental pathology in excessively long umbilical cords: retrospective study. *Pediatric Developmental Pathology*. 2001;4:144-153.
50. Lyndon, M., Hill, M., Dawn, M., Di Nofrio, R. and Guziek, D. Sonographic determination of first trimester umbilical cord length. *Journal of Clinical Ultrasound*. 1994;22:435-438.
51. Benirschke, K. The Umbilical Cord. *NeoReviews*. 2004;5:134-141.
52. Gouden, Y. Prenatal diagnosis of single umbilical cord artery and pregnancy outcomes. *ASUM. Ultrasound Bulletin*. 2003;6:23-24.
53. Cohen, H., Shapiro, M., Haller, J. and Schwartz, D. The multivessel umbilical cord. An indicator of possible conjoining Twinning. *Journal of Clinical Ultrasound* 1992;20:278 –282.
54. Schimmel, M. and Eidelman, A. Supernumery umbilical vein resulting in four – vesselumbilical cord. *American Journal of Perinatology*. 1998;15:299-301.

55. Pennati, G. Biomechanical properties of the human umbilical cord. *Biorheology*. 2001a;38:355-366.
56. Koech, A., Ndungu, B., Gichangi, P. Structural changes in umbilical vessels in pregnancy Induced Hypertension. *Placenta*. 2008;29:10 – 214.
57. Inan, S., Sancı, M., Can, D., Vatansever, S., Oztekin, O. and Tinar, S. Comparative morphological differences between umbilical cord from chronic hypertension and preeclampsia pregnancies. *Acta Medica Okayama*. 2002a;56:177-186.
58. Heifetz, S. Single umbilical artery. A statistical analysis of 237 autopsy cases and review of literature. *Perspective in Paediatric Pathology*. 1984;8:345-378.
59. Persutte, W. H. and Hobbins, J. Single umbilical artery: a clinical enigma in modern prenatal diagnosis. *Ultrasound in Obstetric and Gynecology*. 1995;6:216-229.
60. Hamada, H., Fujiki, Y., Obata, M., Watanabe, H., Yamada, N. and Kubo, T.V. Prenatal sonographic diagnosis of Beckwith – Wiedeman Syndrome in association with a single umbilical cord artery. *Journal of Clinical Ultrasound*. 2001;29:535-538.
61. Pathak, S., Hook, E., Hackett, G., Murdoch, E., Sebire, N. J., Jessop, F. and Lees, C. C., Cord coiling, umbilical cord insertion and placental shape in an unselected cohort delivering at term: relationship with common obstetric outcomes. *Placenta*. 2010a;31:963-968.
62. Nanaev AK, Kohnen G, Milovanov AP, Domogatsky SP, Kaufmann P. Stromal differentiation and architecture of the human umbilical cord. *Placenta* 1997;18:53–64.
63. Gürgüz, A. Plasenta ve ekleri. *Doğum bilgisi:2.Bölüm*, 2. baskı. 1973;43-47.
64. Kazım Arısan. *Doğum Bilgisi*. 2. Baskı, Nobel Tıp Kitapevi 1978. 20. Sadler
65. Sadler TW, *Langman’s Medical Embryology*, 5th edition, Williams & Wilkins, 1985.
66. Harvey J. Kliman, M.D., Ph.D. *The Umbilical Cord*. *Encyclopedia of Reproduction*. Yale University School of Medicine.
67. Ptaldring S. *Gray’s Anatomy*. 39th ed, Elsevier Ltd, Philadelphia, 2005.
68. Moore KL. *The developing human*. Fifth edition. WB Saunders, Philadelphia, 1993.
69. Klein J, Meyer FA. Tissue structure and macromolecular diffusion in umbilical cord. Immobilization of endogenous hyaluronic acid. *Biochim Biophys Acta* 1983;22:400–11.
70. Stone JH. HELLP syndrome: hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *JAMA*. 1998;280:559-62.
71. Sibai BM, Taslimi MM, el-Nazer A, Amon E, Mabie BC, Ryan GM. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1986;155:501-9.

