



**T.C.  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM  
ANABİLİM DALI**

**FETAL UMBİLİKAL KORD KANI DEĞERLERİNİN  
GEBELİK PARAMETRELERİ İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Mürşide ÇEVİKOĞLU  
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Filiz Evşen ÇAYAN**

**MERSİN  
2016**



**T.C.  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM  
ANABİLİM DALI**

**FETAL UMBİLİKAL KORD KANI DEĞERLERİNİN  
GEBELİK PARAMETRELERİ İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Mürşide ÇEVİKOĞLU  
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Filiz Evşen ÇAYAN**

**MERSİN  
2016**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, başta anabilim dalı başkanımız, değerli hocam Sayın Prof.Dr.Devrim TOK olmak üzere hocalarım Sayın Prof.Dr.C.Ekrem TOK'a, Sayın Prof.Dr.F.Gürkan YAZICI'ya, Sayın Prof.Dr.Ayhan COŐKUN'a, Sayın Prof.Dr.Hakan AYTAN'a, Sayın Yrd.Doç.Dr. Hüseyin DURUKAN'a emeklerini ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemedikleri için en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez danışmanım olarak bana yol gösteren hocam Sayın Prof.Dr.Filiz Evşen ÇAYAN'a vermiş olduğu emekten ve yardımlarından dolayı çok teşekkür ederim.

Başta Yrd. Doç. Dr. İlker ÜNAL ağabeyim olmak üzere, tez çalışmamın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen tüm arkadaşlarıma, bu süreçte bir vesileyle emeği olan herkese teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığımız süre boyunca dostluklarını hep yanımda hissettiğim tüm araştırma görevlisi arkadaşlarım başta olmak üzere Mersin Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda birlikte görev yaptığımız hemşire ve personel arkadaşlarıma bu çok güzel dört yıl için teşekkür ederim.

Varlıkları ile hayatımı anlamlandıran, sevgileri ile güç veren, ve bugünlere gelmemi sağlayan, en büyük destekçim canım babama, biricik anneme, minicik kardeşime ve adımın sahibi, üzerimde çok emeği olan rahmetli babaanneme ve tüm aileme teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca desteğini hep hissettiğim, bu yolda beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan Op.Dr.İsa KILLI'ya sonsuz teşekkürler.

Dr. Mürşide ÇEVİKOĞLU  
Mersin-2016

## İÇİNDEKİLER

### Sayfa No.

ÖZET .....	5
ABSTRACT .....	7
GİRİŞ VE AMAÇ .....	10
GENEL BİLGİLER.....	11
Plasenta.....	11
Plasenta'nın Genel Özellikleri .....	11
Plasenta'nın Gelişimi ve Plasental Patolojilerle İlişkili Klinik Durumlar .....	12
Umbilikal Kord .....	21
Umbilikal Kord'un Genel Özellikleri ve Klinik Patolojileri .....	21
Umbilikal Kord'un Gelişimi .....	26
Fetal Dolaşım'ın Embriyolojisi ve Fizyolojisi .....	30
Doğum Sonrası Dönemde Fetal Dolaşım Fizyolojisi.....	32
Gebelikte Maternal Metabolik ve Endokrin Değişiklikler .....	33
Endokrin Adaptasyonlar .....	33
Hipotalamik Hormonlar.....	33
Hipofiz Bezi .....	35
Paratiroid Bezi.....	36
Tiroid Bezi .....	36
Hipertiroidizm .....	38
Hipotiroidizm .....	38
Adrenal Bez .....	40
İnhibinler ve Aktivinler .....	42
Ürokortinler .....	42
Metabolik Uyumluluk.....	43
Glikoz Metabolizması .....	44
GDM için Önerilen Tarama ve Tanı Kriterleri .....	46
Lipid Metabolizması .....	47
Protein Metabolizması .....	49
Su Metabolizması .....	49
Fetal Asit Baz Fizyolojisi .....	49
Asitler ve Tamponlar.....	49
Karbonik Asit .....	49
Laktat .....	50
Organik Asitler.....	50
Tamponlar .....	50

Kan Gazı pH ve Tampon Değerleri.....	51
Asidoz .....	51
Hipoksemi .....	52
Sınırlamalar.....	52
Baz açığı (negatif baz fazlalığı).....	53
Laktat Seviyeleri.....	54
Normal Umbilikal Arter Kan Gazı Değerleri .....	54
Doğum Sonrası Dönemdeki Asit-Baz Fizyolojisi Değişiklikleri.....	54
Doğumda Asit Baz Analizinin Klinik Önemi ve Gerekliliği .....	55
Umbilikal Kord'dan Kan Gazı Alım Tekniği .....	56
Yenidoğanın Değerlendirilmesi .....	57
Apgar Skorlama Sistemi.....	57
Umbilikal Kord Kan Gazları Değerlendirilmesi .....	59
GEREÇ VE YÖNTEM .....	61
BULGULAR.....	63
TARTIŞMA .....	87
KAYNAKLAR.....	94
KISALTMALAR DİZİNİ .....	116
RESİMLER VE ŞEKİLLER DİZİNİ.....	118
TABLolar DİZİNİ .....	119

## ÖZET

Fetal umbilikal kord kan gazı değerleri, antenatal dönemde ve doğum sürecinde, fetal hipoksiyi ve asfiksiyi belirleyebilmek; bu durumun neden olabileceği komplikasyonları, kalıcı sekel ve fetal ölüm gibi riskleri öngörebilmek açısından önemlidir. Ancak fetal umbilikal kord kan gazı değerlerinin, anneye veya bebeğe bağlı değişkenler tarafından etkilenmesi hususunda literatürde yeterli veri bulunmamaktadır.

01 Ocak 2013 - 01 Ekim 2016 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde, 20 – 42 gebelik haftaları arasındaki ,1500 canlı doğumda fetal kord umbilikal arter kan gazı değerleri ile maternal faktörler ve yenidoğana ait bulgular, hasta kayıtlarından retrospektif olarak tarandı. Annenin doğumdaki yaşı; önceki gebelik, ektopik gebelik, küretaj, abortus, doğum öyküsü; önceki doğum şekli; geçirilmiş batin operasyonu varlığı, sayısı, gebelik öncesi süreçteki kronik hastalıkları ya da gebelikteki endokrin ve metabolik hastalıkları, varsa gebelikte kullandığı ilaçlar, annenin doğumdaki hemoglobin ve trombosit düzeyleri, yardımcı üreme tekniği ya da spontan gebelik olması; şimdiki doğum şekli; doğumdaki gebelik haftası; bebeğin cinsiyeti, doğum kilosu, Apgar skoru, rh uygunsuzluğu olup olmaması, tekil / çoğul gebelik olması gibi bulguların, fetal umbilikal kord arter kan gazı değerleri ile ilişkisi araştırıldı.

Fetal hipoksi tanısı ve umbilikal arter kan gazı değerleri, doğum sonrası gelişebilecek komplikasyonların öngörülmesinde, Apgar skorlamasına göre daha objektif değer taşımaktadır. Kötü umbilikal arter kan gazı değerlerinin, düşük Apgar skoru, mental ve motor retardasyon, nörolojik komplikasyonlar, serebral palsy, bilişsel ve motor gelişme geriliği, multiorgan hasarı ve yenidoğan ölümleri ile ilişkili olduğu bilinmektedir.

Çalışmamızda, umbilikal arter kan gazı pH değerleri ile demografik ve antenatal takip parametrelerinin ilişkisi araştırıldı. Bu amaçla doğum şekli, doğum endikasyonu, doğum haftası, gebelikte kullanılan ilaçlar, tiroid fonksiyonları, annenin demografik özellikleri ve hastalıkları, antenatal takipteki özellikleri ile kord kan gazı değerlerinin korelasyonu olup olmadığına bakıldı.

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS paket programı, Ki Kare testi, T testi, Tek Yönlü Varyans Analizi, Kruskal Wallis testi, Scheffe ve Tamhane

testleri, Bonferroni düzeltmesi yapılmış Mann Whitney U testi kullanıldı. Kord kanında ölçülen ölçümlere en çok etki eden değeri belirlemek amacıyla Lineer Regresyon analizi yapıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

Umbilikal kord arter kan gazı pO<sub>2</sub> değeri, tekil gebeliklerde ikiz gebeliklere göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek saptandı. Progesteron kullanan ve ya tokoliz uygulanan gebelerde kan gazı pH değeri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek, pCO<sub>2</sub> değeri istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük saptandı. İnsülin kullanan gebelerde pCO<sub>2</sub> değeri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulundu. Gebelikte MgSO<sub>4</sub> kullananlarda pH ve PCO<sub>2</sub> değeri istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu.

Geçirilmiş batin operasyonu olanlarda PO<sub>2</sub> ve HCO<sub>3</sub> düzeyi istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulundu. Doğum şekli ile ilgili olarak; pH değeri acil sezaryenlerde planlı sezaryen ve vajinal doğum yapanlara göre en düşük, PO<sub>2</sub> ve PCO<sub>2</sub> ise vajinal yolla doğum yapanlarda en düşük düzeyde bulunmuştur. HCO<sub>3</sub> düzeyi en düşük vajinal yolla doğumda, takiben acil sezaryende ve en yüksek planlı sezaryende bulundu.

Umbilikal arter kan gazı değerleri ile annenin doğumdaki hemoglobin değerleri, TSH, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> değerleri, gebelikte alfemetildopa, nifedipin, nitrogliserin, DMAH/Aspirin, betametazon kullanımı, bebek doğum ağırlığı, ektopik gebelik öyküsü, rh uygunsuzluğu, yenidoğanın cinsiyeti gibi parametreler arasında herhangi bir istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı.

Ancak istatistiksel olarak anlamlı olmasa da PH değeri ile APGAR 1 ve APGAR 5; PO<sub>2</sub> değeri ile APGAR 5, gravide, parite, yaşayan bebek; PCO<sub>2</sub> değeri ile anne trombosit sayısı; HCO<sub>3</sub> değeri ile anne yaşı, gravide, parite ve yaşayan bebek sayısı arasında zayıf pozitif korelasyon, umbilikal arter kan gazı PH değeri ile küretaj sayısı; PO<sub>2</sub> değeri ile doğum haftası; PCO<sub>2</sub> değeri ile APGAR 1, APGAR 5 arasında zayıf negatif korelasyon saptandı.

Bu çalışmanın sonucunda elde edilen verilerin daha geniş çaplı ve olgu sayısı fazla yeni yapılacak çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

**Anahtar sözcükler:** doğum, fetal arter kan gazı, gebelik parametreleri, umbilikal kord kan gazı değerleri, yenidoğan.

## ABSTRACT

Fetal umbilical cord blood gas values can be used to determine fetal hypoxia and asphyxia during antenatal period and during the birth process; The complications that may be caused by this condition are important in terms of predicting risks such as permanent sequelae and fetal death. However, there is not sufficient data in the literature about whether fetal umbilical cord blood gas values are influenced by maternal or baby dependent variables.

Between January 1, 2013 and October 1, 2016, fetal cord umbilical artery blood gas values and maternal factors and neonatal findings between 1,500 live births between 20-42 weeks gestation were analyzed retrospectively in patient records at Mersin University Medical Faculty Obstetrics and Gynecology Clinic. It was scanned. The mother's age at birth; Previous pregnancy, ectopic pregnancy, curettage, abortus, birth history; Previous form of birth; Past abortion operation presence, number, chronic diseases before pregnancy or pregnancy endocrine and metabolic diseases, drugs used in pregnancy, mother's hemoglobin and platelet levels at delivery, assisted reproductive technique or spontaneous pregnancy; Present birth shape; Gestational week at birth; The relationship between fetal umbilical cord artery blood gas values and sex, birth weight, Apgar score, rh incompatibility, singular / plural pregnancy were investigated.

Fetal hypoxia diagnosis and umbilical artery blood gas values have more objective value compared to Apgar scoring when postpartum complications are predicted. It is known that poor umbilical artery blood gas values are associated with low Apgar score, mental and motor retardation, neurological complications, cerebral palsy, cognitive and motor developmental retardation, multiorgan failure and neonatal deaths.

In our study, the relation between umbilical artery blood gas pH values and demographic and antenatal follow-up parameters were investigated. For this purpose, we investigated whether there was correlation between delivery method, birth indication, delivery week, pregnancy drugs, thyroid functions, maternal demographic features and diseases, antenatal follow-up characteristics and cord blood gas values.



Statistical analysis of the data was performed using the SPSS package program, Chi square test, T test, One way ANOVA, Kruskal Wallis test, Scheffe and Tamhane tests, Bonferroni corrected Mann Whitney U test. Linear regression analysis was performed to determine the most significant value of the measurements measured in the cord blood. The statistical significance level was 0.05 in all tests.

Umbilical cord artery blood gas pO<sub>2</sub> value was statistically significantly higher in singleton pregnancies compared to twin pregnancies. The blood gas pH value was significantly higher and the pCO<sub>2</sub> value was found to be statistically lower in the patients who were using progesterone or tocolysis. PCO<sub>2</sub> value was significantly higher in insulin-treated pregnancies. PH and PCO<sub>2</sub> value were found to be statistically significantly lower in MgSO<sub>4</sub> pregnancies.

PO<sub>2</sub> and HCO<sub>3</sub> levels were found to be statistically significantly higher in patients who underwent previous abdominal surgery. PH value was lowest in emergency cesarean sections compared to planned cesarean section and vaginal delivery, and PO<sub>2</sub> and PCO<sub>2</sub> were found to be lowest in vaginal delivery. The lowest level of HCO<sub>3</sub> was delivered by vaginal route, followed by emergency cesarean section and the highest planned cesarean section.

No statistically significant relationship was found between the values of Umbilical artery blood gas and the hemoglobin values of the mother at birth, TSH, T3, T4 values, pregnancy alfemetildopa, nifedipine, nitroglycerin, LMWH / Aspirin, betamethasone use, infant birth weight, ectopic pregnancy story, rh incompatibility, gender of newborn.

However, although not statistically significant, PH value and APGAR 1 and APGAR 5; APGAR 5 with PO<sub>2</sub> value, gravida, parity, living baby; PCO<sub>2</sub> value and maternal platelet count; Weak positive correlation between HCO<sub>3</sub> value and maternal age, gravida, parity and number of living infants, umbilical artery blood gas pH value and number of curettage; Birth week with PO<sub>2</sub> value; Weak negative correlation between PCO<sub>2</sub> value and APGAR 1, APGAR 5 was detected.

As a result of this study, the data obtained should be supported by studies that are larger in number and larger in number than new ones.

**Keywords:** birth, fetal artery blood gas, newborn, pregnancy parameters, umbilical cord blood gas values.



## GİRİŞ VE AMAÇ

Fetal umbilikal kord kan gazı değerleri doğum öncesi süreçte ve doğum esnasında fetoplasental ünite ve bebeğin oksijenasyonunu yansıtır. Fetal hipoksi ve metabolik asideminin yenidoğanda düşük Apgar skoru, mental ve motor retardasyon, nörolojik komplikasyonlar, serebral palsy, bilişsel ve motor gelişme geriliği, multiorgan hasarı ve yenidoğan ölümleri ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu nedenle doğumda erken dönemde bakılan fetal kord umbilikal arter kan gazı değerlerinin doğumun yönetiminde belirleyici ve yönlendirici bir tanı yöntemi olabileceği bilinmektedir.

Ancak fetal umbilikal kord kan gazı değerleri annenin yaşı, soygeçmiş, gebelik öncesi tıbbi özgeçmiş, gebelik sürecindeki medikal ve paramedikal etmenlere, doğum şekli ve hatta bebeğin cinsiyeti, doğum kilosu gibi bağımsız değişkenler tarafından etkilenmesi hususunda literatürde yeterli veri bulunmamaktadır.

Böyle bir etkileşimin varlığının bilinmesi halinde fetal hipoksiyi öngörme, bilinen risk faktörleri saptanması durumunda müdahale gerekliliği, hatta istenmeyen sonuçların tahmin edebilmesi, önlenmesi mümkün olacaktır. Umbilikal kord kan gazı değerlerinin Apgar skoru ile ilişkisi, müdahale gerekliliğini öngörmedeki değeri, hatta fetal hipoksi eşliğinin klinik olarak anlamlı düzeyinin yeniden değerlendirilmesi hedeflenmekte olup, alınan umbilikal kord kan gazının fetal hipoksiyi belirlemedeki sensitivitesinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Fetal umbilikal kord kan gazının her doğumda rutin alınmasının yararı ve gerekliliğinin tartışılması ve rutin gebe takip programında olması halinde kullanılması yenidoğan açısından klinik yarar sağlamayan, kord kan gazı parametrelerine etkisi anlamlı olarak gösterilememiş belirteçlerin, maliyeti düşürmek adına kullanılmaması konusunda fikir elde etmenin mümkün olabileceği düşünülmektedir.

Obstetrik ve diğer tıbbi endikasyonlar dışında doğum şekline ve mümkünse zamanlamasına karar verirken yenidoğan açısından iyi olanı belirleyebilme ve prekonsepsiyonel danışmanlık verirken gebelik ve anne yaşı hakkında hastayı anlamlı klinik sonuçlar ile yönlendirebilmek hedeflenmektedir.

## GENEL BİLGİLER

### Plasenta

Fetus intrauterin dönem boyunca plasentaya akciğer, karaciğer ve böbrek fonksiyonları açısından bağımlıdır. Plasenta, bu fonksiyonlarını anne ile olan eşsiz anatomik ilişkisi ile başarır<sup>1</sup>. Plasentanın morfolojik özelliklerinin birçoğu ve gebeliğin fizyolojik süreci, organ gelişiminin iyice anlaşılması ile kavranabilecektir. Gebelik komplikasyonlarının çoğunun bu süreçten sapma nedeniyle oluştuğu bilinmektedir.

### Plasenta'nın Genel Özellikleri

Plasenta, göbek bağı, membranlar (koryon ve amniyon) ve parankimden oluşan fetal bir organdır (Resim 1). Koryon kesesinden gelişen bir fetal kısım ve endometriumdan köken alan bir maternal kısım vardır. Miadda insan plasentası genelde diskoid yapıdadır, 15-20 cm çapında, merkezde yaklaşık 3 cm kalınlıktadır ve ortalama ağırlığı 500 gramdır. Bu veriler belirgin şahsi farklılıklar gösterir ve doğum şekline göre bariz olarak etkilenir<sup>2,3</sup>.



Resim 1: Plasenta, umbilikal kord ve membranlar.

Plasenta, anne ve fetus arasındaki arayüz olarak kritik rolleri yerine getirir; fetusu korur, fetal allogrefti reddetmeyi önler, immünolojik savunmayı solunumu ve gaz alışverişini sağlar, besin maddeleri ve antikoru taşıyarak, fetüs

atıklarını ortadan kaldırır, peptit ve steroid hormonları salgılar<sup>4</sup>. Bebeğin doğumundan kısa bir süre sonra, plasenta ve fetal zarlar uterustan atılırlar<sup>5</sup>.

Primer plasental anomaliler hem anne hem de fetal sağlığı etkileyebilir. Fetal anomali şüphesinde veya varlığında, göbek kordonu, membranlar ve plasental disk, anomaliler açısından incelenmelidir. Plasentanın incelenmesi maternal bozuklukların; fetusa veya preterm doğum nedenine, fetal büyüme kısıtlamasına veya nörogelişimsel bozukluğa etkisi hakkında bilgi verebilir<sup>4</sup>.

### **Plasenta'nın Gelişimi ve Plasental Patolojilerle İlişkili Klinik Durumlar**

Plasentanın gelişimi, normal fetal büyüme, gelişme ve sağlıklı bir gebeliğin devamı için gerekli olan oldukça düzenlenmiş ,döllenmeyle başlayan bir süreçtir<sup>1</sup>. Gelişimin ilk üç günü fallop tüpü içinde gerçekleşir. Fertilizasyondan sonra 4'üncü günde morula adı verilen yapı (12-16 adet blastomer) uterusu girer<sup>6</sup>. Daha sonra morulanın merkezindeki hücreler arasında boşluklar görülmeye başlar. Uterus boşluğundaki besin maddelerinden zengin sıvı, zona pellusida'yı geçerek bu boşluklara sızar<sup>7</sup>. Döllenmeden sonra beşinci gün, sıvı biriktikçe hücreler kutuplaşır, morula blastokist haline gelir; plasenta kısmını, göbek bağı ve fetal membranları oluşturacak bir dış unisellüler hücre tabakası (trofektoderm)<sup>1</sup> ile embriyoyu oluşturacak kutupta (merkez) ekstraembriyonik mesodermal hücreleri geliştirecek olan iç hücre kütlesi ve sıvı dolu bir kavite bulunur<sup>6,7</sup>. Bu tabakalar birlikte koryonu oluşturur<sup>8</sup>. İç ve dış hücre kitleleri çoğalır, sıvı içeren boşluklar kısa sürede birleşirler, tek ve büyük bir boşluk oluştururlar, genişlemiş blastosist zona kabuğundan çıkana kadar sıvı boşluğu büyür. Bu boşluğa blastokist boşluğu, bu evredeki embriyoya da blastula denir<sup>7</sup>.

Oksijen trofoblast invazyonunun önemli bir düzenleyicisidir. Trofoblastik kabuğun uteroplasental damarların uçlarını gebeliğin erken dönemlerinde tıkamasıyla embriyo, histiyotropik beslenme ile desteklenen düşük oksijenli bir ortamda gelişir<sup>9,10</sup>. Histiyotroplar, endometriyal bezler tarafından üretilen ve maternal ve fetal dokular arasındaki boşlukta biriken hücre dışı materyallerdir. Histiyotropların, ortamı ve gelişen embriyoyu serbest oksijen radikalleri aracılı teratogenezise karşı koruduğu düşünülmektedir; başlangıçta blastokistin trofoektodermi tarafından fagosite edilirken daha sonra plasentanın trofoblast veya yolk sak endodermi tarafından fagosite edilirler<sup>11</sup>.

Transkripsiyon faktörü, hipoksi ile uyarılabilir faktör 1'in ve invazyonun bir inhibitörü olan Transformin growth faktör  $\beta 3$  (TGF- $\beta 3$ )'ün ekspresyonu, oksijen aralığındaki değişikliklerle ilişkilidir. Bu nedenle ilk trimesterde plasental yataktaki oksijen miktarı düşük olduğunda trofoblast invazyonu yüksektir. Daha sonra gebeliğin 10-12 haftasında kan dolaşımı oluştuğunda oksijen miktarı artınca trofoblast invazyonu azalır. In vitro, düşük oksijen basıncı (hipoksi), ekstrasvillöz trofoblast (EVT) yolağında trofoblast farklılaşmasını teşvik eder<sup>12</sup>.

Başlangıçta, oksijen ve metabolik substratlar, içinde bulunduğu uterus salgılarınca sağlanır; ancak bu salgılar kısa süre sonra ileri gelişmeyi desteklemek için yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle, döllenmeden yaklaşık 6 gün sonra endometriumun kompakt tabakasına yüzeyel olarak tutunan sinsityotrofoblastlar ve parçalanmış maternal dokulardan beslenen blastokist, uterusu adhezyon molekülleri aracılığı ile implante olur<sup>1</sup>. Bir fibrin tıkaç başlangıçta uterus yüzeyindeki defekti kapatır ve 10-12'nci günlerde epitelyum restore olur<sup>13</sup>. Blastokistin gömülmesi ikinci haftanın sonlarına kadar sürer<sup>14</sup>.

Blastokistin uterusu invaze ettiği bölge plasentanın yerini belirler. İmplantasyon, blastokistin optimal bir lokasyona (tipik olarak rahmin üst veya ön arka veya arka duvarına) adhezyon ve invazyonunu içerir. Blastokist implante olurken, endometrial bağ doku desidual reaksiyon olarak bilinen bir transformasyon geçirir; sekretuar endometriumun östrojen ve progesteron etkilerine ve trofoblast invazyonu sırasında implante olan blastokistten salınan faktörlere bağlı olarak dönüşümüyle<sup>1</sup>, hücresel ve damarsal değişiklikler sonucu meydana gelen desidua, gebelikteki fonksiyonel endometrium tabakasıdır. Anne kanındaki artan progesteron seviyelerine bir yanıt olarak desiduanın stromal (bağ dokusu) hücrelerinin sitoplazmalarında glikojen ve lipit birikir. Fekonde ovum, gelişimin sürekliliği için desidual hücrelerden gereken substratlara erişim sağlar<sup>15</sup>.