72. Reubinoff BE, Schenker JG. HELLP syndrome--a syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count--complicating preeclampsia-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 1991;36:95-102.
73. Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162:311-6.
74. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193:859-60.
75. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;142:159-167.
76. Baha M, Sibai. Hypertension. (In): Gabbe SG, Niebly JR, Simpson JL, eds. *Obstetrics Normal and problem pregnancies* 4th ed. Churchill Livingstone, 2002;945-1004.
77. Sibai BM, Ramadan BK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1000-6.
78. Steegers EAP, van der Post J. Hypertension in pregnancy. *Textbook of Perinatal Medicine.* Kurjak A (ED). Bath, UK, the Parthenon Publishing Group, 1998;18:89-99.
79. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. *Williams Obstetric.* 21st Edition. New York, McGraw-Hill 2001;Chapter 24.
80. Isler CM, Rinehart BK, Terrone DA, Martin RW, Magann EF, Martin JN Jr. Maternal mortality associated with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:924-28.
81. Barton JR, Riely CA, Adamec TA, et al. Hepatic histopathologic condition does not correlate with laboratory abnormalities in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count). *Am J Obstet Gynecol* 1992;167(6):1538-43.
82. Oosterhof H, Voorhoeve PG, Aarnoudse JG. Enhancement of hepatic artery resistance to blood flow in preeclampsia in presence or absence of HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets). *Am J Obstet Gynecol* 1994;171(2):526-30.
83. Lachmeijer AM, Arngrímsson R, Bastiaans EJ, Frigge ML, Pals G, Sigurdartottir S et al. A genome-wide scan for preeclampsia in the Netherlands. *Eur J Hum Genet.* 2001;9:758-64
84. Abildgaard U, Heimdal K. Pathogenesis of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP): a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;166:117-23

85. Audibert F, Friedman SA, Frangieh AY, Sibai BM. Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175:460-64
86. Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LJ, Hankins GDV, Clark SL: *Williams Obstetrics*. 21th edition Connecticut, the McGraw- Hill 2001;567-609.
87. ACOG Committee on Obstetric. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of reeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Ostetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002;77(1):67-75.
88. Zygmunt M: Placental circulation: Clinical significance. *Early Pregnancy* 2001;5(1):72-3.
89. Dekker GA, Sibai BM. Pathogenesis and etiology of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1359.
90. Pijnenborg R. Trophoblast invasion. *Reprod Med Review* 1994;3:53-73.
91. Zhou Y, Damsky CH, Chiu K, Roberts JM, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts. *J Clin Invest* 1993;91:950-60.
92. Fox H. The placenta in pregnancy hypertension. In: Rubin PC, ed. *Handbook of hypertension, volume 10: hypertension in pregnancy*. New York, Elsevier, 1998;16-37.
93. Pritchard JA, Cunningham FG, Pritchard SA. The Parkland Memorial Hospital protocol for treatment of eklampsia: evaluation of 245 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:951-63
94. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1-22.
95. Kupferminc MJ, Fait G, Many A, Gordon D; Eldor A, Lessing JB. Severe preeclampsia and high frequency of genetic thrombophilic mutations. *Obstet Gynecol* 2000;96:45-9.
96. American College of Obstetricians and Gynecologists. Diagnosis and management of preeclampsia and eklampsia. *ACOG Practice Bulletin*. Number 33, January 2002.
97. Freidman EA, Neff RK. *Pregnancy Hypertension. A systemic evaluation of clinical diagnostic criteria*. Littleton : PSG Publishing Company Inc., 1977.
98. Eskanazi B, Fenster L, Sidney S. A multivariate analysis of risk factors for preeclampsia. *J Am Med Assoc.* 1991;266:237-71.
99. Marquette GP, Klein VR, Niebyl JR. Efficacy of screening for gestational diabetes. *Am J Perinatol* 1985;2:7-9.