İmplantasyon tamamlandığı zaman gebelik ürünü tamamen bir sinsityotrofoblast tabakası tarafından çevrelenmiştir<sup>1</sup>. Bu kısım embriyonik uçta daha kalındır ve orijinal blastokist duvarından gelişen tek çekirdekli trofoblast hücreleri üzerinde yerleşiktir<sup>16</sup>. Sinsityotrofoblastların bulunduğu koryon zarı yakınındaki pek çok desidua hücresi dejenere olarak anne kanı ve uterus salgılarıyla birlikte embriyonun beslenmesi için zengin bir kaynak sağlar<sup>17,18</sup>. Desidual prolaktinin de implantasyon sırasında anjiyogenezi düzenlemede rol

alabilir<sup>1</sup>. Desidua hücrelerinin önemi tam olarak anlaşılmasa da bu hücrelerin sinsityotrofoblastların kontrol edilemeyen saldırılarına karşı maternal dokuları korudukları ve hormon yapımıyla ilgili oldukları ileri sürülmektedir<sup>18</sup>. Transformasyonun asıl amacı blastokiste immünolojik olarak antikorlardan korunmuş bir yer sağlamaktır<sup>19</sup>. Doğumdan sonra desidua'nın fonksiyonel kısmı uterustan ayrılır<sup>18</sup>, bazal kısım yeni endometriumu oluşturur<sup>1</sup>.

Progenitör sitotrofoblastlar plasentanın kök hücreleridir. Endometrium epiteline yapışan trofoblastlar, endometriomla temasa geçtikten sonra hızla proliferasyon olarak villöz sitotrofoblastlar ile sinsityotrofoblastlar (dış hücre katman) veya ekstrasitotrofoblastlar (iç hücre katman) haline gelebilen iki yola ayrılırlar<sup>14</sup>, ekstrasitotrofoblastlar da interstisyel ve endovasküler trofoblastlar olmak üzere farklılaşmaya devam ederler<sup>1</sup>.

Sinsityotrofoblastlar gazların, besin maddelerinin ve atık ürünlerin taşınması; plaseenta, fetüs ve maternal sistemleri düzenleyen peptid ve steroid hormonlarının sentezi gibi çeşitli fonksiyonlara sahip özelleşmiş bir epitelidir. EVT proliferatif ve invaziv bileşenlere sahiptir. Ne invaziv ne de proliferatif olmayan migratör EVT hücreler ise hücre adacıkları şeklinde septum, koryonik tabaka ve koryon levada bulunurlar<sup>1</sup>.

İmplantasyon sonrası embriyonun etrafındaki endometrial kapillerler daha geniş, ince duvarlı terminal damarlar olan sinusoidleri oluşturmak üzere tıkanıp dilate olurlar<sup>17</sup>. Sinsityotrofoblastlar desidua'yı derinliklerine kadar erode ettikçe, fertilizasyon sonrası gelişimin 11–12'nci günlerinde vakuoller, lakünler oluşturacak şekilde birleşirler. Daha sonra özellikle embriyonal kutuptaki sinsityotrofoblast kısmındaki lakünalar birleşerek lakunar ağları oluştururlar. Bu sinsityotrofoblast tabakasındaki hücreler zarlarını kaybederler ve sitoplazmaları birbirleriyle kaynaşır. Bunun sonucunda sinsityotrofoblastlar süngerimsi bir görünüm kazanır<sup>17</sup>. Intervillöz aralıklar tahmini 150- 250 ml kapasitededir<sup>20</sup> ve bu hacim dakikada üç-dört kez yenilenir. Termde 700-900 ml/dk olduğu bilinmektedir<sup>21</sup>. Anne ve fetus arasında madde değişimini sağlayan villusların toplam yüzey alanı 12-14 m<sup>2</sup> ye kadar genişler<sup>21</sup>. Gebelikte ara ara oluşan kasılmalar, villuslar arası boşluktan patolojik miktarda kan kaçacağı olmadığı sürece, uteroplazental dolaşımı önemli ölçüde etkilemez; kasılmalar esnasında fetusa oksijen taşınması azalır, ancak intervillöz alanda alışveriş için daha fazla kan hacmi oluşması<sup>1</sup> nedeniyle tamamen durmaz<sup>19,22</sup>.

Gelişimin 2'nci haftasında sinsityotrofoblastlardan gelişen laküner ağlarının birleşip genişlemesiyle büyük intervillöz boşluk meydana gelir<sup>19</sup>. Sinsityotrofoblastlar hızla embriyonik kutup olarak bilinen iç hücre kitlesine doğru genişleyerek zamanla sinusoidleri aşındırırlar ve maternal kan primitif uteroplasental dolaşımı kuran laküner ağın içerisine ve dışarisına geçer<sup>21</sup>. Plasentanın intervillöz mesafesi, plasenta septumu tarafından bölmelere ayrılır fakat septumun koryon plağına ulaşamaması nedeniyle bölmeler arasında serbest bir geçiş vardır.

Sinsityotrofoblastlarda mitoz gözlenmez. Sitotrofoblast tabakası hücreleri devamlı çoğalırlar ve yeni hücreler sinsityotrofoblast tabakasına katılırlar<sup>14</sup>. Sinsityotrofoblastlar villöz sitotrofoblasttan katılım ve apoptozun hız oranları ile kontrol edilir. Maternal anemi veya göreceli hipoksi ile komplike olan yüksek irtifa gebeliklerinde, değişim için kullanılan plasental yüzey alanı miktarı, sitotrofoblast hücrelerinin çoğalması ve artmış sinaptotrofoblast oluşumu ile daha da fazladır. İnsan endojen retroviral zarf proteini (HERV-W) türevi protein olan sinsitin, sinsityotrofoblastta yüksek seviyede eksprese edilir ve sitotrofoblast füzyonundan ve trofoblastın sinsitizasyonundan sorumludur<sup>23,24</sup>. Preeklampatik gebeliklerde sinsitin ekspresyonunun azalmış olduğu görülmektedir<sup>25,26</sup>.

İkinci haftanın sonunda, sitotrofoblastların proliferere olup sinsityotrofoblastların içerisine doğru büyümesiyle primer villuslar sitotrofoblast tarafından istila edilir ve kısa bir süre sonra dallanmaya başlarlar. Böylelikle primitif villöz ağaç gelişir ve plasentanın villöz evresi başlar<sup>23</sup>. Koryon villuslarının sitotrofoblast hücreleri proliferere olur ve sinsityotrofoblastların içine doğru genişleyerek sitotrofoblastik kabuğu oluşturur. Bu kabuk giderek koryon kesesini sarar ve endometriyuma bağlar. Villuslar sitotrofoblastik kabuğa eriştiğinde çapa (kök) villus olarak adlandırılır<sup>17</sup>. Kök villuslar fetal mezenkim tarafından invazyona uğramazlar ancak desiduaya bazal tabakadan tutunurlar<sup>1</sup> ve plasentanın fonksiyonel üniteleri olan terminal villuslar oluşana kadar dallanırlar. Terminal villuslar trofoblastın epitelyum kılıfını, umbilikal arter ve venin dallarını içeren mezenşimal bir gövdeyi içerir<sup>27,28</sup>.

İkinci haftada blastokistin implantasyonu gerçekleşirken, embriyoblast tabakasından epiblast ve hipoblast (embriyoblast'ın vitellus kesesine bakan yüzünde, tek sıralı kübik hücrelerden oluşan) tabakaları gelişerek iki laminalı



embriyo diski oluşur<sup>21</sup>. Amniyon kesesi, primer vitellus kesesi, koryon kesesi ve bağlantı sapı gibi önemli yapılar bu haftada oluşurlar<sup>14</sup>.

Üçüncü haftanın başında ekstraembriyonik mesodermden gelişen mezenşimal hücreler trabekülayı istila eder ve yanlarında fetal vasküler sistemin farklılaşacağı hemanjioblastları getirirler<sup>16</sup>. Mezenşim, primer villusların içine doğru büyüyerek ortada gevşek mezenşimal bağ doku oluşturunca sekonder koryon villusları adını alan bu villuslar koryon kesesinin tüm yüzeyini kaplar. Villuslar içindeki bazı mezenşimal hücreler daha sonra kapillerlere ve kan hücrelerine farklılanırlar. Oluşan kapillerler arteriyokapiller ağı oluşturacak şekilde birleşirler<sup>19,29</sup>. Villöz vaskülogenezde oksijen de rol almaktadır. Mezenşimal doku içinde (villus stromasında) Hofbauer hücreleri mevcuttur. Hofbauer hücreleri genel kabule göre insan plasentasının fetal doku makrofajlarıdır. Bu hücrelerin makrofaj karakterinde olduğu yapılan morfolojik, sitokimyasal, histokimyasal, immunolojik ve immunhistokimyasal çalışmalarla kanıtlanmıştır<sup>19,30</sup>.

Üçüncü haftanın sonuna doğru embriyonik mezoderm, daha sonra göbek bağı içerisinde gelişecek olan kan damarlarına bağlanır<sup>21</sup>, villuslarda kan hücreleri görülmeye başladığında artık tersiyer koryon villusları adını alırlar<sup>17</sup>.

İnsan plasentası hemokoryal tiptedir<sup>1</sup>. Hemo; sinsisyotrofoblastların direkt olarak içinde yüzdükleri anne kanı, koryo; sinsisyotrofoblastlardır. Eski terim hemokoryoendotelyal'deki endotel; intravillöz mesafede fetal kanı sinsisyotrofoblastlardan ayıran fetal kapillerlerdir. Yani sinsisyotrofoblastlar direkt olarak anne kanı ile ilişkidedir, fakat fetal kan plasentanın intervillöz bölgesinde fetal kapillerler içinde yer alır<sup>31</sup>.

Plasentanın fetal kısmı koryon frondozum (terminal villuslar) tarafından , maternal kısmı ise, plasentanın fetal kısmıyla ilişkili desidua bazalis tarafından oluşturulur<sup>19</sup>.

İmplantasyon bölgesiyle ilişkisine göre desidua, üç tabaka halinde isimlendirilir. Desidua bazalis, gebelik materyalinin (embriyo) dip kısmındaki anneye ait plasentayı oluşturan desidua tabakasıdır. Desidua kapsülaris, gebelik materyalini kuşatan desiduanın yüzeyel tabakasıdır. Desidua paryetalis (desidua vera) ise geriye kalan desidua tabakasıdır<sup>18</sup>. Endometrial spiral arterler sitotrofoblastik kabuk içindeki aralıklardan geçerek villuslar arası boşluğa açılırlar<sup>19</sup>. Bazı villuslar maternal desidua'ya bağlanıp maternal dolaşımla,

diğerleri laküna içinde serbestçe yüzerek intervillöz mesafede maternal kanla embriyo için iletişim halindedir<sup>21</sup>. Intervillöz aralık desidua bazalisin hemen hemen tüm yüzeyi boyunca yer alan endometrial venler tarafından boşaltılır<sup>19</sup>.

Normal şartlar altında interstisyel trofoblast hücreleri myometriyumun iç üçte birine kadar ilerler<sup>19</sup>. İnvazyon derinliği uterin doğal öldürücü hücreler ile etkileşimleri vasıtasıyla belirleniyor olabilir<sup>33</sup>. Plasenta akreata'daki aşırı invazyon, endometrial skar varlığı, fibrinoid dejenerasyon (Nitabuch) tabakası'nın yokluğu dışında hem interstisyel hem de endovasküler trofoblastın artmış işgal derinliği ile de ilişkilendirilmiştir<sup>34</sup>.

Gebeliğin erken haftalarında trofoblastik hücrelerin bir kısmı sitotrofoblastik kabuğun derin yüzeyinden endometriuma göç etmektedir<sup>35</sup>. Bu hücreler primer olarak plasentanın gelişiminde rol almadıkları için EVT olarak adlandırılırlar ancak bunların endometriumdaki varlıkları plasental fizyolojinin başarılı bir şekilde çalışmasını sağlayan maternal spiral arterlerin fizyolojik dönüşümü ile ilgilidir<sup>36,37</sup>.

EVT iki alt guruba ayrılır; endovasküler trofoblastlar spiral arter lümenlerinden geriye doğru göç eder ve endotel ile yer değiştirirler. İnterstisyel trofoblastlar ise endometrial stroma içine göç eder. Erken gebelikte endovasküler trofoblastlar spiral arterlerin bazal tabakaya yaklaştığı terminal uç kısımlarını tıkamaktadır ve interventriküler septum (IVS)'ye kan akımı engellenmektedir<sup>9,38,39</sup>.

İnternal iliak arterden ayrılan ana uterin arter ve plasentanın desidual kısmına kadar ulaşan spiral dalları plasentanın maternal kısmını oluşturur, uterin arter myometriyumun üçte bir dış kısmına kadar ilerler ve uterusu çepeçevre saran ağsı arkuat arterlere dönüşür. Daha küçük olan radial arterler arkuat arterlerden ayrılarak uterin lümenine doğru yayılırlar ve myometriyumun üçte birlik iç bölümünde spiral arterleri oluştururlar; myometriyum-endometrium sınırını geçenler endometrial spiral arter adını alırlar<sup>40</sup>. Spiral arterler endometrial segmentte düz kas hücrelerini ve elastik fibrillerini kaybederek fibrinoid material ve fibröz doku ile genişlikleri artar, muskuloelastik duvara sahip geniş kıvrımlı düşük dirençli düşük basınçlı damarlar haline dönüşürler<sup>37,38,40</sup>. Bu iki aşamalı bir süreçtir. İlk dalga fertilizasyon sonrası 12'nci haftadan öncedir ve myometriuma kadar ulaşan spiralar arterlerin değişimini, ikinci dalga ise 12'nci ve 16'nci haftalar arasında spiral arterlerin myometriyum

içindeki kısımların invazyonunu ve değişimini içerir<sup>1</sup>. Gebeliğin ilk birkaç haftası içerisinde ilerleyen EVT arterlerin duvarlarını infiltre ederler<sup>41</sup>. Bu dönüşüm süreci 18'inci gebelik haftasında en belirgin halini alır<sup>20</sup>. Yaklaşık olarak 20'nci gebelik haftasında trofoblastik invazyon tamamlandığında sistemik kan basıncı en düşük seviyededir<sup>20</sup>. Sonuç olarak maternal kan içeren bu vasküler kanallar, vazoaaktif ajanlara duyarsız hale gelir. Buna karşılık, plasenta ile fetus arasında kan taşıyan fetal koryonik damarlar düz kas içerirler ve vazoaaktif ajanlara duyarlıdır<sup>1</sup>. Ancak bu süreç spiral arterlerin sadece en uç kısımlarını etkiler dolayısıyla plasentaya olan kan akımı miktarını toplamda artırmamaktadır. Spiral arterlerin uterin arkuat arterlerden ayrılan en proksimal kısımları her zaman değişime uğramadan ve hız sınırlayıcı bölge olarak kalır. Bu bölgeler muhtemel östrojen etkisi altında erken gebelik dönemlerinde uterus damarsal yapısının geri kalan kısmı ile ilişkili olacak şekilde giderek dilate olur ve sonuç olarak uterin dolaşımda direnç düşer<sup>42</sup>.

Gebeliğin birçok komplikasyonu ekstravillöz trofoblast invazyonundaki defektler ve anne dolaşımı ile sağlıklı bir bağlantı kurulmasındaki yetersizlik ile ilişkilidir. Çok şiddetli olgularda sitotrofoblastik kabuk incelerek parçalanır; bu durum spontan düşüklerin üçte ikisinde gözlenir<sup>43,44</sup>. Azalmış invazyon gebelik ürününe ait kromozomal bozukluklar, annedeki trombofili, endometrial disfonksiyon gibi sorunları yansıtır olabilir. Maternal arterlerin tıkaçla yetersiz kapanması ve ya hiç kapanmaması durumunda, plasentada maternal dolaşım erken ve yaygın olarak başlar<sup>32,45,46</sup>. Bu aşırı oksidatif stres gebeliklerin kaybedilmesine neden olabilir<sup>47</sup>. Daha hafif olgularda gebelik devam edebilir ancak preeklampsi (PE), intrauterin gelişme geriliği (IUGG) görülebilir<sup>48,49</sup>. Preeklampsi etyopatogenezinde endovasküler ve interstisyel trofoblast invazyonu birlikteliği eksiktir. Birincisi distal dilatasyon olmadığından maternal kan IVS'ye daha hızlı girer ve fışkırma tarzı akımlar karşısında villöz ağaç harap olur; intervillöz kan göllenmeleri oluşur. IVS içinde değişen hemodinami tromboz ve aşırı fibrin birikimi ile sonuçlanır<sup>50,51</sup>. İkincisi damar düz kaslarının varlığını devam ettirmesi sonucu daha vazoaaktif damarların spontan vazokonstrüksiyon riski artar. Bu durum plasentada iskemi-reperfüzyon tipi hasara neden olmaktadır ve preeklampsi patogenezinde anahtar rol oynayan oksidatif stres ile sonuçlanır<sup>9,38,39,52,53,54</sup>. İnkomplet dönüşümün üçüncü sonucu arterlerin distal segmentinde sıklıkla akut aterotik değişikliklerin görülmesidir;

IVS'nin tıkanması sonucu IUGG daha belirgin hale gelir<sup>51,55,56</sup>. Desidua paryetalis incelendiğinde en karakteristik olarak preeklampsi ile ilişkili parankim bulgusu, akut ateroskleroz (yani, lipid yüklü "köpüklü" makrofaj birikimiyle damar duvarının fibrinoid nekrozu ve mononükleer perivasküler infiltrattır)<sup>57,58</sup>.

Gebeliğin 10-14'üncü haftalarında, trofoblastik tıkaçların dağılması ile anne dolaşımının plasentaya ulaşması sağlanır; kan, gaz ve besin alışverişini (diğer bir deyişle, hemotrofik beslenme: maternal ve fetal dolaşım arasında kan yoluyla taşınan materyallerin değiş tokuşu) kolaylaştırmak için intervillöz alana akar. Artmış kan akışı, intraplasental oksijen konsantrasyonunu üç kat artırır ve bazı gebeliklerde ezici oksidatif stresten dolayı düşük yapmaya neden olabilmektedir<sup>56,59</sup>.

Koryon villusları, 8'inci haftaya kadar koryon kesesinin tamamını sarar. Kese büyürken koryon villusları, desidua kapsularis tarafından sıkıştırılır ve kan dolaşımı azalır. Sıkışan villuslar dejenerer olurlar ve kısmen damarsız bir alan olan koryon levayı oluştururlar<sup>1</sup>. Son yıllarda bu oksidatif stresin villusların koryonik kesenin yüzeyel kutbunda regrese olmasını ve bu şekilde koryon leva'yı oluşturduğu ileri sürülmüştür<sup>45</sup>. Villuslar ortadan kalkarken, desidua bazalis ile ilişkisi olanlar hızla sayılarını artırıp, dallanıp genişlerler. Böylece değişen koryon kesesi koryon frondozum yani villöz koryon adını alır<sup>1</sup>.

Dördüncü haftanın sonunda anneye embriyo arasındaki gaz değişimi, beslenme ve metabolik artık ürünlerin uzaklaştırılması konusunda kolaylıklar sağlayan kompleks bir damar ağı gelişir<sup>19,29</sup>. Bu ağ koryon ve bağlantı sapının mezenşiminden farklı olan damarlar aracılığıyla embriyonik kalple ilişki kurar ve embriyo kanı villuslardaki kapillerler içinde akmaya başlar. Kök koryon villuslarından doğan villus dalları (terminal villuslar) intervillöz boşluklardaki sürekli değişen anne kanı ile yıkanılır; anne kanından oksijen ve besin maddeleri villusların duvarından difüzyonla embriyo kanına geçer. Karbondioksit ve artık ürünler fetal kapillerlerden difüzyonla villus duvarını geçerek anne kanına karışır<sup>19,29</sup>. Fetal kapillerlerin çapı en uç kısımda çok fazla genişleyerek sinüzoidler oluşturur. Bu bölgeler vasküler direnci azaltmaya ve fetal kan akımının villöz ağaçta dolaşımını kolaylaştırmaya yardım eder<sup>60</sup>. Fetus büyüdükçe uterus, koryon kesesi ve plasenta da büyür. Hacim olarak büyüme ve plasental kalınlaşma fetus yaklaşık 18'inci haftaya ulaşıncaya kadar hızlı bir şekilde devam eder. İlk trimesterde fetustan daha hızlı büyüyen plasentanın

ağırlığı 17'nci gebelik haftasında fetusinkine eşittir. Tam gelişmiş bir plasenta, desiduanın yaklaşık % 15-30'unu kaplar ve ağırlığı fetus ağırlığının yaklaşık altıda biri kadardır<sup>1</sup>.

Plasenta bazal tabakadaki septalar ile on ila kırk loba inkomplet olarak bölünmüştür. Her lob iki-üç lobül (kotiledon) ihtiva eder; her lobül primer villus tarafından beslenen ayrı bir maternofetal değişim birimidir<sup>1</sup>. Septaların maternal dokuların trofoblast invazyonuna direnmesi ile oluştuğu düşünülmektedir ve anne kanının organ içinde bölümlendirilmesine yardımcıdır<sup>27,28</sup>. Yani plasentanın disk biçimi koryon villuslarının kalıcı kısımları tarafından belirlenir. Koryon villusları desidua bazalise saldırırken, desidua dokusunu villuslar arası boşluğu genişletmek üzere aşındırır, bu aşındırma işlemi sonunda plasenta septumları adı verilen çok sayıda üçgen şeklinde desidua alanları (kotiledonlar) ortaya çıkar ve bu septumların uzantıları, plasentayla ilişkili koryon duvarının bir kısmı olan koryon plağı'na doğru uzanırlar. Plasenta septumları, plasentanın fetal kısmını kotiledonlar adı verilen dış bükey alanlara ayırırlar. Her bir kotiledon, iki veya daha çok kök koryon villusu ve onun çok sayıda dallarını içerecek şekilde plasentanın maternal yüzünde görülebilir<sup>7,19</sup>.

Dördüncü ayın sonunda desidua bazalis yerini tümüyle plasentanın fetal kısmına (kotiledonlara) bırakır. Plasentanın fetal kısmındaki koryon kesesi kök villuslar aracılığı ile desidua bazalise, plasentanın maternal yüzündeki trofoblastik hücrelerin dış tabakası olan sitotroblastik kabuk yardımıyla tutunur<sup>19</sup>. Amniyon kesesi koryon kesesinden daha hızlı büyür. Bunun bir sonucu olarak amniyon zarı ve koryon leve hemen koriyoamniyon zarını oluşturmak üzere birleşirler. Bu birleşmiş zar, desidua kapsülaris ile kaynaşır. İmplant olmuş koryon kesesinin dış yüzünü örten desidua kapsülaris gebelik materyali büyürken uterus boşluğuna bir şişkinlik yaparak gitgide daralır. Sonuçta desidua kapsülarisin desidua paryetalis ile birleşince uterus boşluğu kaybolur ve desidua vera oluşur<sup>1</sup>. 22-24'üncü haftayla birlikte, kanlanmanın azalmasıyla desidua kapsülaris dejenere olur ve kaybolur. Desiduanın kapsüler kısmının ortadan kaybolmasıyla koryon leve ve desidua paryetalis birleşerek koriyoamniyon zarını oluştururlar. Doğum esnasında yırtılan bu koriyoamniyon zarıdır.

## Umbilikal Kord

### Umbilikal Kord'un Genel Özellikleri ve Klinik Patolojileri

Umbilikal kord fetüsü plasentaya bağlayan, ortalama uzunluğu 55 cm olup normal aralığı (35 ila 77 cm) kabul edilen, 1,5–2 cm kalınlığında, beyaz, opak, parlak, spiral şekilde sarmal görünüme sahip mesoblastik bir yapıdır<sup>61,62,63,64</sup> (Resim 2).



Resim 2: Umbilikal kord sarmalı (normal olarak üç cm'de bir tur olacak şekildedir).

Doğumda normal bir bebekte umbilikal kordun ortalama çapı ve tur mesafesi sırasıyla 1,5 ve 3,6 cm'dir<sup>65,66</sup>. Kordon uzunluğu ilerleyen gestasyonel yaşla birlikte artar; diğer değişkenlerin kord uzunluğu üzerinde etkisi azdır<sup>63</sup> (Tablo 1).

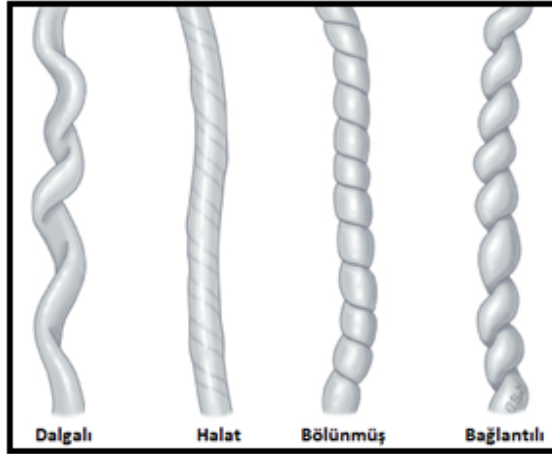
Gebelik Haftası	Uzunluk(cm)
20	32 +/- 9
24	40 +/- 10
28	45 +/- 10
32	50 +/- 12
36	56 +/- 13
38	57 +/- 13
40	60 +/- 13

Tablo 1: Umbilikal kordun gebelik haftasına göre normal uzunluk değerleri.

Kordon uzunluğunun fetal kan akımı üzerinde herhangi bir etkisi olmamasına rağmen, aşırı uzun ve ya kısa, ya da çok kalın ve ince kordlar da istenmeyen patolojik durumlar ile ilişkilidir<sup>67,68</sup>. Göbek kordonun incelenmesi uterustaki fetal büyüme ve aktivite hakkında bilgi sağlar<sup>62,69</sup>.

Uzunluk ölçümü, doğum sırasında kordon transeksiyonundan sonra bebekteki kord bölümünü ve plasenta ile kalan kısmı içermelidir, bu nedenle uzunluk en iyi doğum odasında belirlenir. Laboratuvarda fetal kısım bilinmeden kord uzunluğunun belirlenmesi uygun değildir. Termde 30 cm den kısa olan kord uzunluğu anormal olarak kısa<sup>21</sup>, 70 cm'den fazla ölçüldüğünde de "uzun göbek bağı" teşhisi konur<sup>70,71,72</sup>. Uzun kordon varlığında kord düğümü, kordon dolanması, kordon prolapsusu, trombüs ve fetal ölüm riski artar. Kısa göbek kordonları ise ablasyo plasenta ve gelişimsel anomalilerle ilişkilidir<sup>73,74</sup>.

Göbek kordonu genellikle yönü sola (sola ve sağa) olmak üzere karakteristik bir bükülmeye sahiptir<sup>1</sup> (Şekil 1).



Şekil 1: Göbek kordonu sarmal deseninin şematik gösterimi.

Bu, gebelik sonuçları açısından önemli bir faktör değildir<sup>70,75</sup>. Kordon sarmal mekanizması bilinmemektedir, ancak muhtemelen fetusun hareketi veya fetal damarların büyüme hızlarındaki farklılıkları yansıtmaktadır<sup>76,77</sup>. Ancak kordon sarmal örneği klinik olarak önemli olabilir ve belirtilmelidir<sup>61,78</sup>. Aşırı aşırı hipo ve hiperkoilasyon, olumsuz perinatal sonuçlar ile ilişkilidir<sup>79</sup>. Parçalı ve bağlantılı desenler, okluzyon ve kopmalarla daha fazla ilişkilendirilebilir<sup>80</sup>. Sarmalsız kısa düz kordlar, ağır nöral ve kas-iskelet sistemi bozukluklarına sahip fetuslarda, geri kalmış fetal büyüme ve azalmış aktivite ile ilişkilidir<sup>81</sup>.

Umbilikal kord amniyon boşluğu içinde kıvrımlar yapmış olarak yerleşmiştir<sup>14</sup>. Göbek bağı damarları kordonun kendisinden daha uzun olduğundan, damarlar kord içinde çoğunlukla sarmal şekilde bulunur. Göbek kordonunun sarmal yapısı, herhangi bir bükülme durumunda sıkışma, kıvrılma ve torsiyondan korunarak, fetus kan akışının mekanik bozulmaya karşı korunduğu ve umbilikal venöz akışı kolaylaştırdığı düşünülmektedir<sup>82,83</sup>.

Göbek kordonu normalde merkezi veya hafifçe eksantrik olarak ve doğrudan plasental disk içine sokulur. Sonlanmaların yüzde 10'dan azı plasentalın kenar kısmında (battledore plasenta) görülür<sup>81</sup>.

Umbilikal kordun plasental kısım sonlanma tipleri santral, lateral, marjinal ve velamentöz tipte olmaktadır. Santral insersiyon plasental diskin merkez noktasına, lateral insersiyon plasental diskin merkez ile kenar sınır arasındaki bölgeye, marjinal sonlanma ise disk kenarından 2 cm iç mesafedeki alana sonlanma olarak tanımlanmaktadır<sup>84</sup>. Velamentöz insersiyon bir sonlanma

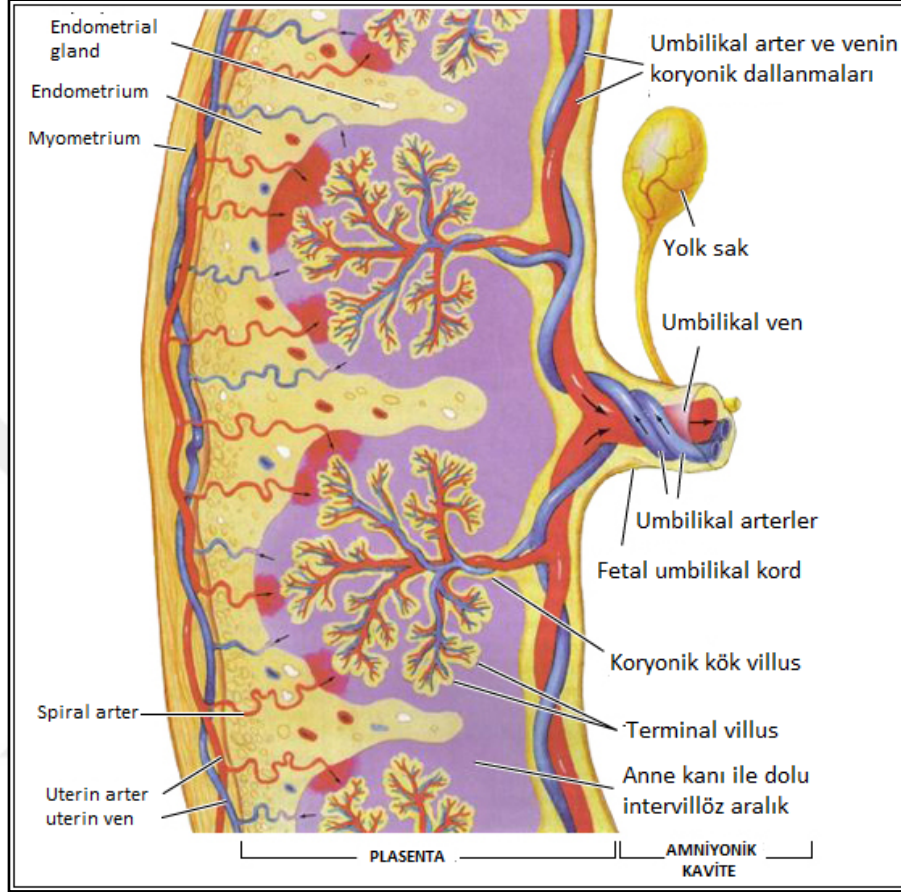


anomalisi olarak kabul edilmektedir; umbilikal kord plasentada Wharton's jölesi olmayan fetal membranlar tarafından çevrelenerek direk olarak plasentada sonlanmaktadır. Bu nedenle sıkıştırma veya bozulma eğilimi gösterirler. Velamentöz sonlanım bilobule plasentanın lobları arasında veya ana plasenta ile aksesuar loblar arasında da görülebilir. Bifurkat (çatallı) kord, velamentöz sonlanmanın seyrek bir varyasyonudur. Fetal damarlar Wharton's Jölesi tarafından da desteklenmeyerek birbirlerinden ayrı plasental diskin hemen üzerinde bir vasküler "çadır" oluşturarak sonlanırlar. Görünüş endişe verici olsa da bifurkat kordlar nadiren istenmeyen olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkilidir<sup>81</sup>.

Umbilikal kordun fetal kısım sonlanma anomalileri umbilikal ve ya paraumbilikal abdominal duvar defekti olarak bilinen omfalosel ve gastroşizis'dir<sup>85</sup>. Göbek kordonu sonlanma anomalileri, in vitro fertilizasyon (IVF)<sup>86,87</sup> ve çoklu gebeliklerde daha siktir. Sonlanma anomalileri belirlenmeli ve bu anormalliklerle ilişkili trombo ve vasküler patolojiler saptanmaya çalışılmalıdır<sup>88</sup>.

Umbilikal kordun yapısı; fetal kanı plasentaya götüren, fetüste hipogastrik arterlerden köken alan iki umbilikal arter ile arteriolize kanı plasentadan getiren ve fetal sağkalım için hayati önemi olan tek umbilikal ven ve damarları çevreleyen pelte kıvamında, lamellar yapıda, mezodermal hücrelerden oluşan proteoglikanlardan zengin Warton Jeli denilen müköz bir bağdokusundan meydana gelir<sup>1,89</sup>. Göbek bağında genel kurala aykırı olarak vendeki kanda oksijen miktarı ve besin maddelerinin oranı fazla iken arterlerdeki dönüş kanında ise artık madde ve karbondioksit oranı fazladır<sup>90</sup>. Sol ve sağ göbek arterleri sırasıyla sağ ve sol internal iliyak arter dallarıdır. Pelviste birbirlerine bitişik olarak dururlar ve burada umbilikal kordona girerler. Fetal deoksijenevenöz kan göbek kordonundan iki umbilikal arter ile umbilikal ven etrafında helezonik bir rotasyon izleyerek plasentaya ulaşır ve arterler plasentanın yüzeyinde koryonik arterleri oluştururarak amniyon zarı altında dallara ayrılır ve kotiledonlara girerek alttaki villuslara delikler açarlar<sup>1</sup> (Şekil 2). Kotiledon arterleri terminal arterlerdir. Her kotiledonun bir arter ve bir venası vardır ve villus dallanmalarına eşlik ederek bölünürler; terminal villuslara ayrıldıklarında, damarlarda arterio-venöz mikrosirkülasyon son bulur. Koryonik damarların koryonik plakada birleşmesi ile tek bir ("sol") umbilikal ven oluşturur ve umbilikusa kadar uzanır. Embriyogenezin ilerleyen dönemlerinde "sağ" göbek

bağı genellikle dejenere olur<sup>1</sup>. İki, üç veya dördüncü göbek bağına varlığını sürdürmesi nadirdir. Oksijen ve besinlerden zengin kan plasentadan fetusa tek umbilikal ven ile taşınır<sup>91</sup>.



Şekil 2: Plasental vaskülarizasyon.

Umbilikal damarların sayısı, iki arterin girişlerinin birleşim yeri yakınındaki, kordonun plasental yerleşiminden itibaren nispeten tekdüze bir bölgede (sahte düğümlerin çıkıntılarında uzakta) en az 5 cm lik kısmının kesilmesi ile en iyi belirlenir<sup>88</sup>. Tek bir umbilikal arter veya hipoblastik ikinci umbilikal arterin varlığının ölümcül olmadığı göz önüne alındığında, fazlalıklarının artık olduğu bilinir. Çoğul damarlı kordonun en yaygın türü iki ven ve iki arter içermesidir. Ekstra damar, sağ umbilikal venin ekstrakorporal kısmının devam etmesine atfedilir<sup>91</sup> fakat aynı zamanda, göbek gelişiminin üçüncü ila beşinci haftasında anormal bir şekilde bölünmesini de gösterebilir.

Hoboken ve Hyrtl<sup>14</sup> umbilikal arterlerde yarım daire şeklinde kapakçıkların bulunduğunu belirtmişlerdir. Ardışık kapakçıklar arasında kalan

arter bölümünde genişlemeler görülmekte olup, bunlar Hoboken Nodülleri olarak adlandırılır. Vende kapakçıklar yoktur. Umbilikal arterlerin müsküler tabakası iyi gelişmiş olup lamina elastika internaları yoktur, ayrıca damarların vazo vazorum içermemeleri de diğer bir özelliğidir<sup>89</sup>.

Umbilikal ven ve arterlerde belirgin adventisya tabakası bulunmaz. Göbek bağının üzerini örten tek katlı yassı epitel amniyon epitelidir.

### **Umbilikal Kord'un Gelişimi**

Umbilikal kord, embriyonal yaşamda blastula evresinde görülen, trofoblast hücrelerinden gelişir<sup>92</sup>. Endometrium epiteline yapışan trofoblastlar hızla proliferasyon olarak dış ve iç hücre tabakasına ayrılırlar. 1'inci haftanın sonunda dış hücre kitlesinden gelişen sinsityotrofoblastların endometriuma ilerlemesi ile blastokistin implantasyonu gerçekleşirken; 2'nci haftada embriyoblast tabakasından epiblast ve embriyoblastın vitellus kesesine bakan yüzünde, tek sıralı kübik hücrelerden oluşan hipoblast tabakaları gelişerek iki laminalı embriyo diski oluşur<sup>21</sup>.

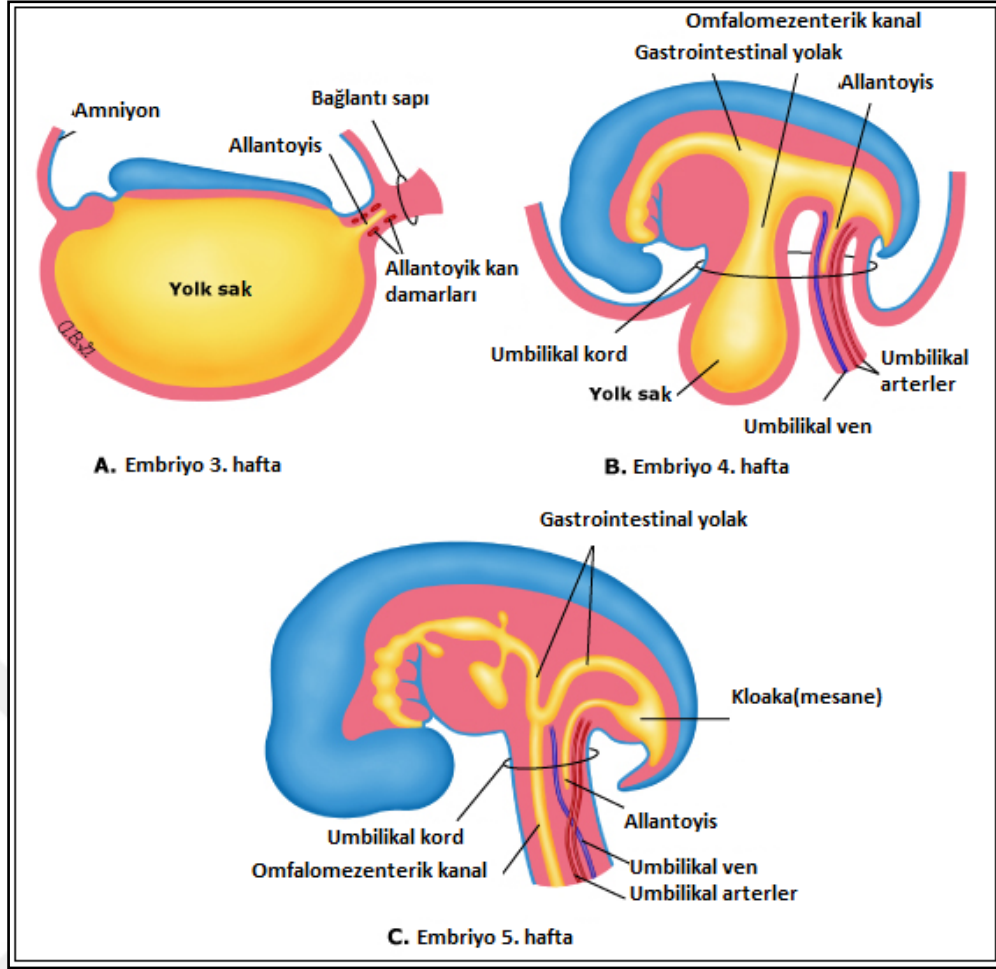
Hipoblast kökenli olduğu düşünülen bir grup hücre, sitotrofoblast tabakası ile amniyon ekzosölom boşlukları arasında çoğalarak ekstraembriyonik mezoderm denilen gevşek bir doku oluştururlar<sup>21</sup>. Böylece amniyon ve ekzosölom boşlukları sitotrofoblast tabakasından uzaklaşırlar. Amniyon boşluğu belirginleşerek amniyon kesesi, ekzosölom boşluğu ise primer vitellus kesesi adını alır

Gelişimin 11–12'nci günlerinde embriyonal kutuptaki sinsityotrofoblast tabakası lakunaları, kısa sürede birleşerek lakuna ağlarını oluştururlar<sup>1</sup>. Sinsityotrofoblast tabakası böylelikle süngerimsi bir görünüm kazanır<sup>1</sup>. Bu lakuna ağları, oluşacak plasenta villuslar arası boşlukların temelini oluştururlar. İmplant olan blastosistin etrafındaki kan damarları, kanla dolup şişerek sinüzoidleri oluştururlar. Sinüzoidlerdeki anne kanı, lakuner ağa akar ve dolanmaya başlar. Böylelikle primitif uteroplental dolaşım kurulmuş olur<sup>1</sup>. Böylelikle fetal artık ürünler, plasenta membranını geçerek, anne dolaşımına taşınırlar<sup>14</sup>.

Oksijence zengin temiz kan, oluşan lakuner ağa spiral arterler yolu ile gelir, venöz kan ise uterus venleri ile çıkar. Hipoblast tabakasından köken alan hücreler, sekonder vitellus kesesini oluşturmak üzere, primer vitellus kesesinin

iç yüzünü döşerler . Embriyonal kutupta sitotrofoblastlar yer yer çoğalarak, sinsityotrofoblast tabakasına doğru uzayan primer koryon villuslarını oluştururlar<sup>14</sup>. Gelişmenin 14'üncü gününde anembriyonal (karşı embriyonal) kutupta, sinsityotrofoblast tabaka lakunaları birleşir ve lakuna ağlarını oluştururlar. Bu bölgelere de kan dolmaya başlar. Ekstraembriyonik sölom boşluğu genişler ve koryon kesesi adını alır, duvarına da koryon denir. Sekonder vitellus kesesi gelişimini tamamlar; primer vitellus kesesi kalıntısı koryon kesesi içerisinde kistik bir yapı olarak bir süre kalır ve daha sonra kaybolur. Bu büyük koryon kesesinin oluşmasıyla amniyon ve vitellus keseleri, embriyo diski yöresinde, yassılaştırmış iki balon şeklinde, bağlantı sapı ile koryona bağlanmış olarak asılı şekilde dururlar. Embriyonun kaudalini bağlantı sapı belirler. İki laminalı yassı diskin kranyal bölgesinde, bir grup hipoblast hücresi prizmatik hal alır, sirküler ve kalın bir plak oluştururlar. Bu yapı prokordal plaktır ve embriyonun kranyalini belirler<sup>14</sup>.

Gelişmenin 16'ncı gününde allantois, vitellus kesesinin kaudal duvarının bağlantı sapı içine uzanan bir divertikulum'u olarak dikkati çeker. Bu kese, sürünge, kuş ve bazı memelilerde embriyonal dönemde, solunum ve idrar depo yeri olarak işlev görür. İnsan embriyosunda allantois küçüktür ve erken gelişme döneminde kan yapımına, geç dönemlerde ise idrar kesesi gelişimine katılır. İçinde kan damarları ve daha sonrasında vena (v.) ve arteria (a.) umbilikalileri oluşturur<sup>14</sup>. Vitellus kesesi, bağlantı sapı ve koryonun ekstraembriyonik mezoderminde 3. hafta başlarında damar gelişimi başlar. Bundan iki gün sonra ise intraembriyonik kan damarları oluşur<sup>14</sup>. Embriyogenezin dördüncü haftasında, düz olan trilaminer embriyonik disk katlanır ve yolk sak kesesi açılımını embriyoya daraltan silindirik bir C-şekilli fetusa dönüşür<sup>93</sup> (Şekil 3).



Şekil 3: Umbilikal kordun gelişimi (üçüncü haftadan beşinci haftaya gebelik).

Bu tıkanıklık, umbilikal damarlar, urakus ve omfalomesenterik kanal içerir. Omfalomesenterik kanal yolk kesesini gelişmekte olan bağırsağa bağlar. Aynı zamanda, kuyruk sindüğünün divertikülü olan allantois, oluşmakta ve urakus haline gelmektedir. Urakus gelişmekte olan genitoüriner sistemi (mesane) umbilikusa bağlar. Normal gelişimde hem omfalomesenterik kanal hem de urakus involütdür. İnvolüsyondan sonra, omfalomesenterik kanal kalıntıları devam etmez, aksine, urakus kalıntısı devam eder ve preperitoneal orta hattaki mesaneden göbeğe uzanır, bazı kişilerde görülebilir<sup>93</sup>.

Embriyonal dönemde hemen hemen tüm organlar gelişmeye başlar ve embriyo şekillenir. 8'inci haftada embriyo, insana özgü şeklini kazanır. Üç laminalı yassı embriyo diskinin silindir biçimini alarak kıvrılması, vücut şeklinin kurulmasında önemlidir. Uzunluğuna ve enine kıvrılma birlikte izlenir. Kıvrılma sırasında ve embriyo ile vitellus kesesi birleşiminde daralma olur. Kıvrılma

esnasında bir kısım vitellus kesesi son bağırsak olarak kalır ve allantoysin proksimal kısmı, embriyo içine katılır. Kıvrılmadan sonra, bağlantı sapı embriyonun ventralinde yer alır<sup>14</sup>. Embriyonun enine kıvrılması esnasında; lateral, ventral vücut duvarları oluşur ve vitellus kesesinin bir kısmı, orta bağırsak olarak embriyonun içine alınır.

Orta bağırsağın vitellus kesesi ile bağıntısı, vitellus sapı halinde daralır. Kıvrılma sonrasında, embriyonun ventral yüzünde amniyonun yapıştığı bölge, bağlantı saplarının ve vitellus kesesinin yer aldığı ventral kısımda daralarak göbek bölgesini oluşturur. Vitellus kesesi ile ilkel bağırsak arasındaki bağıntı 6. haftada vitellus sapına indirildiğinden, bağırsaklar, göbek kordonu proksimalindeki ekstraembriyonik söloma girerek, fizyolojik umbilikal fıtığı<sup>85</sup> oluştururlar. Fizyolojik fıtık varlığını 10'uncu hafta ortalarına kadar sürdürür. Göbek kordonundaki bağırsaklar 12'nci hafta başından itibaren karın boşluğuna dönerler<sup>93</sup>. Lateral ventral vücut duvarı oluşurken, vücut yüzeyini örten ektoderm ile amniyon kesesi duvarının birleşim noktası, ventralde, bağlantı ve vitellus sapları etrafında "İlkel Göbek Halkası" denilen oval bir halka oluşturur. İlkel göbek halkasından 5'inci haftada allantoys kesesi ve iki arter ile bir ven olmak üzere göbek damarlarını içeren bağlantı sapı, vitellus kesesi damarları ve vitellus kesesi, intraembriyonik ve ekstraembriyonik sölom boşluklarını birleştiren kanal geçer<sup>93</sup>.

Allantois erken dönemde kan yapımıyla ilgilidir ayrıca idrar kesesinin gelişimine katılır. İdrar fötal dönemin 9–12'nci haftaları arasında oluşmaya başlar, amniyon sıvısına katılır. İdrar kesesi genişlerken allantois, gebeliğin 12'nci haftasından önce yavaş yavaş kaybolarak urakus şeklini alır. Urakusun kalıntısı ise, doğum sonrası ligamentum umbilikalis medianayı oluşturur<sup>93</sup>. Yaklaşık 10 haftalık embriyoda amniyon boşluğu, koryon boşluğundan daha hızlı gelişerek koryon boşluğunun daralmasına ve daha sonra tamamen kapanmasına neden olur. Büyüme sırasında, amniyon kesesi duvarı, bağlantı sapı ve vitellus kesesi sapını dıştan sararak ilkel göbek kordonunu oluşturur. İlkel göbek kordonu, distalde vitellus kesesi sapı ve göbek damarlarını, proksimalinde de birkaç bağırsak halkasını ve allantois kalıntısını içerir. Vitellus kesesi, koryon boşluğunda bulunur ve kendi sapına bağlı olarak göbek kordonu ile ilişkidir, ilkel göbek kordonunda yer almaz. Amniyon kesesinin hızla büyümesi sonucu duvarı koryon kesesi duvarı ile birleşir ve koryon boşluğu

silinir. Bu süreçte vitellus kesesi de sapından kopar, amniyon ile koryon arasında yer alır . Karın boşluğu, bu dönemde hızla gelişen bağırsak halkaları nedeniyle küçüktür. Bu nedenle bağırsak halkalarının bir kısmı, göbek kordonundaki ekstra embriyonik sölom içine itilirler ve fizyolojik herniyi oluştururlar. Üçüncü ayın sonunda, bağırsak halkaları tekrar embriyonun içine alınırlar<sup>93</sup>. Bundan sonra göbek kordonundaki sölom boşluğu, allantois kesesi, vitellus kanalı ve damarları silinir. Kordonda yalnızca Wharton Jeli ile sarılı iki arter (a. umbilicalis) ve bir ven (v. umbilicalis) kalır<sup>14</sup>. Umbilikal kordun fetüs ile plasenta arasında uzanan kısmı dışında, bir de intraabdominal parçası vardır ve ince barsağa kadar uzanır. Bu kısım zamanla atrofiye olursa da, nadiren persiste ederek Meckel divertikülünü meydana getirir<sup>94</sup>.

### **Fetal Dolaşım'ın Embriyolojisi ve Fizyolojisi**

Kalp ve damar sistemi fertilizasyon sonrası 3'üncü haftada splanknik mezodermden gelişmektedir. İki ilkel kalp tüpü birleşir ve 4'üncü haftada basit kasılma yeteneği olan tüp ile kardiyovasküler sistem fetusta gelişen ilk işlevsel organ sistemidir. Yaklaşık 8'inci haftada tek lümenli tüp kalpte katlanma, şekillenme ve ayrışmalar sonucu dört odacıklı kalbe dönüşür. Foramen ovale ve interatriyal septumdaki açıklık fetal hayat boyunca sağdan sola şant için önemli rol oynamaktadır. Dördüncü embriyonik hafta boyunca aortik kardinal dolaşım, embriyoyu besler ve fetal dolaşımın temelidir. Sol altıncı aortik (pulmoner) ark, sol pulmoner arter ve aorta arasında duktus arteriozusunu oluşturur. Vitellin dolaşım, yolk sak ile gelişir; şekillenmesi gastrointestinal sistem (GIS), dalak, pankreas ve karaciğer dolaşım sistemini sağlamaktadır. Allantoyik dolaşım, koryonik villuslar ile birlikte gelişir; iki umbilikal arter ve iki umbilikal venden oluşan plasental dolaşımı oluşturmaktadır. Venöz yollar 4-8'inci haftalar arasında şekillenir ve sadece sol umbilikal ven kalır<sup>93</sup>.

Umbilikal ven fetal batin içine girer, plasentadan gelen oksijenize edilmiş kan, portal sinüs ve duktus venozus ile anastomoz yapana kadar sefalik kısmı kanlandırır<sup>95</sup>. Gelen kanın %60'ı karaciğerde esas olarak portal sinüs aracılığı ile sol ve orta lobdan geçerek, hepatik venler ile vena kava inferiora ulaşır<sup>21</sup>. Geriye kalan %40 duktus venozus ile hepatik dolaşıma uğramadan vena kava inferiora ulaşır<sup>96,97</sup>. Sol hepatik ven ile, sağ hepatik ven, portal ven ile birleştiği

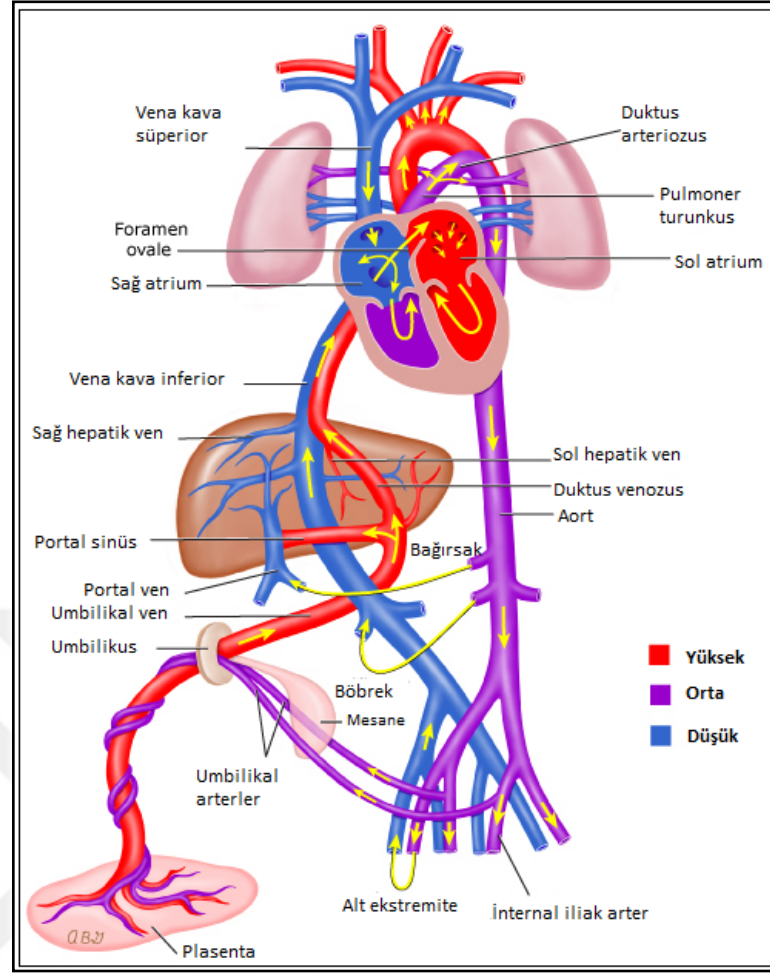
için, kan sola göre daha çok oksijenlenmiştir. Sağ hepatic / portal ven drenajı, alt vücuttan ve ekstremiteden dönen kan ile birleşir, oksijen içeriği azalır<sup>21</sup>.

İyi oksijenlenmiş duktus venozus ve sol hepatic venden gelen kan, vena kava inferiora, oradan sağ atrium duvarında bulunan kista dividens ile foramen ovaleye yönlendirilir. Böylece yüksek oksijenli duktus venozus kanının bir miktarının, vena kava superior / koroner sinüs venöz dönüş yolu ile karışma olasılığı az olan foramen ovaleye akmasını sağlar. Yani sol atriyal doluş öncelikle umbilikal ven / duktus venozus kanı yoluyla olmaktadır. Pulmoner ven dönüşlerinden katkı azdır. Böylece oksijen zengin kan sol atriumdan sol ventriküle dağılır. Üst vücut, ekstremiteler, karotid ve vertebral dolaşım ile beyin kanlanması sağlanır<sup>21</sup>.

Vena kava inferiora geçen kan hacmi foramen ovaleden fazladır. Oksijen zengin vena kava inferior kanının geri kalanı; alt vücut kısmından gelen kanla birleşen, portal sinüs aracılığı ile karaciğere uğramış az oksijenli kan, triküsbit kapak ile sağ ventriküle geçerek, vena kava superior ve koroner sinüsten venöz dönüş ile gelen kısım ile sağ ventrikülde birleşirler. Sağ ventrikül sol ventriküle göre oksijende %15 – 20 daha az doygundur<sup>21</sup>. Yukarı vücuttan gelen kanın ancak %2-3'ü foramen ovaleye yönelir<sup>98,99</sup>.

Kalp debisinin 2/3'ü sağ ventrikülden, 1/3'ü sol ventriküldendir. Pulmoner arter basıncı aortik basıncın üstünde olması nedeniyle, sağ kalbe gelen hacmin %60'ı duktus arteriosus ile inen aortaya, %7'si akciğerlere, %45'i plasentaya yönlendirilir<sup>100</sup> (Şekil 4).





Şekil 4: Fetal dolaşım (oksijen doygunluğu renklendirme ile gösterilmiştir).

### Doğum Sonrası Dönemde Fetal Dolaşım Fizyolojisi

Doğumda ilk soluk ile vasküler dağılım değişir; alveolar genişleme, alveolar kapiller oksijen gerimindeki artış nedeniyle pulmoner vasküler direnç belirgin azalır. Bu nedenle sağ atriyal ard yük, dolayısıyla sağ atriyal basınç azalır. Artan pulmoner akım sol atriyal venöz dönüşü artırarak sol atriyal basınç yükselir. Sol atriyal basınç sağ atriyal basıncın üzerine çıkmasıyla foramen ovale fizyolojik olarak kapanır. Fonksiyonel olan akciğerden oksijen zengin kanın dönüşü ile pulmoner damar basıncındaki azalma olur ve bu iyi oksijenize kanın duktus arteriozusa geri akımı gerçekleşir. Duktus arteriozusta oksijen gerilimindeki lokal artış nedeniyle duktusun prostoglandinlere cevabı değişir ve belirgin vazokonstrüksiyon görülür<sup>101</sup>. Duktus arteriozusun fonksiyonel olarak kapanması ve akciğerlerin açılmasıyla, sağ ventrikülden ayrılan kan öncelikle

pulmoner damarlara girer ve sol kalbe dönmeden oksijenlenmiş hale gelir<sup>21</sup>. Umbilikal arterlerin kord ve batin içindeki kısmı doğumda umbilikal kordun klemlenmesi ya da dış ortamdaki düşük ısı ile şiddetli bir spasm sonucu spontan kapanır<sup>83</sup> Fetal yaşamda paralel olarak çalışan ventriküller ansızın seri olarak çalışmaya başlamasıyla umbilikal arterler doğumdan sonra üç ila dört gün içinde atrofiye uğrayarak yok olurlar ve umbilikal ligamenti oluştururlar; batin içindeki kalıntıları ligamentum teres'i oluşturur<sup>21</sup>. Fetusta plasental kan akımı durduğu için venöz dönüş azalır. Böylece atrial basınçtaki azalma daha belirgindir<sup>102</sup>. Duktus venozus, doğum sonrası 10 ila 96 saat içinde daralarak fonksiyonel olarak, iki üç hafta içinde de anatomik olarak kapanırlar ve ligamentum venozum'u oluştururlar<sup>21</sup>.

## **Gebelikte Maternal Metabolik ve Endokrin Değişiklikler**

Gebelikte kadının hemen hemen her organ ve sisteminde derin anatomik ve fizyolojik değişiklikler meydana gelir. Bu fizyolojik, metabolik ve endokrin adaptasyonlar, konsepsiyonun oluşmasından hemen sonra başlar ve doğuma kadar devam eder. Gebelik sürecinde oluşan farklılıklar doğumdan sonra birkaç hafta içinde gebelik öncesi duruma geri dönerler<sup>103</sup>. Bu değişikliklerin amacı, fetomaternal ünitenin ihtiyaçlarını karşılamaktır.

### **Endokrin Adaptasyonlar**

Maternal endokrin adaptasyonlar, hipotalamus, hipofiz, paratiroid, tiroid, adrenal bezler ve overlerdeki değişimleri kapsar ve fetal-plasental-maternal ünitenin etkileşimleriyle bağlantılıdır.

### **Hipotalamik Hormonlar**

Hipotalamus, vücutta birden fazla bölgeden gelen iletileri koordine ederek, hücreden hücrelere iletişim yoluyla (parakrin sinyalleme), endokrinolojik olarak hipotalamik-pitüiter aks yoluyla, hücrenin kendi ile etkileşim (otokrin sinyalizasyon) ve kendisini etkileme (intrakrin) yollarını kullanarak endokrin çevrenin büyük kısmını regüle eder. Bu aks, stimulatör ve inhibitör mediatörler kullanılarak tiroid bezinin, adrenal bezin ve gonadların işlevini doğrudan etkiler. Büyüme, emzirme ve su dengesini düzenlenir<sup>104,105</sup>.

Bu doğal işleyiş için intakt bir hipotalamus gereklidir. Bununla birlikte, gerekli ve yeterli hormon replasman tedavisi uygulandığı sürece, sistematik işleyişi elde etmek için yardımcı üreme tekniklerinin kullanılmış olmasının önemi yoktur<sup>106</sup>.

Gonadotropin salıcı hormon (GnRH), kortikotropin salınım hormonu (CRH), büyüme hormonu salan hormon (GHRH), tiroptin salıcı hormon (TRH) ve prolaktin salıcı faktörler hipotalamik stimulatör hormonlar, somatostatin ve prolaktin önleyici faktörler ise hipotalamik inhibitör hormonlardır. Bu hormonlar gebe olmayan kadında dolaşımında neredeyse hiç bulunmamakla beraber gebede portal dolaşımda biyolojik aktif formda, yüksek konsantrasyonlarda bulunurlar. İstisnai olarak bu hormonların birçoğunun dolaşımdaki konsantrasyonları, kendileri ya da alternatif benzer formlarının plasental üretimi nedeniyle gebelik sırasında yükselir.

GnRH'nin ana kaynağı, büyümesinde ve işlevinde rol oynayabileceği plasentadır<sup>107</sup>. Kortikotropin salıcı hormon (CRH), strese yanıtta adrenokortikotropik hormon (ACTH) sekresyonunu düzenler, plasental ve koryonik trofoblastlar ile amniyon ve desidua hücreler tarafından eksprese edilir<sup>108,109</sup>. Plasental hipotalamo-pituitar aks (HPA) ekseninde, kortizol desidua-trofoblast-membranlar bölmesindeki CRH salınımını uyarır<sup>110</sup>. Plasental CRH, maternal ve fetal hipofiz aktivasyonunu daha ileri götürmekte ve güçlü bir pozitif feed back döngüsü oluşturmaktadır. CRH'nin term ya da preterm dönemdeki yükselişi eylemin başlatılmasına bir uyarı olarak önerilmiştir<sup>111,112</sup>. Gebe vücut CRH'nin yanı sıra CRH ile yüzde kırkbeş oranda homoloji oluşturan ve aynı işlevlere sahip urokortini de salabilir<sup>113</sup>. Ürokortin 2 ve 3, gestasyonel dokuda karakterize olup vasküler endotel tonus kontrolünde rol oynamaktadır. CRH ile yapısal homoloji göstermelerine rağmen ACTH sekresyonunu uyaramazlar<sup>114</sup>.

GHRH'nin gebelik boyunca konsantrasyonu gebe olmayan kadınlarla aynıdır<sup>115</sup>. Ancak büyüme hormonu (GH) değerleri, bu hormonun bir varyantının (vGH) plasental salınmasına bağlı olarak gebelik esnasında yükselir<sup>116,117</sup>.

Somatostatin bir nöropeptittir ve aynı zamanda plasenta tarafından üretilmektedir. Plasental somatostatatinin insülin direncine neden olan insan koryonik somatomammotropini (hCS) hormonu üretimini inhibe ettiği görülmektedir. Do-

layısıyla gebeliğin ikinci yarısında azalan somatostatin salınımı o sırada gözlemlenen insülin direncinde bir faktör olabilir.

TRH sistemik dolaşımında artmaz. İmmünolojik olarak aktif TRH'nin plasental sentezi düşük düzeydedir<sup>118</sup>. Eksojen olarak uygulanan TRH plasentayı geçmekte ve fetal hipofizi uyarabilmektedir<sup>119</sup>.

Kisspeptin, tümör süpresör gen olan KISS-1'in nöropeptid ürünüdür [26]. GnRH salımı yoluyla merkezi kontrol altındadır<sup>120,121</sup>. Leptin eksikliği ile ilişkili üreme işlev bozukluğu, KISS-1'in azalmış ekspresyonuyla ilişkili olabilir. Kisspeptin plasentada sınırsız trofoblastlar tarafından üretilir, gebelikte serum seviyeleri belirgin olarak artar ve plasentasyonda (trofoblast invazyonu) rol oynar<sup>122,123</sup>.

### **Hipofiz Bezi**

Gebelikte hipofizin ön lobu laktotrop hipertrofisi ve hiperplazi nedeniyle üç katına kadar büyür. Bu değişiklikler postpartum dönemde tamamen çözülmez de, hipofizin manyetik rezonans görüntülemesi, doğumdan sonraki altı ay içinde normal volüme geri dönüşünü göstermektedir<sup>124</sup>.

Anterior Hipofiz gebelikte muhtemelen hamilelik boyunca yüksek olan östradiol ve progesteron nedeniyle, plasenta ve fetal membranlar tarafından üretilen inhibin A ve inhibin B'nin yüksek maternal serum düzeylerine bağlı olarak dolaşımdaki gonadotropin konsantrasyonları düşer. Bu nedenle GnRH azalır. Dolayısıyla gebelikte büyüme hormonu üretimi azalır. Hipofizer GH, 24 haftalık gebelik haftasında gerileme gösterir ve yerini 35 haftada yükselen plasenta kaynaklı GH'a bırakır<sup>115,125</sup>.

Muhtemelen kortizolle stimüle olan trofoblastlar tarafından üretilen CRH'ye yanıt olarak serum ACTH konsantrasyonlarındaki artış, serum, tükürük ve üriner kortizol artışlarıyla ilişkilidir<sup>110,126,127</sup>. Dolayısıyla, gebelik göreceli hiperkortizolizm halindedir<sup>108</sup>.

Hipofizin Ara Lobu gebelikte hipofizin orta lobu hacim artışı, ilk trimesterde artan melanosit uyarıcı hormon (MSH) seviyeleri ile korelasyon gösterir. Muhtemelen fetus olası bir alfa-melanotrofin kaynağıdır<sup>128</sup>. Gebelikteki hiperpigmentasyon (linea nigra, kloazma) artmış MSH düzeyleri ile bağlantılıdır<sup>129</sup>.

Hipofizin arka lobu, supraoptik ve paraventriküler hipotalamik çekirdekler tarafından üretilen oksitosin ve antidiüretik hormon (ADH, arginin vazopressin) için bir saklama terminalidir. Antidiüretik hormon plazma sodyum konsantrasyonu ile belirlenen plazma osmolalitesinin kontrolünde rol oynamaktadır.

İnsan koryonik gonadotropinindeki artıştan dolayı, ADH salınımı ve su-suzluk için osmoreseptörlerin sıfırlanması nedeniyle gebeliğin başında plazma sodyum konsantrasyonu yaklaşık 5 meq/L düşmektedir<sup>130,131</sup>. Bir başka değişiklik, ADH metabolik klirens oranının, 10'uncu gebelik haftasında plasenta tarafından salınan vazopresinaz nedeniyle belirgin bir şekilde artmasıdır<sup>132</sup>. Plazma ADH konsantrasyonu genellikle hamilelikte normaldir<sup>133</sup>, ancak bazı kadınlar geçici diyabet insipidusundan dolayı poliüri geliştirirler. Bu kadınların en azından bir kısmı ADH'nin sekresyon rezervini azaltabilir.

Oksitosinin plazma konsantrasyonları gebelik boyunca eylemin başlangıcına kadar sürekli yükselir, doğum sürecinde ve laktasyon döneminde duktal düzeyinde miyoepitelyal hücrelerin uyararak süt atılımını sağlar<sup>134</sup>. Postpartum, meme başı stimülasyonu oksitosin salınımını teşvik eder.

### **Paratiroid Bezi**

Paratiroid hormonu (PTH) kalsiyum homeostazisini, paratiroid 1 reseptörü (çoğunlukla böbrek ve kemikte ifade edilir) ve paratiroid 2 reseptörü (çoğunlukla diğer endokrin doku, plasenta ve beyinde ifade edilir) aracılığı ile lokal olarak regüle eder. Kalsiyum seviyeleri, PTH seviyeleri ile ters korelasyon gösterir. Etkilenen PTH seviyeleri gebeliğin ilk yarısında azalır, ikinci trimesterde en düşük seviyededir ve sonra yükselir<sup>135,136</sup>. Sadece hamilelik sırasında (ve yaşam döngüsü boyunca başka hiçbir zaman olmadığı şekilde) D vitamini metabolizması kalsiyumdan ayrılır ve böylece 1,25-dihidroksivitamin D düzeyleri, serum kalsiyum konsantrasyonlarından bağımsız değişir<sup>137,138</sup>.

### **Tiroid Bezi**

Gebeliğin metabolik gereksinimlerini karşılamak için tiroide bir takım fizyolojik değişiklikler ortaya çıkar ki, bu değişiklikler bazen maternal tiroid fonksiyon bozuklukları ile karıştırılabilir<sup>139,140,141</sup>. Bunların en büyüğü, serum tiroksin bağlayıcı globulin (TBG) konsantrasyonlarındaki artış ile maternal total ve bağlı

tiroid hormon düzeyleri yükselir. İkincil olarak birçok tiroid hastalığının tarama ve tanısında anahtar rol oynayan TSH (Tiroid Stimulan Hormon; Tirotropin) ilk 12 hafta boyunca hCG (insan koryonik gonadotropin) düzeylerindeki artış ve hCG nin TSH reseptörlerini zayıf şekilde uarması nedeni ile gebeliğin erken haftalarında düşer. Böylelikle tiroid hormon salgısı uyarılır, serbest tiroksin (ST4) düzeyleri yükselir ve hipotalamusta TRH baskılanır ve sonuçta hipofizer TSH salgısı sınırlanır. İlk üç aydan sonra, TSH değerleri bazal düzeylere döner, üçüncü üç ayda ise plasentanın büyümesi ve plasental deiyodinaz enziminin üretimine bağlı olarak giderek artar<sup>139</sup>.

Gebelikte tiroid bezinin artmış metabolik fonksiyonunun sonucu olarak maternal iyot alımı artmalıdır. Gebe, emziren, gebelik planlayan kadınlar için diyetle günlük ortalama 150 mcg ( gebe kadınlar için 220 mikrogram ve emziren kadınlar için 290 mikrogram) iyot alımı önerilir<sup>142</sup>.

Over hiperstimülasyonuna maruz kalan (örn. IVF) kadınlar genellikle normal referans aralıklarında olan tiroid fonksiyonlarında küçük değişikliğe sahip olacaktır. Ekzojen gonadotropinlerle tedavi, serum TBG, T4 ve T3 konsantrasyonlarında bir artışa, serum serbest T4 konsantrasyonunda bir düşüşe ve serum TSH konsantrasyonlarında küçük bir artışa neden olur<sup>143</sup>.

Maternal T4 gebelik süresince fetusa geçer ve normal fetal beyin gelişimi için gereklidir. Bu durum, fetal tiroid bezinin iyodu konsantre edebilme yeteneği kazandığı ve tiroid hormon sentezlemeye başladığı 12'nci gebelik haftasından önce daha da hayati niteliktedir.

Hipotiroidizm veya kontrolsüz tirotoksikoz, kontrol altında olan yada tedavi edilen tirotoksikoz ile kıyaslandığında maternal kalp yetmezliği ya da artmış preeklampsi gibi kötü obstetrik sonuçlarla ilişkilidir. Aşık maternal tiroid hastalıkları ve hatta subklinik maternal tiroid hastalıklarının fetal gelişim üzerine olası etkileri konusunda da endişeler mevcuttur. Ek olarak, maternal tiroid dokusunu etkileyen ilaçlar plasentayı geçerek fetal tiroid bezini etkileyebilir<sup>139</sup>.

Maternal tiroid dokusunun hacmi üçüncü üç ayda, birinci üç aya nazaran %30 daha büyümüştür. Ancak dikkat çekici boyutlar söz konusu ise guatr varlığı daima araştırılmalıdır. Gebelikte tiroid büyüklüğü ve fonksiyonu üzerine yapılan çalışmaların meta-analizi, muayene ve palpasyon ile tahmin edilen veya ultrasonografiyle ölçülen tiroid boyutunun yalnızca iyot eksikliğinin coğrafi bölge-

lerinde arttığını ve ortalama gland boyutundaki artışın normal aralıkta kaldığını tespit etmiştir<sup>144</sup>.

## **Hipertiroidizm**

Hipertiroidizm azalmış TSH ve artmış serbest T4 seviyeleri ile karakterizedir. Hipertiroidizm gebeliklerin %0,2 kadarında saptanır; Graves hastalığı bu olguların %95'ini oluşturur<sup>139</sup>. Her ne kadar hipertiroidizmin ve diğer bazı tiroid dışı hastalıkların bazı semptomları gebeliğin bazı olağan semptomları ile benzerlik gösterse de, serum tiroid fonksiyon testleri tiroid hastalıklarının diğer ihtimallerden ayırt edilmesini sağlar. Yetersiz tedavi edilmiş hipertiroidizm tıbbi nedenlerle erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve muhtemelen fetal kayıp riskinde artış ile ilişkilidir<sup>139</sup>. Maternal hipertiroidizm olgularının çoğunda yeni doğan bebek ötiroid durumdadır. Graves hastalığı olan gebe kadınlarda bulunan immunoglobulinlerden, tiroid stimulant immunoglobulinler fetal tiroid bezini uyabilir ve tirotropin bağlayıcı inhibitör immunoglobulinler olarak ta bilinen TSH bağlayıcı inhibitör immunoglobulinler fetal tiroid bezini baskılayabilir. Graves hastalığı olan gebelerin yenidoğan bebeklerinde geçici hipotiroidizm, hipertiroidizm veya neonatal Graves görülebilir. Graves hastalığı olan her kadında fetal tirotoksikoz olasılığı akılda tutulmalıdır.

Subklinik hipertiroidizm gebelerin %1,7'sinde rapor edilmektedir ve anormal derecede düşük TSH konsantrasyonları varlığında serbest T4 düzeylerinin normal olması ile karakterizedir. Kötü obstetrik sonuçlarla ilişkisi gösterilememiştir. Antitiroid ilaçlar plasentayı geçtiğinden ve teorik olarak fetal ve neonatal olumsuz etkilere yol açabileceğinden, gebelikte subklinik hipertiroidizmin tedavi edilmesi güvenilir ve gerekli değildir<sup>139</sup>.

## **Hipotiroidizm**

Aşık hipotiroidizm gebeliklerin 2-10/1000 kadarında bulunur. Yüksek TSH ve düşük serbest T4 düzeyleri ile karakterizedir. Hipotiroidizmde guatr şart değildir, Haşimato tiroiditi ve endemik iyot eksikliği olan kişilerde guatr genellikle vardır. Haşimato tiroiditi gebelikte hipotiroidizmin en sık nedenidir, başta antitiroid peroksidaz olmak üzere otoantikolar ile tiroid bezi dokusunun tahrip edilmesine bağlıdır. Maternal ve fetal T4 sentezi için annenin iyot alımı yeterli düzeyde olmalıdır. Tedavi edilmemiş maternal aşık hipotiroidi düşük doğum

ağırlığı, yenidoğanda nöropsikolojik gelişimde bozulma, spontan abortus, preeklampsi, erken doğum, dekolman plasenta ve fetal ölüm gibi kötü obstetrik sonuçlarla ilişkilidir. Aşık hipotiroidili kadınlarda gebelik süresince yeterli tiroid hormon replasmanı komplikasyon gelişim riskini en düşük düzeylere indirecektir. Maternal tiroid inhibitör antikörlerin plasentayı geçmesi ve fetal hipotiroidizme yol açması nadirdir. Haşimoto tiroiditi olan kadınların yenidoğanlarında fetal hipotiroidizm prevalansı 1/180.000 olarak hesaplanmıştır. Subklinik hipotiroidizm; yüksek TSH seviyeleri varlığında serbest T4 seviyelerinin normal olması şeklindedir. Gebelikteki prevalansı %2-5 olarak hesaplanmıştır<sup>139</sup>. Sağlıklı bir gebede subklinik hipotiroidizmin aşık hipotiroidizme ilerlemesi muhtemel değildir. Bazı çalışmalarda, maternal subklinik hipotiroidinin erken doğum, dekolman plasenta, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı, ciddi preeklampsi ve gestasyonel diyabet gibi obstetrik sorunlardaki artış ile birlikte olduğu gösterilmiştir<sup>139</sup>. Ancak diğer çalışmalarda maternal subklinik hipotiroidi ile kötü obstetrik sonuçlar arasında bağlantı kurulamamıştır. Halihazırda, gebelikte subklinik hipotiroidizmin tanı ve tedavisinin bu obstetrik sonuçları iyileştirebileceğini destekleyen kanıt mevcut değildir<sup>139</sup>.

Her gebeye rutin olarak tiroid hastalığı taraması önerilmemektedir, yalnızca aşık hipotiroidi için artmış riskleri bulunan gebelerin taranmasını önerilmektedir<sup>139</sup>. Bunun en önemli nedeni gebelikte maternal subklinik hipotiroidinin tarama, tanı ve tedavisinin çocuklarda nörobilişsel sonuçlarda iyileşme sağladığının gösterilememesidir. Tiroid fonksiyon testi (TFT) değerlendirmesi anamnezde tiroid hastalığı öyküsü veya ilişkili olabilecek semptom varlığı gibi endikasyonlar dahilinde yapılmalıdır. Büyük guatrı veya bariz nodülleri olan gebe kadınlarda, gebe olmayanlar gibi TFT'ye bakılması uygun olacaktır.

Gebelikte tiroid hastalığı tanısı için TSH ve serbest T4 düzeyleri ölçülmelidir. Ancak TSH, tiroid durumunun en güvenilir göstergesidir çünkü bağlayıcı hormonların etkisinden bağımsız, hipofiz bezi tarafından algılanan tiroid hormon seviyelerinin dolaylı bir yansımasını verir. Hastanın aşık hipertiroidisi olduğu klinik olarak düşünülüyorsa (TSH seviyesi düşük ancak serbest T4 normal olduğunda) serbest T3 düzeyleri de ölçülmelidir. Tüm gebelere rutin tiroid otoantikör taraması şu anki bilgiler ışığında önerilmemektedir. Aşık tiroid hastalıklarında ve hatta subklinik tiroid disfonksiyonlarında antitiroid antikör ölçümleri yapılması önerilmektedir. Ancak, bu antikörlere ait sonuçlar ötiroid veya



tiroid hastalıklı bir gebede tedaviyi ve yönetimi nadiren değiştirir ve halihazırda bu antitiroid antikoların rutin olarak ölçülmesini destekleyecek yeterli kanıt mevcut değildir. Yine hiperemezis gravidarumlu olgularda aşık ar hipertiroidizmin diğer belirti ve bulguları olmadığı sürece rutin olarak tiroid hormon düzey ölçümü önerilmemektedir<sup>139</sup>.

Aşık ar hipotiroidizmi olan gebelerde olumsuz sonuç gelişme riskini en aza indirmek için uygun tiroid hormon replasmanı verilmelidir. Aşık ar hipertiroidizmi olan gebeler olumsuz sonuç gelişme riskini en aza indirmek için tiroamidlerle tedavi edilmelidir<sup>139</sup>.

Amerikan Tiroid Derneği (ATA) her üç ay için özgün TSH referans aralıkları önerir, birinci üç ay için 0.1-2.5 mIU/L; ikinci üç ay için 0.2-3.0 mIU/L; üçüncü üç ay için 0.3-3.0 mIU/L. TSH seviyeleri anormal derecede düşük yada yüksek olduğ unda ikinci adımda serbest T4 seviyeleri ölçülmelidir<sup>139</sup>.

## **Adrenal Bez**

Adrenal bezler gebelikte morfolojik değişikliğ e uğramazlar. Adrenal steroidogenezde, mineralokortikoidler, glukokortikoidler ve seks steroidleri olmak üzere üç tip steroid mevcuttur.

ACTH ve hiperkalemi nin yanı sıra, renin-anjiyotensin sistemi adrenal aldosteron salınımının temel belirleyicisidir. Bu sistem, gebelik sürecinde vasküler rezistans ve kan basıncındaki azalma ve anjiyotensin II'ye vasküler yanıtın ilerleyici azalması ile gebelik sırasında uyarılmaktadır<sup>145,146</sup>.

Gebeliğin sekizinci haftasında aldosteron düzeylerinde çarpıcı bir artış gözlemlenmekte ve üçüncü trimesterde gebe olmayan övolemik erişkinlerde gözlenen üst sınırların dört ila altı misline kadar yükselmeye devam etmektedir. Kan basıncı genellikle ikinci üç ayda, gebelik başlangıç değerinin 10 mmHg altındadır.

Progesteron mineralokortikoid reseptörüne bağlanmak üzere aldosteron ile yarışmasından dolayı natriüretik bir etkiye sahiptir, konsantrasyonu aldosteronunkine paralel olarak değişir, plasenta tarafından üretilen progesteron konsantrasyonları gebelik boyunca artar<sup>147</sup>. Gebelik sırasında yüksek plazma aldosteron düzeylerinin progesteron gibi tuz kaybına neden olan faktörlere karşı bir telafi edici yanıtı ve hücre dışı sıvının böbrek tarafından artmış filtrasyonunu yansıttığı düşünölmektedir. Bununla birlikte birçok çalışma

aldosteronun etkisinin progesteronun etkisinden ayrı olabileceğini göstermektedir; sodyum dengesi diyetteki sodyumdaki azalma veya artışlarla bozulduğunda, plazma aldosteron düzeylerinde acil ve uygun değişiklikler gözlenmesi örnektir.

Yükselen sodyum düzeylerinde, aldosteron seviyesi, plazma seviyesindeki yüksek stabil progesteron varlığında, övolemik gebe erişkinlerde gözlemlenen değerlere düşer. Bu nedenle, aldosteronun sodyum dengesinin korunması için periferik vasküler dilatasyonda kritik önem taşıdığı düşünülmektedir. Bu öngörü, relaksin adı verilen, insülin ailesine ait, vazodilatör faktörün erkek hayvanlara ve kastre edilmiş dişilere uygulandığında, insan gebeliğindeki karakterize vasküler değişiklikler gözlenmesi ile güçlenmiştir. Relaksin normalde korpus luteumda üretilmesine rağmen, gebelikte plasenta ve desidüadan da büyük miktarda üretilir.

Atriyal natriüretik peptidin (ANP) dolaşımdaki konsantrasyonu, plazma renin aktivitesi ve serum aldosteron konsantrasyonları üçüncü trimesterde zirveye ulaştığında en geç ulaşır<sup>146</sup>. Bu gözlemler, muhtemelen kan basıncında düşüğe bağlı etkileyici bir hipovolemi durumu ile uyumludur. ANP gibi diğer humoral faktörler de gebelik sırasında hacim düzenlemesine katkıda bulunur.

Adrenal kortizol HPA kontrolündeyken, ikinci ve üçüncü trimesterde plasental CRH artınca maternal ACTH ve serbest kortizol de gebelik boyunca artar<sup>148</sup>. Kortizol bağlayıcı globulin, hamilelik sırasında iki ila üç kat artar, böylece dolaşımdaki toplam kortizol, serbest kortizol konsantrasyonundan kat kat yüksektir.

Seks hormonu bağlayan globulinde gebelikte artış olması nedeniyle total testosteron konsantrasyonları yükselir. Serbest testosteron konsantrasyonu, 28'inci hafta sonrası artar<sup>149</sup>. Dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) seviyesi, fetal üretimi artmasına rağmen metabolik klerens oranı artışı nedeniyle azalır, androstenedion konsantrasyonu üçüncü trimesterde artar.

## **İnhibinler ve Aktivinler**

İnhibinler ve aktivinler, transforme edici büyüme faktörü beta (TGF  $\beta$ ) süper ailesinin üyesidirler<sup>149</sup>. İnhibinler ve aktivinler desidua, membranlar ve fetus tarafından üretilir; ancak plasenta ana kaynaktır<sup>150,151</sup>. TGF'lerin ölçümünün

faydalı olduğu gösterilen tek uygulama, bir Down sendromu tarama programının parçasıdır<sup>152</sup>.

İnhibin, beta altbirimi iki farklı biçimde olabileceği için A ve B olmak üzere iki formda bulunur. Korpus luteum, ilk trimesterde düzeylerinin yükselmesine katkıda bulunur ancak ana salınım kaynağı plasentadır<sup>153</sup>. Gebelerde değişen yalnızca İnhibin A'dır<sup>154</sup>. Konsantrasyonları haftalara göre değişik düzeylerde; termde en yüksek değere ulaşır<sup>155</sup>. Gebelik kaybı, ektopik gebelik, preterm doğum ve preeklampside erken teşhis için inhibin düzeylerinin ölçülmesi; in vitro fertilizasyon-embriyo transferi veya ovulasyon indüksiyon protokollerini takiben tekil çoğul gebelik açısından ve Down sendromu taramasında maternal taramada dördüncü bir belirteç olarak kullanılır<sup>156,157</sup>.

Aktivin A, iki inhibin A beta altbiriminden oluşur. 24 haftadan sonra, Aktivin A seviyeleri yükselir<sup>158,159</sup> ve termde pik yapar. Doğum eylemi ve fetal hipoksik stres durumunda Aktivin A'nın muhtemel bir rolü araştırılmaktadır<sup>160,161</sup>. Aktivin A ektopik gebelik için olası bir belirteçtir, düzeyleri spontan düşüklere göre anlamlı derecede azdır<sup>162</sup>.

Aktivin'in biyolojik fonksiyonuna monomerik bir glikoprotein olan follistatin aracılık eder ve aktivin'in reseptörlerine bağlanmasını önler. Follistatin ile ilgili gen (FLRG) proteininin moleküler yapısı follistatininkine çok benzemektedir ve her ikisi de işlevselliğini düzenleyen Aktivin A ile fiziksel olarak etkileşime girer<sup>163</sup>.

## Ürokortinler

Ürokortin, CRF peptid ailesinin üyesidir, parakrin / otokrin eylemlerle insan üreme fizyolojisini etkileyebilir. CRF reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanır ve in vitro olarak ACTH'yi serbest bırakmak için etki eder<sup>164</sup>. Plasental hücrelerden ACTH, prostaglandinler ve aktivin A salınımını uyardığını ve plasental damarın kan akışına direncini düzenlediği gösterilmiştir<sup>165</sup>. Spesifik hücre içi yolları aktive ederek uterus kontraktilesini uyarabilmesi ürokortinin gebelik ve doğumda rol oynadığını göstermektedir<sup>166</sup>. Ürokortinin CRF bağlayıcı proteine bağlanmaları nedeniyle CRF aktivitesini taklit edebilirler.

Ürokortin konsantrasyonları, anneden, plasentadan fetusa kan akışının hemodinamik değişiklikleriyle korele olup, anne vasküler direncini azaltmak ve plasental perfüzyonun arttırmak için fetal kaynaklardan yüksek miktarda

salınabilir<sup>167</sup>. Uterus sessizliğini sürdürmede fetüs ve anne çevresinin etkileşiminde rol oynar. Endotel ve düz kas hücrelerinde reseptörleri bulunur, bunların aktivasyonu, endotele bağımlı (nitrik oksit yolağının aktivasyonu) ve endotelden bağımsız (doğrudan vasküler düz kas gevşemesi uyarımı) mekanizmalarıyla çevresel vasküler direnci modüle eder<sup>168</sup>. Bu sayede, maternal hipertansif bozukluklara adaptif fetal yanıt verilebilir<sup>169</sup>. Anne serumunda yüksek ürokortin düzeyleri hem term hem de preterm doğum ile ilişkili bulunmuştur. Konsantrasyonları gebeliğin daha erken döneminde, preterm doğuran kadınlarda belirgin olarak daha yüksektir<sup>166</sup>.

Strese yanıtta plasenta, desidua ve fetal membranlar ürokortin 2 ve 3'ü salar ancak CRF ile homolojisine rağmen plasental ACTH salınımını uyarmazlar<sup>114</sup>.

### **Metabolik Uyumluluk**

Özellikle gebeliğin geç dönemlerinde maternal fizyoloji, glikoz ve lipid metabolizmasını etkileyen plasental hormonlardan önemli ölçüde etkilenir ve böylece fetüs için her zaman bol miktarda yakıt ve besin bulundurması sağlanır<sup>170,171</sup>. Ek olarak, maternal kilo alımının küçük bir kısmı metabolik değişiklikler üzerine kuruludur; hücreler içinde yağ, protein ve su birikimine neden olur. Bu değişiklikler gebelik sonlarına doğru fetal büyüme ve besin talebinin arttığı dönemlerde önemlidir. Bununla birlikte, gebelik sırasında maternal vücut kitle indeksinin (VKI) aşırı miktarda artması obstetrik sendromların (gestasyonel diyabet, preeklampsi, preterm doğum) gelişimi için bir risk faktörüdür ve kadının geleceğini tehlikeye atmaktadır.

Plasenta, glikoz, amino asitler ve keton cisimciklerini fetusa kolayca aktarır, ancak büyük lipidleri geçirmemektedir. Annenin fizyolojik yanıtı, hem artan insülin direnci hem de lipolitik hormonların artmış plazma konsantrasyonları ile kolaylaştırılan karbonhidrattan yağ kullanımına geçiş ile karakterizedir<sup>170</sup>. Bu uyarlamalar, annenin açlık ve tokluk dönemleri arasında salınması nedeniyle, glukoz ve insülin düzeyinde büyük dalgalanmalara neden olur. Açlık durumunda glukoz fetusa ayrılır, annede hızla glikoz konsantrasyonu düşer<sup>170</sup> Bu arada plazma keton ve serbest yağ asidi konsantrasyonları yükselir<sup>171</sup>; alternatif yakıtlar anneye sunulur. Yani plasenta, anne karbonhidrat ve lipid metabolizmasını değiştiren plasental hormonların üretimi ve glikoz, yağ ve proteinin

transplental geçişini kontrol ederek maternal-fetal yakıt metabolizmasını iki önemli yönde etkiler.

### **Glikoz Metabolizması**

Gebeliğin ilerleyen dönemlerindeki karbonhidrat metabolizması, büyü-  
mekte olan fetusa glikoz ve amino asitler sağlamaya, diğer yandan maternal  
ana yakıt kaynağı olarak ekstra serbest yağ asitleri, ketonlar ve gliserol sağla-  
mak üzere yönlendirilir. Normal gebelik, insülin salgılayan pankreatik beta hü-  
crelerin hiperplazisi, insülin sekresyonunun artması, insülin duyarlılığında erken  
bir artış ve bunu takiben progresif insülin direnci ile karakterizedir<sup>170</sup>. İnsülin ve  
insülin benzeri büyüme faktörleri, enerji metabolizmasının, hücre  
proliferasyonunun, doku gelişiminin ve farklılaşmanın düzenlenmesi için gerek-  
lidir.

Prolaktin ve koryonik somatomammotropin (hCS, aynı zamanda insan  
plasental laktojen (hPL) olarak da adlandırılır) gibi laktojenik hormonlar gebelik-  
te pankreatik beta hücrelerinin sayısının artmasına neden olur. Gebelik sırasın-  
da, insülin salgılayan pankreatik beta hücrelerinin hiperplazisini düzenleyen  
mekanizma iyi tanımlanmamıştır. Farelerde yapılmış bir çalışmada, prolaktin  
reseptörü aracılığıyla laktojenik hormon sinyali vermenin, serotonin sentezinde  
hız sınırlayıcı aşamayı kontrol ettiğini ve serotonin sinyallemesinin beta hücre  
kütlesinin uyarlanabilir artışına neden olduğunu gösterdi<sup>172</sup>. Farelerdeki bir baş-  
ka çalışmada, menin'in (MEN1 geninin protein ürünü) normal hamilelikte muh-  
temelen artan prolaktin düzeyleri nedeniyle bastırıldığı ve pankreas adacık hü-  
cresi büyümesinin bu ortamda uyarıldığı bildirilmiştir<sup>173</sup>. Aksine, menin ekspres-  
yonu, insülin salgılayan pankreatik beta hücrelerinin hiperplazisini engelledi ve  
gestasyonel diyabetle sonuçlandı. Protein ile indüklenen beta hücre artışı için,  
beta hücre replikasyonunda bir transkripsiyon faktörü olan Fox M1'e de ihtiyaç  
duyulmaktadır<sup>174</sup>.

İnsülin seviyeleri açlıkta ve postprandiyal dönemde daha yüksektir. Bu-  
na kıyasla, artmış doku glikojeni depolanması, periferik glikoz kullanımının art-  
ması, karaciğer glikoz üretiminde azalma, fetusun özellikle gebeliğin sonlarında  
belirgin glikoz tüketimi gibi nedenlerle açlık glikoz konsantrasyonları gebelikte  
%10-20 daha düşüktür.

Gebelikte ikinci trimesterde başlayan ve üçüncü trimesterde pik yapan maternal insülin direnci, büyüme hormonu, CRH (ACTH ve kortizol salınmasını sağlayan), hCS ve progesteron da dahil olmak üzere artmış plasental plazmid salgısı sonucu ortaya çıkan fizyolojik bir süreçtir. hCS, 30'uncu gebelik haftasında maternal insülin direncinin gebelik boyu zirve değere ulaşmasında önemli bir rol oynar<sup>175</sup>. Tümör nekroz faktörü (TNF) ve insan plasental büyüme hormonu (hPGH) da bu etkiye katkıda bulunabilirler<sup>176</sup>.

Bu hormonların bir kısmının direkt hiperglisemik etkilerine ek olarak bir postreptör defekti de insülin aktivitesindeki düşüşe katkıda bulunabilir<sup>177,178</sup>, ancak plasental hormonların insülin duyarlılığını değiştiren moleküler mekanizmalar iyi tanımlanmamıştır. Anne glikoz homeostazı, insülin direncinin artması, öğünler arasında ve gece boyunca sürekli fetal kullanım nedeniyle geçici hipoglisemiye bağlı olarak yemek sonrası geçici maternal hiperglisemi gibi, gebe olmayan duruma kıyasla ciddi farklılıklar göstermektedir<sup>170</sup>.

Bazı hastalık hallerinde gebeliğin insülin direnci de önem kazanmaktadır. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), kadınlarda gebelik sırasında başlayan yada tanınan karbonhidrat intoleransı durumudur. Bu durum gebenin pankreatik fonksiyonu insülin direncinin üstesinden gelmek için yeterli olmadığına ortaya çıkar. Prevalansı, belirli bir nüfus ya da etnik gruptaki tip 2 diyabet prevalansı ile doğru orantılı olarak değişir. GDM olan kadınlar, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, ve sezaryen ile doğum açısından ve eşlik eden muhtemel morbiditeler ile ileriki yaşamlarında da diyabetes gelişmesi açısından artmış risk altındadırlar. GDM olan gebelerin bebekleri de makrozomi, neonatal hipoglisemi, hiperbilirubinemi, müdahaleli doğum, omuz distozisi ve doğum travması açısından da artmış risk altındadırlar<sup>179</sup>.

Tedavi, ciddi komplikasyonların karışımından oluşan primer sonuçların (perinatal ölüm, omuz distozisi ve kırık ve sinir felcinden oluşan doğum travması) oranlarındaki ciddi azalma ile birliktelik göztermiştir ve aynı zamanda gebelik haftasına göre büyük bebek oranlarını ve doğum ağırlığı >4000g olan bebek oranlarında azalma sözkonusudur. Anneye ait sonuçlara bakıldığında, preeklampsi oranları tedavi ile önemli ölçüde azalmış olup, GDM için tedavi edilen kadınlarda sezaryen ile doğum, omuz distozisi ve hipertansif hastalıklar anlamlı ölçüde azalmıştır. Bu nedenle fetal ve maternal fayda için GDM olan kadınlar diyet tedavisi ile veya gerektiğinde ilaçlarla tedavi edilmelidirler<sup>179</sup>.

Gebelikle ilişkili insülin direnci doğum sırasında hızla düşer, çünkü fetoplasental ünitenin çıkarılması somatomammotropinin azalmasına yol açar; bu durum doğum ve sonrasında insülin gereksinimlerinin sifıra düştüğü tip 1 diyabetli kadınlar için önemli etkilere sahiptir. Miyo-inositol ve metformin kullanımı, insülin direncini, glisemik kontrolü ve dolayısıyla gestasyonel diyabeti pozitif yönde etkilemektedir<sup>180,181</sup>.

### **GDM için Önerilen Tarama ve Tanı Kriterleri**

Tum gebe kadınlar ya gebeden tıbbi oyku alınarak, klinik risk faktorlerine bakılarak yada kan şeker duzeylerini gosteren laboratuvar tarama testleri ile taranmalıdır<sup>179</sup>. Tarama genellikle 24-28'inci haftalar arasında yapılmalıdır. Risk faktoru taşıyan gebeler (GDM oykusu olan, bilinen glukoz metabolizma bozukluğu olan, obezitesi olan (VKI≥30 olanlar) kadınlar için erken gebelikte de tarama önerilir Eğer GDM tanısı konmadıysa, kan glukoz testi 24-28'inci haftada tekrarlanmalıdır<sup>179</sup>.