100. Kim C, Tabaei BP, Burke R, McEwen LN, Lash RW, Johnson SL, et al. Missed opportunities for type 2 diabetes mellitus screening among women with a history of gestational diabetes mellitus. *Am J Public Health* 2006;96:1643-8.
101. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of Type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2002;25:1862-8.
102. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;28:1039-57.
103. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl 1):62- 69.
104. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Gestational diabetes mellitus. *Practice Bulletin* 2013;122:406-16.
105. Karakurt F, Çarlıoğlu A, Kasapoğlu B, Gümüş İİ. Gestasyonel diabetes mellitus tanı ve tedavisi. *Yeni Tıp Dergisi* 2009;26:134-8.
106. Van Assche FA, Aerts L, De Prins F. A morphological study of the endocrine pancreas in human pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1978;85:818-20.
107. Sivan E, Chen X, Homko CJ, Reece EA, Boden G. Longitudinal study of carbohydrate metabolism in healthy obese pregnant women. *Diabetes Care* 1997;20:1470-5.
108. Cheung KW, Wong SF. Gestational diabetes mellitus update and review of literature. *Reprod Syst Sex Disord* 2012;2:002.
109. Brody SC, Harris R, Lohr K. Screening for gestational diabetes: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Obstet Gynecol* 2003;101:380–92.
110. Jolly MC, Sebire NJ, Harris JP, Regan L, Robinson S. Risk factors for macrosomia and its clinical consequences: a study of 350,311 pregnancies, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;111:9–14.
111. Naylor CD, Sermer M, Chen E, Sykora K. Cesarean delivery in relation to birth weight and gestational glucose tolerance. Pathophysiology or practice style? *JAMA* 1996;275:1165–70.
112. Ogata ES. Perinatal morbidity in offspring of diabetic mothers. *Diabetes Rev* 1995;3:652–7.
113. O'Sullivan JB, Charles D, Mahan CM, Dandrow RV. Gestational diabetes and perinatal mortality. *Am J Obstet Gynecol* 1973;116:901–4.
114. Nachum Z, Ben-Shlomo I, Weiner E, Shalev E. Twice daily versus four times daily insulin dose regimens for diabetes in pregnancy: randomised controlled trial. *BMJ* 1999;319:1223–7.
115. Egeland GM, Skjærven R, Irgens LM. Birth characteristics of women who develop gestational diabetes: population based study. *BMJ* 2000;321:545–7.

116. Reynolds G, Handbook of histological techniques, 2nd edition, department of histology, London: 1990. 5-36.
117. Barnwal M, Rathi SK, Chhabra S, Nanda S. Histomorphometry of Umbilical Cord and its Vessels in Pre-Eclampsia as Compared to Normal Pregnancies. *NJOG* 2012;7(1):28-32.
118. La Heras J, Baskerville JC, Harding PG and Haust MD: Morphometric studies of fetal placental stem arteries in hypertensive disorders ('toxaemia') of pregnancy. *Placenta*. 1985; 6:217-227.
119. Kaufmann P, Luckhardt M and Leiser R: Three-dimensional presentation of the fetal vessel system in the human placenta *Res*. 1988;3:113-137.
120. Nadkarni BB. Congenital anomalies of the human umbilical cord and their clinical significance: a light and electron microscope study. *Indian J Med Res*. 1969; 57:1018-27.
121. Sepulveda W, Dezerega V, Carstens E. Fused umbilical arteries. *J Ultrasound Med* 2001;20:59-62.
122. Abuhamad A, Sclater AJ, Carlson EJ, Moriarty RP, Aguiar MA. Umbilical artery Doppler waveform notching: is it a marker for cord and placental abnormalities? *J Ultrasound Med*. 2002;21(8):857-60.
123. Wigglesworth J, Singer DB. *Textbook of Fetal and Perinatal Pathology*, Boston, Blackwell, 1991;199-201.
124. Stocker TJ, Dehner LP. *Pediatric Pathology*, second edition, Philadelphia, JB Lippincott, 1992;411-413.
125. Junek T, Baum O, Lauter H. Pre-eclampsia associated alterations of the elastin fibre system in umbilical cord vessels. *Anat Embryol*. 2000;2001;(4):291-303.
126. Bertrand C, Duperron L, St-Louis J. Umbilical and placental vessels: Modification of their mechanical properties in pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;168(5):1537-46.
127. Romanowicz L and Sobolewski K: Extracellular matrix components of the wall of umbilical cord vein and their alterations in pre-eclampsia. *J Perinat Med*. 2000; 28:140-146.
128. Walsh SW: Preeclampsia: An imbalance in placental prostacyclin and thromboxane production. *Am J Obstet Gynecol*. 1985;152:335-340.
129. Templeton AG, Kingdom JC, Whittle MJ and Mc Grath JC: Contractile responses of the human umbilical artery from pregnancies complicated by intrauterine growth retardation. *Placenta*. 1993;14:563-570.