Tarama amacı ile önce 50 g glukoz solüsyonu içilmesinin ardından bir saat sonra venöz glukoz bakılmasına dayanan iki basamaklı yaklaşım uygulanmaktadır. Kan şeker duzeyi eşik değeri aşan bireylere 100 g üç saatlik oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılır. Bir saatlik glucose challenge test (GCT)'de eşik değerler, bildirilen değışen sensitivite ve spesifisite değerlerine göre 130 mg/dL ile 140 mg/dL arasında değışmektedir. Bir eşik değerin diğesine göre net yararını gösteren randomize çalışmalar yoktur. Son zamanlarda taramanın standardizasyonu yönünden bir eşik değeri önerilmesine karşın, gebelik sonuçları açısından ideal bir eşik değeri ile ilgili yeterli bilgi yoktur<sup>179</sup>.

GDM tanısında tek basamaklı 75 g iki saatlik OGTT'de kullanılmaktadır Eğer 75 g iki saatlik OGTT testinde tek bir sonuc eşik değerde çıkarsa yada aşarsa (Açlık: 92 mg/dL; 1.saat:180 mg/dL; 2.saat: 153 mg/dL) GDM tanısı konulmaktadır<sup>179</sup>.

Bu yaklaşımla bakıldığında bazı alt guruplarda GDM'u olan kadınların oranı daha yuksek bulundu; Amerikan Diyabet Topluluğu (ADA), bu eşik değerlerin GDM sıklığını arttıracığını kabul ederek IADPSG kriterlerini benimseyerek onaylamıştır. IADPSG kriterlerine dayanılarak daha fazla GDM tanısı konulan gebeler ile ilgili olarak tedavi girişimleri ile ilgili yapılmış randomize kontrollu çalışmalardan elde edilen ait bilgiler yoktur. Bu fazladan GDM tanısı alan gebe-

ler, geleneksel kriterlere göre GDM tanısı alan gebeler ile kıyaslandığında kötü sonuçlar açısından belki de düşük risk grubuna girebilirler ve uygulanan girişimlerden benzer yararı göremeyebilirler<sup>179</sup>.

2013 yılında Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development konsensus oluşturma toplantısında sağlık bakımı verenlere, iki saatlik OGTT ile GDM tanısı konulduğunda anne ve yenidoğan sonuçlarında klinik olarak belirgin bir iyileşme olduğunu gösteren kanıtlar olmadığından ve sağlık harcamalarında önemli artışlara yol açtığından, GDM tanısı için iki basamaklı tarama yöntemine devam etmelerini önermiştir. IADPSG gebelik sırasında universal olarak 75 g iki saatlik OGTT yapılmasını önermektedir<sup>179</sup>. ACOG, GDM tarama ve tanı kriterlerinde değişiklik yapmadan önce bu gibi değişiklikler ile ilgili çalışmalar yapılmasını önererek, bu iki basamaklı tarama önerisini desteklemektedir<sup>179</sup>.

### **Lipid Metabolizması**

Yakın zamana kadar yağ dokusu kaloriyi depolamak için bir rezervuar olarak düşünülmüştür. Aslında, beyaz yağ dokusu çok aktif bir endokrin organ olup, aynı zamanda adipokinler olarak adlandırılan bazı endokrin ve parakrin faktörleri de sentezlemektedir<sup>182</sup>. Serum total kolesterol ve trigliserid konsantrasyonları gebelik sırasında belirgin olarak artmaktadır<sup>183,184</sup>.

Lipid metabolizmasındaki bu değişiklikler, fetal maternal ihtiyaçlarla uyulanır: yüksek trigliserid konsantrasyonları, fetüs glukozu kullanırken maternal yakıt sağlar ve plasental steroidogeneze LDL kolesterol düzeyleri yükselir. Özellikle ikinci trimester yağ depolanması, üçüncü trimester ise depolanan yağın maternal tüketimi ile karakterizedir. Bu durumun mekanizması tamamen anlaşılammıştır ancak glikoz ve lipid metabolizmaları (örn. insülin, kortizol) ile cinsel hormonlardaki değişikliklerin önemli olduğu düşünülmektedir.

Trigliseritteki artışın, hepatik lipaz aktivitesinde artışa ve hepatik trigliserid sentezinde artışla birlikte düşük lipoprotein lipaz aktivitesine yol açtığı için adipoz dokuda katabolizmasının azalmasına bağlı olarak iki faktöre bağlı olduğu görülmektedir<sup>185</sup>. HDL kolesterol konsantrasyonları başlangıçta yükselirken, üçüncü trimesterde düşer. Apolipoproteinler A-I, A-II ve B de gebeliğin bu döneminde ortaya çıkarlar<sup>183</sup>. Normal gebelikte yüksek olan lipoprotein konsantrasyonlarının hayatın ilerleyen döneminde ateroskleroza bağlı olup olmadığı



henüz bilinmemektedir. Koroner kalp hastalığı riskini ve gebelik sayısını ilişkilendirmeye çalışan çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir<sup>186</sup>.

Leptin ve adiponektin olmak üzere protein yapıdaki adipokinler; metabolizma, inflamasyon sürecinde, kardiyovasküler ve endokrin sistemde, insüline duyarlı dokular arasındaki çapraz akıma aracılık etmede önemli bir role sahiptir<sup>187,188</sup>.

Leptin (adipsin), yağ dokuda bulunan ve yağ metabolizmasına önemli rol oynayan, plasenta tarafından salgılanan bir hormondur. Gebelikte maternal serum düzeyleri doğuma kadar yükselir<sup>189</sup>. Ancak bu duruma rağmen, iştah ve gıda alımı gebelik süresince artar, çünkü gebe kadınlar leptinin merkezi (hipotalamusun ventromedial çekirdeği) gebeliğe bağlı leptin direncinde anorektik etkilerine karşı dirençli hale gelir<sup>190,191</sup>. Leptin düzeyleri gestasyonel diyabet, preeklampsi ve intrauterin büyüme kısıtlaması gibi gebeliğin spesifik patolojik durumları ile ilişkilendirilmiştir<sup>192,193</sup>. Bununla birlikte, gebe kadınlarda, fetusta ve plasentada leptinin fonksiyonları net bilinmemekle, leptinin insülin direncini modüle edebildiğini göstermektedir<sup>194,195</sup>.

Adiponektin maternal ve fetal adiipoz doku tarafından üretilir, insüline duyarlı dokulardaki glikoz ve lipid metabolizmasının modülasyonunda ve gestasyonel diyabetin gelişmesinde rol oynar<sup>195</sup>. Adiponektin kordon kanı seviyeleri, iki bölme arasında korelasyon bulunmaksızın, fetal kanda maternal seviyelere göre anlamlı derecede yüksektir<sup>196</sup>. Anne serum adiponektin düzeyleri ile maternal glikoz üretimi arasında kuvvetli bir ters korelasyon varlığı düşünülmektedir<sup>197</sup>. Maternal adiponektin düzeyleri gebelik ilerledikçe azalır<sup>195</sup>, bu glikozun hepatik üretiminde ve dolayısıyla fetal büyümede artışa neden olur<sup>198</sup>. Sonuç olarak, maternal adiponektin düzeylerinin azalması ile yağ dokunun insülin duyarlılığını ve fetal büyümeyi uyarması, dolayısıyla insülin direncinin fizyolojik mekanizmasına katıldığı bilinmektedir.

### **Protein Metabolizması**

Gebelikte protein ihtiyacında, büyüyen fetüsün, plasenta, büyüyen uterus, göğüs gibi organların, kan bileşenlerinin hacim artışı gibi ihtiyaçları karşılamak için önemli miktarda artışı söz konusudur<sup>199</sup>. Gebelik sırasında protein için Önerilen Diyet Ödeneği (RDA), gebe kadınlarda protein kullanımının etkinliğine ilişkin tahminlere dayanmaktadır. Gebe kadınların gebe olmayan kadınlar-

dan yalnızca 10 gram daha fazla olmak üzere günlük 60 gram protein tüketmeleri önerilir.

### **Su Metabolizması**

Su tutma, gebelikte fizyolojiktir ve ortalama 3 litrelik bir artış izlenir. Klinik olarak ödem belirgindir; bu durum gebelerin büyük bir bölümünde normal bir bulgudur. Gebelikte plazma osmolalitesi düşer. Antidiüretik hormon salınımı ve susuzluk için ozmotik eşik paralel olarak azalır ve su tutulur<sup>200</sup>.

### **Fetal Asit Baz Fizyolojisi**

Normal fetal metabolizmanın volatil (karbonik) asit ve volatil olmayan (nonkarbonik ve organik) asit ürünleri, hücre dışı pH değerini kritik bir aralıkta korumak üzere fetüsün plazma bikarbonatı ve hemoglobin kullanımı ile tamponlanmaktadır<sup>201</sup>. İnorganik fosfatlar ve eritrositlerdeki bikarbonat gibi diğer potansiyel tampon maddeler fetal asit-baz homeostazında daha az rol oynamaktadır.

### **Asitler ve Tamponlar**

#### **Karbonik Asit**

Fetüs, oksidatif metabolizma sırasında karbonik asit ( $H_2CO_3$ ) üretir.  $H_2CO_3$  karbon dioksitten ( $CO_2$ ) oluştuğundan  $H_2CO_3$  oluşumu  $CO_2$  üretimine eşdeğerdir<sup>202</sup>. Buna karşılık  $CO_2$  üretimi oranı, fetal oksijen tüketim oranına eşdeğerdir<sup>203</sup>. Çoğu zaman, fetus,  $H_2CO_3$ 'ün su ve  $CO_2$ 'den ayrışması nedeniyle aerobik metabolizma yoluyla günde üretilen  $H_2CO_3$  miktarını idare edebilir; bu da plasentaya kolayca yayılır. Plasenta boyunca  $CO_2$  yayılımı, gebelik sırasında hiperventilasyona bağlı olarak daha düşük bir maternal alveolar ve arteriyel  $CO_2$  ( $PCO_2$  ve  $PaCO_2$ ) ile kolaylaştırılır.  $CO_2$ 'nin tutulması (hiperkarbi), solunum asidemisine (yüksek  $PCO_2$  ve normal bikarbonat konsantrasyonunda düşük pH) yol açar.

#### **Laktat**

Anaerobik metabolizmanın doğrudan bir son ürünüdür ve kısa vadeli neonatal morbiditeyi öngörür<sup>204</sup>.

## Organik Asitler

Maternal solunum sıkıntısı varlığında, plasentanın maternal perfüzyonunun azalması nedeniyle (preeklampsi, kronik hipertansiyon, hipotansiyon / hipovolemi, siyanotik kalp hastalığı) veya plasental ablasyo, kord basısı gibi durumlarda fetusa plasentadan oksijenli kan gönderilmesi engellenir.

Fetal hipoksi durumunda karbonhidratların  $CO_2$  ve suyla tam oksidatif metabolizması bozulur ve laktik asit, ketoasit gibi organik asitlerin üretimi ile metabolizma anaerobik yolağa ilerlemektedir. Karbonik asitin aksine, organik asitler kolay metabolize edilip atılamaz ve plasentada çok yavaş temizlenirler dolayısıyla fetusta birikirler. Organik asitlerin birikimi tampon sistemini kritik derecede düşük tampon seviyelerine indirgediğinde mikst asidemi (düşük bikarbonat konsantrasyonu ve yüksek  $PCO_2$  ile düşük pH'lı) veya metabolik asidemi (normal  $PCO_2$  ve düşük bikarbonat konsantrasyonlu düşük pH) gelişir<sup>205</sup>.

## Tamponlar

Fetüsta çok küçük pH değişiklikleri, merkezi sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem gibi büyük fetal organ işlevlerini önemli ölçüde etkileyebileceğinden, pH'ı çok dar bir aralıkta tutmak için birçok farklı tampon kullanılmaktadır<sup>202</sup>. Bikarbonat ve hemoglobin iki ana tampon, inorganik fosfatlar, eritrosit bikarbonat ve albumin diğer tamponlardır<sup>201</sup>. Plasenta bikarbonat havuzunu korumaya ve fetüsün maternal pH veya kan gazı durumundaki değişikliklere karşı tamponlanmasına yardımcı olarak önemli bir rol oynamaktadır. Asidoz durumunda plasentadan maternal dolaşıma kadar bikarbonat akışı olur ve fetal asit-baz dengesi korunur<sup>206</sup>. Bikarbonat konsantrasyonu, baz açığı ve baz fazlalığını tanımlar. Fetal serum bikarbonat konsantrasyonu normalin altına düştüğünde baz açığı (veya negatif baz fazlalığı) bulunur. Fetal bikarbonat konsantrasyonu normalin üstündeyse baz fazlalığı vardır. Bununla beraber, doğumda alkalemi nadirdir ve her zaman maternal patolojilere sekonderdir.

## Kan Gazı pH ve Tampon Değerleri

Kanın pH,  $PCO_2$ ,  $PO_2$ ,  $CO_2$ , Hb ve  $O_2$  içeriği ölçülürken, bikarbonat konsantrasyonu, oksijen satürasyonu ve baz fazlalığı (veya açığı) da hesapla-

nır. Fetal-yenidoğan durumunun ve prognozunun yorumlanması için en yararlı değerler pH ve baz fazlalığıdır (veya açığı)<sup>207,208,209</sup>.

Fetal pH genellikle maternal pH'dan 0.1 birim daha düşüktür. Prematür bebeklerin ve term bebeklerin ortalama umbilikal arteriyel kan pH, taban açığı ve gaz değerleri neredeyse aynıdır, hasta popülasyonuna bağlı çalışmalarda değerler arasında ufak farklılıklar vardır<sup>210,211,212</sup>.

## Asidoz

En düşük pH'larda yenidoğan morbiditesi için risk en yüksektir<sup>208,213</sup>. Fetal asidemiyi tanımlamak için pratik umbilikal arter pH eşiği pH <7.00<sup>207,214,215</sup> alındığında anormal olmayan doğumlarda yıllık görülme oranı %00,37'dir<sup>216</sup>. Fetal asidoza bağlı fetal hasar gelişmesinden önce müdahale edilebilecek anormal fetal kalp hızlarına sahip fetusları tanımlamak için umbilikal arter kan gazı eşik değerler ;pH>7.00 ; <7.20 veya <7.10 olarak önerilmiştir<sup>207</sup>. Bu pH eşiğini birkaç delil desteklemektedir:

Anomalili olmayan term bebekleri içeren gözlemsel bir kohort çalışmasında, arteriyel pH median değer 7.22 idi ve pH <7.10'da nörolojik yan etki riskinin arttığı görüldü<sup>219</sup>. Ancak, istenmeyen nörolojik sonuç oranı düşüktü ve pH <7.00 olduğunda sadece% 2.95 idi. Bir meta analizinde yenidoğan morbiditesi ve pH arasındaki en güçlü ilişkinin PH eşiğinin 7.0 de olduğu (odds oranı [OR] 12.5,% 95 CI 6.1-25.6); neonatal ölüm için en güçlü ilişkinin pH 7.1'de (OR 7.1, 95% CI 3.3-15.3) olduğu idi<sup>208</sup>. Eşik değer PH'ın <7.0'dan daha düşük olduğu anomalili olmayan term doğumlarla ilgili neonatal nörolojik morbidite veya mortalitenin genel insidansının artmış olduğu, %17.2'de neonatal nörolojik morbidite ile sağkalım olmuş % 16.3'ü nöbet geçirmiş ve % 5.9'unda yenidoğan ölümü meydana gelmiştir<sup>216,217</sup>. Umbilikal arter pH değeri <7,00 olan yenidoğanlarda neonatal ensefalopati riski artar. Tekil term anomalili olmayan infantın yer aldığı umbilikal arter PH <7.1 ve pH <7.0 olan kohortta, umbilikal arter pH, tüm istenmeyen sonuçların kuvvetli öngördürücüsüdür<sup>218,220</sup>. Tüm asidemili bebeklerin% 2.3'ünde ve ciddi asidemili bebeklerin% 8.5'inde ensefalopati veya ölüm gerçekleşti<sup>220</sup>. Umbilikal arter pH <7,00 olan yenidoğanların çoğunluğu düzenli yenidoğan anaokuluna kabul edilecek, komplikasyonsuz yenidoğan seyri yaşayacak ve okul çağına kadar takip edildiğinde nörolojik veya davranışsal sorunlar için artmış risk altında olmayacaktır<sup>221</sup>. Bu-

nunla birlikte, umbilikal arter pH <7.0 olan yenidoğanların % 97.8 inde hipoksik-iskemik ensefalopati yoktu, % 94.6'sında nöbet yoktu, yüzde 89.2'si kardiyopulmoner resüsitasyona ihtiyaç duymadı ve % 60.2'si entübasyona gereksinim duymadı<sup>213</sup>.

Umbilikal arter pH'sı, asidozun varlığını veya yokluğunu sınıflandırmak için tek başına kullanılabilir olmasına rağmen, umbilikal arteryal asideminin respiratuar mı yoksa metabolik mi olduğunu ayırt etmede baz açığı yararlıdır. Metabolik komponente sahip olan umbilikal arter pH'sı yenidoğan sonuçlarının güçlü bir öngördürücüsüdür ve yenidoğan morbiditesi veya mortalitesi artar; respiratuar asidoz genellikle yenidoğanda komplikasyonlarla ilişkili değildir<sup>207,213,222</sup>. Doğumdan sonraki yenidoğan metabolik asidozunun süresi de önemli bir prognostik faktördür<sup>223</sup>.

Metabolik asidozlu yenidoğanların metabolik asidozu olmayanlara göre daha kötü prognoz riski taşıyor olmasına rağmen, çoğu iyi prognoza sahiptir; umbilikal arter pH <7.0 ve baz açığı  $\geq 12$  mmol / L olan yenidoğanların %98'inde kafa içi kanama olmamış, %94'ü doğumdan sonraki 24 saat içinde nöbet geçirilmemiş ve %86'sı solunum sıkıntısı (RDS) çekmemiştir<sup>224</sup>.

## Hipoksemi

Düşük PO<sub>2</sub> seviyesinin yenidoğan morbiditesi veya mortalitesi için bağımsız bir risk faktörü olmaması nedeniyle, umbilikal arter PO<sub>2</sub> ölçümü belirgin bir klinik yarar sağlamamaktadır<sup>213</sup>. İnsan beyinde nöronal nekroz gelişmesi için hipoksik ya da iskemik eşik belirsizdir<sup>207</sup>.

## Sınırlamalar

Fetal kan gazı analizinde sonuçları yorumlarken göz önüne alınması gereken bazı kısıtlamalar bulunmaktadır. Tek başına kordon kanı pH değeri değerlendirmesi birincil fetal veya plasental bozukluk ile maternal asit bazlı bir bozukluğun dolaylı etkisi arasında ayırım yapamaz. Nadiren, renal tübüler asidoz veya diyabetik ketoasidoz gibi maternal asit-baz dengesindeki değişiklikler fetal asidoz ile sonuçlanır. Fetal pH normalde anneninkinden 0,1 birim daha düşük olduğu için fetal asidozun maternal asidozun pasif bir sonucu olduğu düşünülürse maternal pH belirlenmelidir. Maternal değerlendirme ve kan gazı değeri primer patolojiyi tanımlamaya yardımcı olabilir.

Fetal pH ve kan gazları, doğumdan veya lokal iskemi ve infarkt dışında meydana gelen asfiktik olayları mutlaka yansıtmaz. Komorbid durumlar (örn., IUGG, anemi) ve etkilenim süresi, nörolojik ve diğer son organ riskinin önemli biyolojik değişiricileridir. pH, baz açığı ve laktat seviyeleri, yenidoğan morbiditesi, yenidoğan ölümü ve uzun vadeli nörogelişim gibi başlıca klinik sonuçlar için metabolik durum belirteçleridir<sup>205</sup>.

### **Baz açığı (negatif baz fazlalığı)**

Metabolik asidoz ile ilişkili tampon konsantrasyonlarının azalması (bikarbonat), baz açığı veya negatif baz fazlalığı olarak bilinir. Baz açığındaki bir artış, asidozu solunum asidozundan (düşük pH, normal bikarbonat konsantrasyonu) metabolik bir bileşenle (düşük pH, düşük bikarbonat konsantrasyonu) ayırdığı için baz açığının bilinmesi umbilikal arter pH'sının yorumlanması için yararlıdır. Baz açığı, laktik asit birikimi ile doğrusal bir ilişkiye sahiptir ve neonatal nörolojik morbidite riski ile korelasyon göstermektedir<sup>207</sup>.

Solunum asidozu genellikle yenidoğanda komplikasyonlarla ilişkili olmasa da, baz açığı  $\geq 12$  mmol / L'nin (orta değer  $>2$  standart sapması)<sup>225</sup>, üzerinde olması metabolik asidozu düşündürür ve orta veya şiddetli yenidoğan komplikasyonların artmış riskini<sup>207,226,227</sup>. 12 ila 16 mmol / L'lik baz açığı, bebek mortalitesinde, orta ila şiddetli yenidoğan ensefalopatisinde, çoklu organ yetmezliğinde ve uzun dönem nörolojik disfonksiyonda artış ile ilişkilidir<sup>208,226,228,229</sup>.

Tekrarlayan orta veya şiddetli değişken yavaşlamalar ile karakterize edilen fetal stresin, 30 dakika boyunca taban açığını 1 mmol / L'de arttırabileceği tahmin edilmektedir; Tekrarlayan geç veya ağır atipik değişken yavaşlamalar (subakut fetal uzlaşma), 6 ila 15 dakika boyunca baz açığını 1 mmol/L'de arttırabilir; ve terminal bradikardi (örn. Uterin rüptür, ablasyo plasenta veya komple kord tıkanıklığı), baz açığını iki ila üç dakika boyunca 1 mmol / L'ye kadar arttırabilir<sup>230</sup>.

Sürecin akut ya da kronik olması, hipotansiyon / hipoperfüzyon varlığı, preterm ya da term fetus, anemi varlığı veya fonksiyonel kardiyovasküler anomalileri gibi birçok faktör hipoksiye fetal cevabı etkiler.

Baz açığının bir algoritma kullanılarak pH ve PCO<sub>2</sub>'den hesaplandığını ve kan gazı analiz cihazlarının bu hesaplama için evrensel bir standart algoritma kullanmadığını belirtmek önemlidir. Baz açığı, örneklenen fetal sıvı bölmesinden (kan, hücre dışı sıvı), algoritmanın seçiminden ve kan gazı analizörünün markasından etkilenebilmektedir<sup>227,231</sup>.

### **Laktat Seviyeleri**

Umbilikal arter laktat konsantrasyonu da fetal metabolik asidozun bir göstergesidir. Doğum sonrası dönemde ortalama umbilikal arter laktat düzeyinin 2.55 - 4.63 mmol / L arasında değiştiği rapor edilmiştir, ancak veriler sınırlıdır<sup>204,232</sup>. Kan gazı sayaçlarının kalibrasyonundaki farklılıklar ortalama laktat değerlerindeki değişimi açıklayabilir. Olumsuz kısa vadeli neonatal sonuçların prediktifini belirleyen eşik laktat konsantrasyonu tartışmalıdır ve kullanılan kan şekeri (hemolizli veya tam kan) ve kullanılan laktat sayacına bağlıdır. Yenidoğan ensefalopati sıklığının düşük olması nedeniyle uygun bir eşik belirlenmesi zordur. Yenidoğanda umbilikal arter laktat düzeylerinin zayıf prediktif değeri göz önüne alındığında rutin olarak değerlendirilmesi önerilmez.

Umbilikal venöz laktat konsantrasyonu > 3.9 mmol / L olarak tanımlanan umbilikal arter laktik asidemi belirteci olduğu bildirilmiştir<sup>233</sup>. 3.4 mmol / L'lik bir umbilikal venöz laktat seviyesi hem arteriyel laktik asidemi hem de neonatal ölüm ve yenidoğan ölümü olarak tanımlanan neonatal sonuçları ve entübasyon, mekanik ventilasyon, mekonyum aspirasyon sendromu, neonatal ensefalopati ve terapötik hipotermi tahmininde optimal değer olduğu belirtildi. Ancak arteriyel laktik asidemi için prediktif olmasına rağmen umbilikal venöz laktat yenidoğan morbiditesini tahmin etmek için daha iyi değildir.

### **Normal Umbilikal Arter Kan Gazı Değerleri**

pH	: 7,24±0,07
PO <sub>2</sub> (mmHg)	: 17,9±6,9
PCO <sub>2</sub> (mmHg)	: 56,3±8,6
Bikarbonat (HCO <sub>3</sub> ) (mEq/L)	: 24,1±2,2
Base excess (BE) (mmol/L)	: -3,6±2,7

## **Doğum Sonrası Dönemdeki Asit-Baz Fizyolojisi Değişiklikleri**

Postnatal asid - baz fizyolojisi yenidoğanınkine benzer de olsa aslında önemli farklar vardır. Fetus fizyolojik olarak respiratuar ve metabolik yanıtlarla asidozu yenidoğan ile aynı ölçüde tolere edememektedir. Respiratuar ve metabolik asidozlar farklı klinik durumların sonucudur . Böbrekler ve akciğerler postnatal dönemde asit–baz dengesinin korunmasında önemli rol oynamaktadır. Örnek olarak astım gibi pulmoner bozukluklar, interstisiyel akciğer hastalıkları ya da hipoventilasyon durumu respiratuar asidemiye yol açabilir<sup>202</sup>. Benzer şekilde, diabetes mellitus, renal tübüler asidoz ve ya diyare gibi durumlar metabolik asidemi nedenidir. Plasentanın esasen akciğer ve daha az oranda da böbrek gibi işlev görmesi fetusun asidemiye kompanse etmesine yardımcıdır<sup>202,205</sup>. Fetusta respiratuar ve metabolik asideminin en büyük sebebi zamanla düzeltilmediğinde progrese olan uteroplasental hipoperfüzyondur. Fetus kan gazında respiatuar ya da metabolik patern görülmesine rağmen, asidoz klinik olarak bir durumdan çok dönüşümlü bir süreç (mikst asidoz) vardır. Örneğin, uteroplasental perfüzyon respiratuar dönemde düzeltilirse, respiratuar asidozda CO<sub>2</sub> hızlıca plasentadan temizlenir. Ancak bu patolojik sürecin uzaması halinde, CO<sub>2</sub> atılımının bozulmasına ek olarak, plasentada organik asit üretimi süreci başlar ve plasental atılımdan hızlı olması nedeniyle metabolik asidoz olur<sup>201,202,205</sup>.

## **Doğumda Asit Baz Analizinin Klinik Önemi ve Gerekliliği**

Umbilikal korda kanında fetal asit baz analizinin klinik kullanımı hakkında fikir birliği yoktur. Bu konuda klinisyenler ve obstetrik birimler kendi politikalarını uyguluyorlar.

Amerikada bazı klinisyenler tarafından yapılan tüm sezaryen ve müdahaleli doğumlarda fetal değerlendirme hakkında fikir sağlanması için kord kanı asit baz değerlendirmesinin dikkate alınması gerektiğini, The Royal College of Obstetricians ve Gynaecologists and the Royal College of Midwives' de tavsiye etmektedir<sup>234</sup>. Mekonyum boyalı amniyotik sıvı nedeniyle muhtemel neonatal depresyon durumunda, intrauterin gelişme geriliği, makat doğum, çoğul gebelik, kategori 2 fetal kalp hızı paterni, fetal metabolik anomali şüphesi , preterm doğum ve ya ablasyo plasenta gibi durumlarda doğumda umbilikal kord kan asit–baz analizi için umbilikal korddan bir parça ayrılabilir<sup>207,235,236</sup>. Düşük Apgar sko-



ru (5 dakika ve 10 dakika içinde  $<5$ ), anormal fetal kalp atımı hızı paterni, IUGG, fetal risk nedeniyle yapılan sezaryen doğum, maternal tiroid hastalığı, çoğul gebelik veya maternal intrapartum ateş varlığın da kan gazı örnekleme alınabilecek durumlardır<sup>205</sup>. Bu yenidoğanlar olumsuz etkilenim açısından yüksek risk altındadır ve bu gurubun çok az bir kısmı doğumda asidotiktir<sup>202,205,207,243</sup>. Bu durum istenmeyen olumsuz sonuçların intrapartum uzamış hipoksi ve asidoz dışında başka faktörlere de bağlı olabileceğinin kanıtıdır<sup>207,237</sup>.

Ancak fetal asit baz durumu hakkında bilgi sahibi olmanın faydalarının yanı sıra, halen plasentadan fetusa geçmekte olan transfüzyon hacminden yararlanım erken kord klemplenmesi ile azalacaktır. Bu nedenle doğumda fetal durumun kötü olması halinde ancak klinik endikasyon dahilinde pH ve diğer kan gazlarının ölçümü yapılmalıdır.

Kord kan gazı testinin evrensel kabul edilen gerekçesi, güven veren Apgar skorlarına sahip gözden kaçabilecek bir asidotik yenidoğan gurubunu, fetal asideminin istenmeyen şiddetli sonuçlarından korumaktır<sup>238</sup>. Ancak doğum sırasındaki kan gazlarının rutin olarak ölçülmesinin maliyet-etkin olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır.

### **Umbilikal Kord'dan Kan Gazı Alım Tekniği**

Fetal asit baz dengesi, antepartum dönemde perkütan umbilikal kordon kan örnekleme, intrapartum dönemde fetal scalp kan örnekleme ve ya doğumdan hemen sonra umbilikal korddan alınan kan örneği ile çeşitli şekillerde değerlendirilebilir. Doğumdan hemen sonra alınan umbilikal kord kan örnekleme intrapartum fetal fizyolojik değerlendirme için medikal ve medikolegal açıdan diğer yöntemlere göre tercih edilendir.

Asit baz analizi için fetal kan örnekleme yapılırken, göbek kordonunun 10 ila 20 cm'lik bölümü doğumdan sonra mümkün olduğunca çabuk klemplenir<sup>202,205,239,240</sup>, klemplemenin önemi 20-30 dakikalık bir gecikmede pCO<sub>2</sub> ve pH değerlerinin gaz difüzyonuna ve devam eden metabolizmaya bağlı olarak değişebilmesidir<sup>205</sup>. Umbilikal arterden heparin ile yıkanmış enjektör içine 1 ila 2 mL kan çekilir ve şırınga derhal laboratuara nakledilir. Bu şekilde hazırlanan bir kordon kan örneğinde, hem pH hem de baz açığını değerlendirmek için 60 dakikalık sürecin optimum olduğu belirtilmiştir. Oda ısısında 60 dakika kadar bekleyen kanda, pCO<sub>2</sub> ve pH değerlerinde önemli değişiklikler olmamaktadır<sup>205</sup>.

İdeal olarak, test fetusun doğumundan sonra mümkün olan en kısa sürede yapılır; numune hemen alınıp çalışılmasına karar verene kadar buz üzerinde muhafaza edilebilir. Doğumdaki arteriyel pH ve baz fazlalığı, doğumdan sonra oda sıcaklığında tutulan klemlenmiş göbek kordonundan 90 dakikaya kadar alınan bir kan örneğinin test edilmesiyle tahmin edilebilir<sup>243</sup>. Bu tahmin, pH'ın zamanla düşme oranını bildiren çalışmalara dayanmaktadır (Örneğin kordon pH'si 30 dakikada 0.05, 60 dakikada 0.087 ve doğumdan sonra 90 dakikada 0.112 düşer). Göbek kordonundan arteriyel kan örneği alımında zorlanılıyorsa, plasentanın fetal yüzeyi üzerindeki damarlar kullanılabilir; bu eşdeğer olmayan ancak benzer sonuçlar sağlayacaktır<sup>210,240,241,244</sup>. plasental dokuda metabolizmanın devam etmesi göz önünde bulundurulmalıdır<sup>247,248</sup>.

Arteriyel pH ve baz açığı, fetal asit-baz durumu hakkında en doğru bilgiyi sağladığı ve yenidoğan morbiditesi ile en iyi korelasyonu gösterdiği için, umbilikal arter kan örneklenmesi umbilikal vene tercih edilir<sup>201,206,208</sup>. Bunun nedeni, umbilikal arter kanının öncelikli olarak fetal metabolizmayı, venöz kanın ise plasental fonksiyonları yansıtmasıdır<sup>242,245</sup>. Bununla birlikte, bir umbilikal arter örneği elde edilemiyorsa umbilikal venden bir örnek gönderilmelidir. Bazı klinisyenler, bu uygulama için maliyet etkinliği saptanmamış olsa da, arter ve venden ayrı örnekler almayı tercih etmektedir<sup>207,246</sup>. Her iki damar da örneklenildiğinde, ortalama arteriovenöz pH farkı 0,09'dur (0,02 ila 0,49 aralığı).

## **Yenidoğanın Değerlendirilmesi**

### **Apgar Skorlama Sistemi**

Her yenidoğanın doğar doğmaz klinik değerlendirmesi yapılmalıdır. Amaç; acil girişim veya özel bakım gerektiren bir durum olup olmadığının belirlenmesi, majör veya minör bir anatomik anomali varlığının saptanması ve daha sonraki muayeneye esas oluşturacak bulguların kaydedilmesidir. 1952 yılında Virginia Apgar tarafından geliştirilen Apgar skoru, yenidoğanın klinik iyilik halinin çabuk bir şekilde değerlendirilmesini sağlar<sup>249,250,251</sup> (Tablo 2).

Tablo 2: Apgar Skorlama Sistemi.

<b>BULGU</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>Kalp Hızı</b>	Kalp Sesleri Yok	<100 atım/dk	>100 atım/dk
<b>Solunum Çabası</b>	Apneik	Yüzeyel,Düzensiz, İç çekme	Kuvvetli, Düzenli
<b>Refleks İritabilite</b>	Yanıt Yok	Hafif Yanıt	Yüz Buruşturma, Aksırma, Öksürme
<b>Kas Tonusu</b>	Genel Hipotoni	Hafif Fleksiyon	Kol ve Bacaklarda Güçlü Fleksiyon
<b>Renk</b>	Siyanoze, Soluk	Vücut Pembe, Ekstremiteler Siyanoze	Vücut ve Ekstremiteler Pembe

**Yorum:** her bir parametre için verilen puanlar toplanır.

**8-10** puan arası; bebeğin iyi olduğunu,

**4-7** puan arası; bebeğin tehlikede olduğunu,

**0-4** puan arası; bebeğin durumunun çok ağır olduğunu gösterir.

Apgar skoru doğumu takiben 1, 5. ve nadiren 10. dakikalarda değerlendirilir. Bu skor yenidoğanın ne ölçüde yeniden canlandırılmaya gereksinim duyduğu ve yeniden canlandırma çabalarına ne ölçüde yanıt verdiği hakkında oldukça doğru retrospektif fikir verir<sup>205</sup>. Beş objektif bulgudan oluşan 10 puan yenidoğanın durumunun çok iyi olduğunu gösterir, fakat çoğunda değişik derecelerde akrosiyanoz gözlemlendiği için 10 tam puan nadiren verilir.

**1. dakika Apgar skoru;** genellikle umbilikal kan pH'ı ile ilişkili olup, intrapartum asfiksini ve acil resusitasyon gerekliliğinin bir göstergesidir<sup>252</sup>.

**5. dakika Apgar skoru;** yenidoğan dönemindeki ölümlerin ve ilerdeki nörolojik gelişimin değerlendirilmesi açısından, birinciye göre daha doğru bir fikir verir. Yenidoğanın sağkalımı için prognostik bir göstergedir. Resusitatif çabaların etkinliği hakkında bilgi verir<sup>205</sup>. Kas tonusu, deri rengi ve refleks irritabilite fizyolojik maturasyona bağlıdır. Maternal sedasyon veya analjezi yenidoğanın kas tonusu ve refleks irritabilitesini azaltabilir<sup>250</sup>.

1. ve 5. dakika Apgar skoru düşüklüğü, bebeğin resusitasyona gereksinim duyduğunun en iyi kanıtıdır. Düşük skor her ne kadar hipoksi bulgusu olsa da, diğer faktörlerden de etkilenmiş olabilir. Ayrıca hem asfiksi hasarı, hem de düşük apgas skorları nadirdir<sup>205</sup>.

Apgar skorunun tek başına nörolojik zedelenmelere neden olduğunu söyleyebilmek için 10. dakika Apgar skorunun 0-3 olmasının yanısıra, erken prenatal konvulziyon ve uzamış hipotoni olması gerekir. Yine de bunlardan biri tek başına ağır veya uzun seyirli asfiksi oluştuğuna dair yeterli bulgu olamaz<sup>249,251</sup>. ve gelecekteki sekellerin tümünün nedenini göstermez<sup>205</sup>. Apgar skoru prematürite söz konusu ise immatüriteden dolayı sağlıklı bebekte düşük çıkabilir<sup>205</sup>.

### **Umbilikal Kord Kan Gazları Değerlendirilmesi**

Umbilikal kordon kan pH ve asit-baz dengesi neonatal iyilik halinin objektif göstergesidir<sup>250</sup>. Fetal pH ile neonatal durum arasında kesin korelasyon saptanmıştır. Doğumun başlangıcından önce normal bir fetusun pH'sı 7,25-7,35 arasındadır. Doğum süresinde pH'nın 7,25 civarına kayması söz konusudur. Preterm yenidoğanlarda bu normal değer aralığı daha da düşüktür<sup>205</sup>. Değerlendirme yapılırken dikkat edilmelidir.

Eğer fetal hipoksi metabolik asidoza neden olursa fetal pH preasidoz (7,2-7,24) durumundan ciddi asidoza (7,2 altı) düşme olabilir<sup>253</sup>. Umbilikal kanda metabolik asidoz yoksa intrapartum asfiksi olası değildir<sup>250</sup>. 7,25 üzerinde pH; yüksek Apgar skoru olan, doğum sürecinde normal kalp hızı paternine sahip, sağlıklı yenidoğandır<sup>254</sup>. 7,2-7,24 arası pH; hafif preasidozu gösterir ve hafif hipoksemi ile ilişkilidir. Çoğu yenidoğanda yüksek Apgar skorları mevcuttur<sup>253</sup>. Umbilikal arter kanında hidrojen iyonunun artması ve 7,2'nin altındaki pH; genel-

likle fetal asidemi olarak kabul edilir. %80 yenidoğanın Apgar skoru 6'nın altındadır<sup>253</sup>. Bebeklerin %83'ü canlı ve aktiftir. Klinik olarak etkin asidemi pH 7,1'in altında; asfiksi durumudur. %90 yenidoğanda neonatal depresyon belirgindir<sup>253</sup>.

Hatalı normal sonuçlar (pH 7,2 üzerinde, düşük Apgar skoru) sedatif ilaçlar, anestezipler, havayolu tıkanması, konjenital anomaliler, prematürite, örneklemeyi izleyen hipoksi, doğum travması ve ya önceki asfiksi döneminde (asit-baz dengesi normale döner fakat merkezi sinir sistemi dönmez) ile ilişkili olarak görülebilir. Hatalı anormal sonuçlar (pH 7,2 altında, iyi Apgar skoru) maternal asidoz varlığında görülebilir. Anne pH ölçümü ile korelasyon önerilir<sup>253</sup>.



## GEREÇ VE YÖNTEM

01 Ocak 2013 - 01 Ekim 2016 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde, 20 – 42 gebelik haftaları arasındaki tekil ve çoğul olmak üzere 1500 canlı doğum çalışma grubuna dahil edildi. Bu olgularda doğumda fetal kord umbilikal arter kan gazı örnekleme yapıldı.

Doğum sonrası (ilk 1 dakika içinde) minimum 10 cm lik kordon çift taraflı klemplenerek umbilikal arterden kan örnekleri alınarak doğum sonrası ilk 10 dakika içinde çalışıldı. Kanın injektörler içinde pıhtılaşmasını engellemek için doğum öncesi 1 ml lik insülin enjektörleri heparinle yıkandı.

Kan gazı parametreleri tayini için ABL 800 BASIC marka kan gazı analizörü kullanıldı. Arteriyel pH, parsiyel karbondioksit basıncı (pCO<sub>2</sub>), parsiyel oksijen basıncı (pO<sub>2</sub>), bikarbonat düzeyleri (HCO<sub>3</sub> st) bağımsız olarak alet tarafından ölçüldü.

Doğum sonrası yenidoğanın değerlendirilmesi literatürde geçtiği şekilde 1. ve 5. dakika Apgar skorlaması kullanılarak yapıldı ve kayıt edildi. Yenidoğanla ilgili; cinsiyet, doğum kilosu, doğum haftası, fetal kord umbilikal arteriyel kanı pH, pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub> st, 1. ve 5. dakika Apgar skorlaması, yenidoğan yoğun bakım ünitesi yatış gereksinimi (fetal anomaliler ve prematürite ekarte edilerek), Rh uygunsuzluğu gibi parametreler hasta kayıtlarından retrospektif olarak değerlendirildi.

Maternal faktörler olarak; annenin doğumdaki yaşı; gebe kalma şekli; gebelikte bakılan seroloji ve TORCH parametreleri; obstetrik öykü (gravida/ parite/ yaşayan/ ektopik/ küretaj/ abortus sayısı); geçirilmiş batin operasyonu ve diğer operasyon öyküsü; kronik hastalık; gebelikte ilaç kullanımı; tokoliz uygulaması; kan biyokimyasal parametreleri (doğumdaki hemoglobin, trombosit ve gebeliğin herhangi bir döneminde bakılan TSH, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> değerleri); annenin doğum şekli, tekil ve ya çoğul gebelik olma durumu, hasta doğum kayıt defterleri, hasta dosyaları ve hastane bilgi sistemi kayıtlarından retrospektif olarak tarandı.

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar

arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Sayısal ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Shapiro Wilk testi ile test edildi. İki grup arasında sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında Bağımsız gruplarda T testi kullanıldı. İki'den fazla grubun sayısal ölçümlerinin genel karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda Tek Yönlü Varyans Analizi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Bu karşılaştırmalarda anlamlı bulunan durumlar için grupların ikili karşılaştırılmalarında varsayımların sağlanması durumunda grup içi varyansların homojen olup olmamasına göre Scheffe, Tamhane testleri kullanıldı. Grupların ikili karşılaştırılmalarında varsayımların sağlanmaması durumunda ise Bonferroni düzeltmesi yapılmış Mann Whitney U testi kullanıldı. Kord kanında ölçülen ölçümlere en çok etki eden ölçümleri belirlemek amacıyla Lineer Regresyon analizi yapıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

Bu çalışmada fetal kord umbilikal arter kan gazı değerleri üzerine maternal ve fetal parametrelerin etkisi araştırıldı.

Çalışma için, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Yerel Etik Kurulunun 10/11/2016 tarih ve 2016/351 sayılı onayı alındı.

(SPSS referansı : IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.)

## BULGULAR

Çalışmaya 1500 canlı doğum yapan gebe dahil edildi. Doğumdaki ortalama anne yaşı  $30,1\pm 6,2$  olarak hesaplandı. Gebelerin % 97'sinde (n:1498) normal yollarla gebelik, %3'ünde (n:41) yardımcı üreme teknikleri ile gebeliğin gerçekleşmiş olduğu saptanmıştır (Tablo 3).

Tablo 3: Doğumdaki anne yaşı ve gebe kalma şekli.

Ölçümler	Özet Ölçüt*
Doğumdaki Anne Yaşı	$30,1\pm 6,2$
Yardımcı Üreme Tekniği (IVF)	
Yok	1498 (%97)
Var	41 (%3)

\*Özet ölçüt anne yaşı için ortalama $\pm$ SSapma, diğer ölçümler için sayı (yüzde) olarak verilmiştir.

Tablo 4'de hastaların gebelik, parite, yaşayan, ektopik, küretaj ve abortus ortalamaları görülmektedir. Buna göre; ortalama gravida:  $2,79\pm 1,67$ , parite:  $1,33\pm 1,28$ , yaşayan:  $1,27\pm 1,24$ , ektopik gebelik:  $0,01\pm 0,13$ , küretaj:  $0,11\pm 0,42$ , abortus:  $0,32\pm 0,81$  olarak hesaplanmıştır.

Tablo 4: Obstetrik anamnez bilgileri (Ortalama $\pm$ SSapma).

Ölçümler	Ortalama $\pm$ SSapma
GRAVİDA	$2,79\pm 1,67$
PARİTE	$1,33\pm 1,28$
YAŞAYAN	$1,27\pm 1,24$
EKTOPIK	$0,01\pm 0,13$
KÜRETAJ	$0,11\pm 0,42$
ABORTUS	$0,32\pm 0,81$



Tablo 5'de görüldüğü üzere 16 hastada (%1) ektopik gebelik öyküsü mevcut olup; bunların 13'ünde 1 defa, 3'ünde 2 defa ektopik gebelik gelişmiştir. 123 hastada (%8) küretaj öyküsü mevcut olup; bunların 92'sine (%6) 1 defa, 23'üne (%2) 2 defa, 5'ine 3 defa, 2'sine 4 defa, 1'ine 5 defa küretaj yapılmıştır. 290 hastada (%19) düşük öyküsü mevcut olup bunların; 184'ünde (%12) 1 defa, 58'inde (%4) 2 defa, 25'inde (%2) 3 defa, 12'sinde (%1) 4 defa, 7'sinde 5 defa, 3'ünde 6 defa, 1'inde 7 defa düşük öyküsü bulunmaktadır. Veriler sayı olarak bildirilmiştir.

Tablo 5: Obstetrik anamnez bilgileri (Sayı (%)).

Ölçümler	Sayı (%)
EKTOPIK Yok Var	1515 (%99) 16 (%1)
EKTOPIK 0 1 2	1515 (%99) 13 (%1) 3 (%0)
KÜRETAJ Yok Var	1409 (%92) 123 (%8)
KÜRETAJ 0 1 2 3 4 5	1409 (%92) 92 (%6) 23 (%2) 5 (%0) 2 (%0) 1 (%0)
ABORTUS Yok Var	1243 (%81) 290 (%19)
ABORTUS 0 1 2 3 4 5 6 7	1243 (%81) 184 (%12) 58 (%4) 25 (%2) 12 (%1) 7 (%0) 3 (%0) 1 (%0)

Hastaların 902'sinde (%58) daha önceden geçirilmiş batin operasyonu öyküsü mevcut olmayıp, 642'sinde (%42) 1 ya da 1 den fazla geçirilmiş batin operasyonu öyküsü mevcut bulunmuştur. Tablo 6'de tekrarlayan batin operasyonu sayıları ve yüzdeleri görülmektedir.

Tablo 6: Geçirilmiş batin operasyonu.

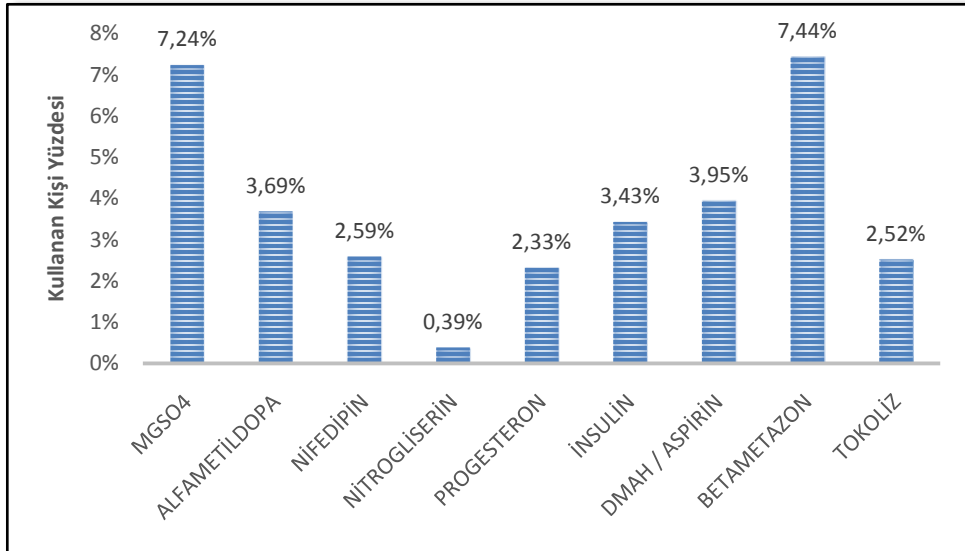
Ölçümler	Sayı (%)
BATIN OPERASYONU SAYISI	
0	902 (%58)
1	414 (%27)
2	125 (%8)
3	85 (%6)
4	18 (%1)
BATIN OPERASYONU SAYISI	
Yok	902 (%58)
Var	642 (%42)

Hastalıklar, hastaların medikal kayıtları incelenerek, var olan kronik hastalıkları (tip 2 diyabet, hipertansiyon, guatr, İdiyopatik Trombositopenik Purpura), gebelik sürecinde gelişen gestasyonel diyabet, gestasyonel hipertansiyon, gebeliğe bağlı olduğu düşünülen trombositopeni, preeklampsi, eklampsi, HELLP gibi durumlar ve diğer hastalıklar olarak gruplandırılmıştır. 1513 gebelikte annede (%98) diyabet öyküsü bulunmamakta olup, 32 gebelikte (%2) annede diyabet öyküsü bulunmaktadır. 79 gebelikte (%5) annede hipertansiyon, 30 gebelikte (%2) annede guatr, 37 gebelikte (%2) annede trombositopeni, 80 gebelikte (%5) annede preeklampsi olduğu saptanmıştır. 1399 gebelikte (%90) gestasyonel diyabet gelişmemiş, 147 (%10) hastada gestasyonel diyabet bildirilmiştir (Tablo 7).

Tablo 7: Maternal hastalıklar.

Ölçümler	Sayı (%)
Hastalık	
Yok	1231 (%80)
Preeklampsi	80 (%5)
Hipertansiyon	79 (%5)
Trombositopeni	37 (%2)
Guatr	30 (%2)
Diğer	89 (%6)
Gestasyonel Diyabet	
Yok	1399 (%90)
Var	147 (%10)
Tip 2 Diyabet	
Yok	1513 (%98)
Var	32 (%2)

Gebelik sürecinde kullanılan ilaçların yüzde ve hasta sayıları Tablo 8' da ve grafik olarak Şekli 5'de görülmektedir. Buna göre; MGSO4 112 (%7), alfametildopa 57 (%4), nifedipin 40 (%3), nitrogliserin 6 (<%1), progesteron (%2), insülin 53 (%3), DMAH/aspirin 61 (%4), betametazon 115 (%7) gebelikte kullanılmış, 39 gebelikte (%3) tokoliz uygulanmıştır.



Şekil 5: Gebelikte kullanılan ilaçlar.

Tablo 8: Gebelikte kullanılan ilaçlar.

Ölçümler	Sayı (%)
MGSO4 Yok Var	1434 (%93) 112 (%7)
ALFAMETİLDOPA Yok Var	1489 (%96) 57 (%4)
NİFEDİPİN Yok Var	1506 (%97) 40 (%3)
NİTROGLİSERİN Yok Var	1540 (%100) 6 (%0)
PROGESTERON Yok Var	1510 (%98) 36 (%2)
İNSULİN Yok Var	1493 (%97) 53 (%3)
DMAH//ASİRİN Yok Var	1485 (%96) 61 (%4)
BETAMETAZON Yok Var	1430 (%93) 115 (%7)
TOKOLİZ Yok Var	1507 (%97) 39 (%3)

Annelerin doğumda bakılan ortalama hemoglobin değeri  $11,47 \pm 1,59$  (g/dl), ortalama trombosit değeri  $222861,9 \pm 128662,7$  (/ml), gebeliğin herhangi bir döneminde bakılan ortalama TSH  $1,87 \pm 2,08$  (mIU/L) , ortalama serbest T3  $4,71 \pm 1,24$  (pg/dl), ortalama serbest T4  $14,1 \pm 3,75$  (ng/dl) olarak hesaplanmıştır (Tablo 9).

Tablo 9: Hemogram ve tiroid fonksiyon testleri.

Ölçümler	Ortalama±SSapma
Anne Hemogloblin (G/Dl)	11,47±1,59
Anne Trombosit (Ml)	222861,9±128662,7
Anne TSH	1,87±2,08
Anne T3	4,71±1,24
Anne T4	14,1±3,75

Tablo 10'de görüldüğü üzere 789 canlı erkek bebek(%51), 757 canlı kız bebek(%4) dünyaya gelmiştir. Bebeklerin ortalama 1. Dakika Apgar'ı 7,61±1,75, 5. Dakika Apgar'ı 8,8±1,44, ortalama doğum kilosu 2950,18±764,46 gr, ortalama doğum haftası 37,25±3,05 hafta olarak hesaplanmıştır. 100 bebekte (%8) Rh uygunsuzluğu saptanmıştır.

Tablo 10: Fetal parametreler.

Ölçümler	Özet Ölçüt*
Bebek Cinsiyet Erkek Kız	789 (%51) 757 (%49)
Apgar 1	7,61±1,75
Apgar 5	8,8±1,44
Yenidoğan Yoğunbakım Ünitesi Yatış Yok Var	1166 (%76) 378 (%24)
Bebek Doğum Ağırlığı	2950,18±764,46
Doğum Haftası	37,25±3,05
Rh Uygunsuzluğu Yok Var	1149 (%92) 100 (%8)

\* Özet ölçüt Apgar, ağırlık ve doğum haftası için ortalama±SSapma, diğer ölçümler için sayı (yüzde) olarak verilmiştir.

Doğumda bakılan fetal kord umbilikal arter kan gazı ölçümlerinde ortalama PH: 7,33±0,07, ortalama PO2: 30,93±12,45, ortalama PCO2: 42,65±7,99, ortalama HCO3: 22,36±3,08 olarak hesaplanmıştır (Tablo 11).

Tablo 11: Fetal kord umbilikal arter kan gazı değerleri.

Ölçümler	Ortalama±SSapma
Kord Kanı pH	7,33±0,07
Kord Kanı PO2	30,93±12,45
Kord Kanı PCO2	42,65±7,99
Kord Kanı HCO3	22,36±3,08

Kord kanı PH, PO2, PCO2, HCO3 ölçüm değerleri ile anne yaşı, anne hemoglobin değeri, anne trombosit değeri, anne TSH, T3,T4 değeri, annenin önceki gebelik ve doğum öyküsü(gravida, parite, yaşayan, ektopik gebelik, küretaj, abortus), bebek doğum haftası, bebek doğum ağırlığı, Apgar 1 ve APGAR 5 parametreleri arasında korelasyon araştırılmıştır.

Tablo 12 de görüldüğü üzere kord kanı PH ile Apgar 1 ve 5 arasında istatistiksel anlamlı olmayan, zayıf pozitif korelasyon ve küretaj sayısı ile istatistiksel anlamlı olmayan zayıf negatif korelasyon bulunmuştur.

Tablo 12: Fetal kord umbilikal arter kan gazı pH ölçümü ile diğer ölçümler arasındaki korelasyonlar.

Ölçümler	Korelasyon Katsayısı	P
Anne Yaşı	-0,017	0,505
Anne Hemoglobın	0,047	0,062
Anne Trombosit	-0,043	0,091
Anne TSH	-0,074	0,153
Anne T3	-0,017	0,818
Anne T4	-0,042	0,484
Apgar 1	<b>0,201</b>	<b>&lt;0,001</b>
Apgar 5	<b>0,157</b>	<b>&lt;0,001</b>
Bebek Doğum Ağırlığı	-0,028	0,270
Doğum Haftası	-0,003	0,918
Gravida	0,014	0,587
Parite	0,047	0,068
Yaşayan	0,046	0,073
Ektopik sayısı	0,033	0,191
Küretaj sayısı	<b>-0,085</b>	<b>0,001</b>
Abortus sayısı	0,003	0,909

Tablo 13, Tablo 14 ve Tablo 15'de kord kanı PO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub> ve HCO<sub>3</sub> ile bahsi geçen parametrelerin ilişkisi görülmekte, buna göre; Kord kanı PO<sub>2</sub> ile Apgar 5, Gravida, Parite ve yaşayan bebek sayıları arasında zayıf pozitif korelasyon ve doğum haftası ile zayıf negatif korelasyon bulunmuştur. Kord kanı PCO<sub>2</sub> ile Apgar 1 ve 5 arasında zayıf negatif korelasyon ve anne trombosit sayısı ile zayıf pozitif korelasyon bulunmuştur. Kord kanı HCO<sub>3</sub> ile anne yaşı, gravida, parite ve yaşayan bebek sayısı arasında zayıf pozitif korelasyon bulunmuştur.

Tablo 13: Fetal kord umbilikal arter kan gazı pO<sub>2</sub> ölçümü ile diğer ölçümler arasındaki korelasyonlar.

Ölçümler	Korelasyon Katsayısı	P
Anne Yaşı	0,019	0,459
Anne Hemoglobın	-0,038	0,140
Anne Trombosit	-0,041	0,113
Anne TSH	0,021	0,682
Anne T3	-0,075	0,321
Anne T4	-0,092	0,130
Apgar 1	-0,041	0,111
Apgar 5	<b>-0,060</b>	<b>0,019</b>
Bebek Doğum Ağırlığı	-0,032	0,213
Doğum Haftası	<b>-0,097</b>	<b>&lt;0,001</b>
Gravida	<b>0,058</b>	<b>0,023</b>
Parite	<b>0,072</b>	<b>0,005</b>
Yaşayan	<b>0,078</b>	<b>0,002</b>
Ektopik sayısı	-0,009	0,724
Küretaj sayısı	-0,005	0,856
Abortus sayısı	0,001	0,975



Tablo 14: Fetal kord umbilikal arter kan gazı pCO<sub>2</sub> ölçümü ile diğer ölçümler arasındaki korelasyonlar.

Ölçümler	Korelasyon Katsayısı	P
Anne Yaşı	0,049	0,055
Anne Hemoglobin	-0,014	0,583
Anne Trombosit	<b>0,051</b>	<b>0,048</b>
Anne TSH	0,068	0,188
Anne T3	-0,053	0,482
Anne T4	0,014	0,815
Apgar 1	<b>-0,165</b>	<b>&lt;0,001</b>
Apgar 5	<b>-0,148</b>	<b>&lt;0,001</b>
Bebek Doğum Ağırlığı	0,043	0,092
Doğum Haftası	0,007	0,791
Gravida	0,032	0,219
Parite	0,021	0,420
Yaşayan	0,020	0,437
Ektopik sayısı	-0,018	0,480
Küretaj sayısı	0,000	0,996
Abortus sayısı	0,019	0,451

Tablo 15: Fetal kord umbilikal arter kan gazı HCO<sub>3</sub> ölçümü ile diğer ölçümler arasındaki korelasyonlar.

Ölçümler	Korelasyon Katsayısı	P
Anne Yaşı	<b>0,082</b>	<b>0,014</b>
Anne Hemoglobin	0,003	0,936
Anne Trombosit	-0,008	0,819
Anne TSH	0,011	0,884
Anne T3	0,003	0,982
Anne T4	0,010	0,913
Apgar 1	0,000	0,992
Apgar 5	0,000	0,989
Bebek Doğum Ağırlığı	0,033	0,326
Doğum Haftası	-0,012	0,715
Gravida	<b>0,090</b>	<b>0,007</b>
Parite	<b>0,094</b>	<b>0,005</b>
Yaşayan	<b>0,092</b>	<b>0,006</b>
Ektopik sayısı	0,003	0,927
Küretaj sayısı	-0,008	0,809
Abortus sayısı	0,035	0,297

Tablo 16'de geçirilmiş batin operasyonu ve sayısı ile kord kanı PH, PO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub> ölçüm değerleri arasındaki korelasyon görülmektedir. Buna göre; PO<sub>2</sub> batin operasyonu olmayan hastalarda 1, 2 veya 3 defa operasyon geçirenlere göre daha düşük saptanmıştır. Operasyon sayısı 4 olan hasta sayısı farklılığı saptamak için yeterli olmadığından buradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

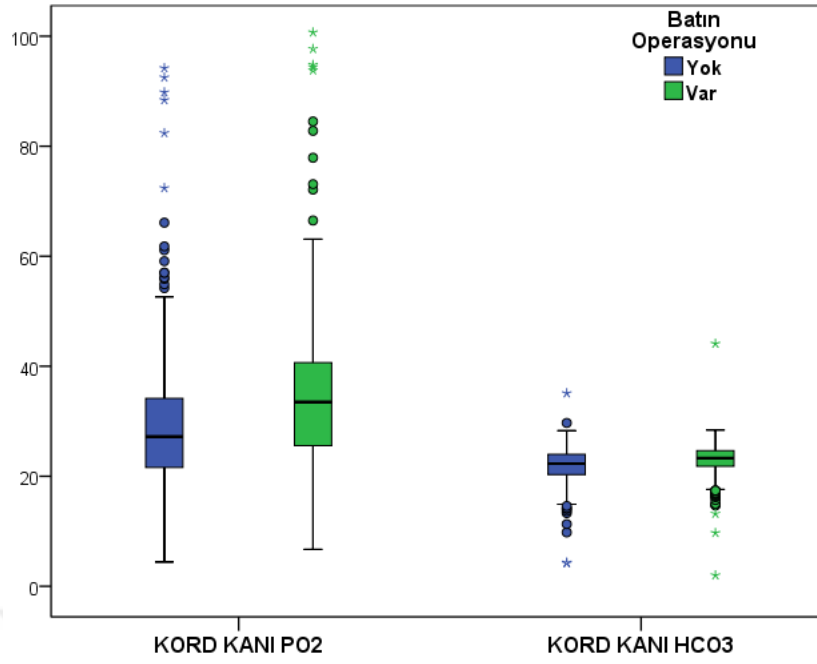
Tablo 16: Geçirilmiş batın operasyonu sayısı.

Ölçümler	GEÇİRİLMİŞ BATIN OPERASYONU SAYISI					P
	Yok	1	2	3	4	
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
Kord Kanı pH	7,33±0,07	7,33±0,07	7,32±0,08	7,33±0,05	7,31±0,05	0,357
Kord Kanı PO <sub>2</sub>	28,85±10,76	34,02±14,76	32,37±12,62	35,0±12,7	33,47±10,76	<0,001
Kord Kanı PCO <sub>2</sub>	42,4±8,33	42,81±7,64	43,96±7,73	42,37±6,48	42,94±6,26	0,341
Kord Kanı HCO <sub>3</sub>	22,05±3,04	22,82±3,23	23,54±2,49	22,65±2,6	21,12±3,25	<0,001

Umbilikal kord kan gazı HCO<sub>3</sub> düzeyi, batın operasyonu olmayan hastalarda 1 veya 2 defa operasyon geçirenlere göre daha düşük saptanmıştır. Geçirilmiş operasyon sayısı 3 veya 4 olan hasta sayısı farklılığı saptamak için yeterli olmadığından buradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Batın operasyonu geçirenlerde PO<sub>2</sub> ve HCO<sub>3</sub> değerleri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek ölçülmüştür (Tablo17) (Şekil 6).

Tablo 17: Fetal kord umbilikal arter kan gazı ölçüm değerlerinin geçirilmiş batın operasyonu ile ilişkisi.

Ölçümler	BATIN OPERASYONU		P
	Yok	Var	
	Özet Ölçüt	Özet Ölçüt	
Kord Kanı pH	7,33±0,07	7,32±0,07	0,912
Kord Kanı PO <sub>2</sub>	28,49±10,76	33,81±14,0	<0,001
Kord Kanı PCO <sub>2</sub>	42,4±8,33	42,98±7,48	0,156
Kord Kanı HCO <sub>3</sub>	22,05±3,04	22,88±3,09	<0,001



Şekil 6: Fetal kord umbilikal arter kan gazı PO<sub>2</sub> ve HCO<sub>3</sub> değerlerinin geçirilmiş batın operasyonu ile ilişkisi.

Kord kanı PH, PO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub> ölçüm değerleri ve gebelikte kullanılan ilaçlar arasındaki korelasyona bakıldığında; MGSO<sub>4</sub> kullananlarda pH ve PO<sub>2</sub> değerleri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük ölçülmüştür (Tablo18).

Tablo 18: Fetal kord umbilikal arter kan gazı ölçüm değerlerinin MGSO<sub>4</sub> kullanımı ile ilişkisi.

Ölçümler	MGSO <sub>4</sub>		P
	Yok	Var	
	Özet Ölçüt	Özet Ölçüt	
Kord Kanı pH	7,33±0,07	7,32±0,06	<b>0,038</b>
Kord Kanı PO <sub>2</sub>	31,17±12,49	27,92±11,67	<b>0,008</b>
Kord Kanı PCO <sub>2</sub>	42,57±7,97	43,63±8,21	0,175
Kord Kanı HCO <sub>3</sub>	22,32±3,12	22,93±2,45	0,119

Alfametildopa (Tablo 19), Nifedipin (Tablo 20), Nitrogliserin (Tablo 21), DMAH/Aspirin (Tablo 22), Betametazon (Tablo 23) kullanımı ile kan gazı parametreleri arasında korelasyon saptanmamıştır ancak Progesteron kullananlarda pH istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek, PCO2 ise daha düşük ölçülmüştür (Tablo 24).

Tablo 19: Fetal kord umbilikal arter kan gazı ölçüm değerlerinin Alfametildopa kullanımı ile ilişkisi.

Ölçümler	ALFAMETİLDOPA		P
	Yok	Var	
	Özet Ölçüt	Özet Ölçüt	
Kord Kanı pH	7,33±0,07	7,31±0,06	0,102
Kord Kanı PO2	30,97±12,45	30,02±12,55	0,571
Kord Kanı PCO2	42,61±7,98	43,74±8,23	0,293
Kord Kanı HCO3	22,35±3,08	22,8±3,08	0,412

Tablo 20: Fetal kord umbilikal arter kan gazı ölçüm değerlerinin Nifedipin kullanımı ile ilişkisi.

Ölçümler	NİFEDİPİN		P
	Yok	Var	
	Özet Ölçüt	Özet Ölçüt	
Kord Kanı pH	7,33±0,07	7,32±0,08	0,485
Kord Kanı PO2	30,93±12,38	31,15±15,26	0,911
Kord Kanı PCO2	42,65±7,98	42,5±8,29	0,904
Kord Kanı HCO3	22,36±3,08	22,59±3,17	0,756

Tablo 21: Fetal kord umbilikal arter kan gazı ölçüm değerlerinin Nitrogliserin kullanımı ile ilişkisi.

Ölçümler	NİTROGLİSERİN		P
	Yok	Var	
	Özet Ölçüt	Özet Ölçüt	
Kord Kanı pH	7,33±0,07	7,29±0,08	0,198
Kord Kanı PO2	30,94±12,35	29,58±31,79	0,921
Kord Kanı PCO2	42,63±7,97	47,05±10,97	0,176
Kord Kanı HCO3	22,37±3,07	18,85±2,05	0,106

Tablo 22: Fetal kord umbilikal arter kan gazı ölçüm değerlerinin DMAH/Aspirin kullanımı ile ilişkisi.

Ölçümler	DMAH//ASPIRİN		P
	Yok	Var	
	Özet Ölçüt	Özet Ölçüt	
Kord Kanı pH	7,33±0,07	7,31±0,09	0,116
Kord Kanı PO2	30,95±12,56	30,55±9,56	0,806
Kord Kanı PCO2	42,6±7,88	43,72±10,2	0,286
Kord Kanı HCO3	22,38±3,1	22,07±2,5	0,523

Tablo 23: Fetal kord umbilikal arter kan gazı ölçüm değerlerinin Betametazon kullanımı ile ilişkisi.

Ölçümler	BETAMETAZON		P
	Yok	Var	
	Özet Ölçüt	Özet Ölçüt	
Kord Kanı pH	7,33±0,07	7,33±0,1	0,618
Kord Kanı PO2	30,94±12,24	30,97±14,93	0,980
Kord Kanı PCO2	42,75±7,87	41,42±9,26	0,087
Kord Kanı HCO3	22,39±3,11	21,93±2,55	0,279

Tablo 24: Fetal kord umbilikal arter kan gazı ölçüm değerlerinin Progesteron kullanımı ile ilişkisi.

Ölçümler	PROGESTERON		P
	Yok	Var	
	Özet Ölçüt	Özet Ölçüt	
Kord Kanı pH	7,33±0,07	7,36±0,07	<b>0,010</b>
Kord Kanı PO2	30,93±12,52	31,3±9,44	0,860
Kord Kanı PCO2	42,73±7,97	39,16±8,05	<b>0,008</b>
Kord Kanı HCO3	22,37±3,09	21,89±2,29	0,501

İnsulin kullananlarda PCO2 değeri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek ölçülmüştür (Tablo 25).

Tablo 25: Fetal kord umbilikal arter kan gazı ölçüm değerlerinin İnsülin kullanımı ile ilişkisi.

Ölçümler	İNSULİN		P
	Yok	Var	
	Özet Ölçüt	Özet Ölçüt	
Kord Kanı pH	7,33±0,07	7,3±0,12	0,110
Kord Kanı PO2	31±12,55	28,98±9,35	0,245
Kord Kanı PCO2	42,51±7,83	46,56±10,87	<b>&lt;0,001</b>
Kord Kanı HCO3	22,36±3,07	22,58±3,19	0,692

Tokoliz uygulanan hastalarda pH istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek, PCO2 ise daha düşük ölçülmüştür (Tablo 26).

Tablo 26: Fetal kord umbilikal arter kan gazı ölçüm değerlerinin Tokolitik ajan kullanımı ile ilişkisi.

Ölçümler	TOKOLİZ		P
	Yok	Var	
	Özet Ölçüt	Özet Ölçüt	
Kord Kanı pH	7,33±0,07	7,36±0,07	<b>0,009</b>
Kord Kanı PO2	30,89±12,48	32,66±11,3	0,381
Kord Kanı PCO2	42,72±7,98	39,9±7,98	<b>0,029</b>
Kord Kanı HCO3	22,36±3,06	22,65±3,77	0,680

Rh uygunsuzluğu ile kord kanı parametreleri arasında korelasyon saptanamamıştır (Tablo 27).



Tablo 27: Fetal kord umbilikal arter kan gazı ölçüm değerlerinin Rh uygunsuzluğu ile ilişkisi.

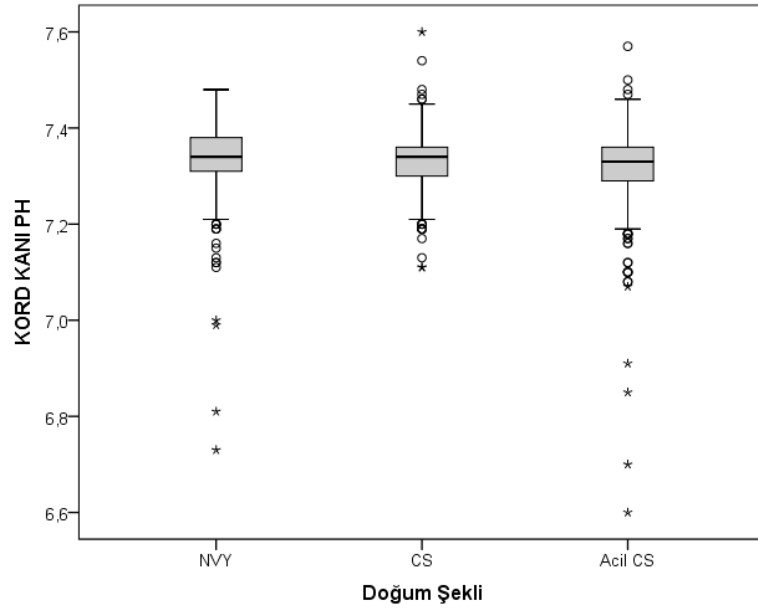
Ölçümler	RH UYGUNSUZLUĞU		P
	Yok	Var	
	Özet Ölçüt	Özet Ölçüt	
Kord Kanı pH	7,33±0,07	7,35±0,06	0,069
Kord Kanı PO2	31,06±12,7	32,34±13,38	0,335
Kord Kanı PCO2	42,73±8,16	41,5±7,95	0,146
Kord Kanı HCO3	22,5±3,01	21,98±2,73	0,167

Fetal umbilikal kord arter kan gazı değerlerinin doğum şekli ile ilişkisi Tablo 28’de görülmektedir. Buna göre; fetal umbilikal kord arter pH değeri vajinal yolla doğum, planlı sezaryen ve acil sezaryen ile doğum yapmış hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde farklı bulunmuştur (Şekil 7). Benzer şekilde PO2, PCO2, HCO3 değerleri de anlamlı olarak farklı bulunmuştur (Şekil 8) (Şekil 9) (Şekil 10).