130. Biagiotti R, Sgambati E and Brizzi E: Placental morphometry in pregnancies complicated by intrauterine growth retardation with absent or reversed end diastolic flow in the umbilical artery. *Ital J Anat Embryol.* 1999;104:201-207.
131. Singh SD. Gestational diabeyes and its effect on the umbilical cord. *Early Hum Dev.* 1986;4:89-98.
132. Halim A, Kanayama N, Maehara K, Takashi M, Terao S HELLP syndrome-like biochemical parameters obtained with endothelin-1 injections in rabbits. *Gynecol Obstet Inverst.* 1993;35:193-198.
133. Dooley SL, Lamb R, Helseth DL Jr. Umbilical cord circumference as a measure of Wharton's jelly: Clinical correlates. Abstract 32, Sixth Annual Meeting of the Society of perinatal Obstreticians. San Antonio, Texas, 1986.
134. Inan S, Sancı M, Can D, Vatansever S, Oztekin O, Tinar S. Comparative Morphological Differences between Umbilical Cords from Chronic Hypertensive and Preeclamptic Pregnancies. *Acta Med. Okayama,* 2002;56(4):177-186.

8.ÖZGEÇMİŞ

01.01.1987 tarihinde Diyarbakır' da doğdum. İlk, Orta ve Lise eğitimini Bursa' da tamamladım. 2007-2012 yılları arasında Dicle Üniversitesi Ziya Gökalp Eğitim Fakültesi Biyoloji Öğretmenliği bölümünü bitirdim. 2012-2013 bahar döneminde Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalında yüksek lisans eğitimine başladım. 2013-2014 güz döneminde Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalına yatay geçiş yaptım. Halen yüksek lisans eğitimine Dicle Üniversitesinde Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalında devam etmekteyim.



9.EKLER

Ek 1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu Örneği

Değerli anne adayı;

Gebelik döneminde Preeklampsi, HELLP sendromu ve Gestasyonel Diabetes mellitus (GDM) gebelikte oldukça sık görülen komplikasyonlardır.

Amacımız preeklampsi, GDM ve HELLP sendromlu gebelerin göbek kordonu endotel, damar yapılarının incelemeleri ve bulunan bulguların normal gebelerin değerleriyle karşılaştırılmasının, fetüs gelişimine ve büyümesine katkı sağlayacak yeni bulguları ortaya çıkarmaktır.

Preeklampsi; gebeliğin yirminci haftasından sonra ortaya çıkan, yüksek tansiyon, idrarda protein, yüzde ve ayak sırtında ödem ile kendini gösteren bir hastalıktır.

Şiddetli preeklampsili olguların yaklaşık %10 unda akut böbrek yetmezliği ve kanama(hellp sendromu) gibi önemli komplikasyonlara yol açabilmektedir. Bu olgularda bebek ölüm oranı % 20-25, anne ölüm oranı ise %1-24 olarak bildirilmektedir. Bu nedenle preeklampsili annelerin bebeklerini, anne karnındaki iyilik durumlarının değerlendirilmesi, doğum için karar vermek açısından çok önemlidir.

HELLP sendromu genellikle preeklampsi bir varyantı veya komplikasyonu olarak kabul edilir.

GDM gebelikte ortaya çıkan ya da fark edilen, glukoz toleransının bozulması olarak tanımlanmıştır, gebelikte en sık görülen metabolik bozukluktur.

Bu durum kadınları hamileliklerinde ortaya çıkan bir hastalıktır. Bu olgular ortalamaları değişmekle birlikte gebeliklerde görülmekte ve bebekte gelişme geriliği, erken doğum, anne ve bebek ölümlerine neden olabilmektedir.

Bu olguların tanısı halen tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte birçok bilimsel ve klinik araştırmalar yapılarak çok çeşitli veriler elde edilmiştir. Fakat birçok konu aydınlatılmamıştır. Bu çalışmada amaç preeklampsili, gestasyonel diyabetli, HELLP sendromlu ve normal gebeliklerdeki annelerin göbek kordonu yapısını ve farklılıklarını aydınlatmaktır.

Çalışmaya dahil olmayı kabul ettiğiniz takdirde, bu araştırmada göbek kordonları kullanılacaktır ve doğumdan sonra göbek kordonu örneği alınacaktır.

Dicle Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde doğum yapan aşağıda adı, soyadı, adresi ve telefon no' su yazılı hasta, çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve bu çalışmada kullanılmak üzere doğumdan sonra göbek kordonu örneği alınmasını kabul ederek bunu imzası ile tasdik etmiştir.

GÖNÜLLÜ HASTANIN:

ŞAHİDİN:

Adı Soyadı:

Adı Soyadı:

Adres:

Adres:

Tel:

Tel:

Tarih:

Tarih:

İmza:

İmza:

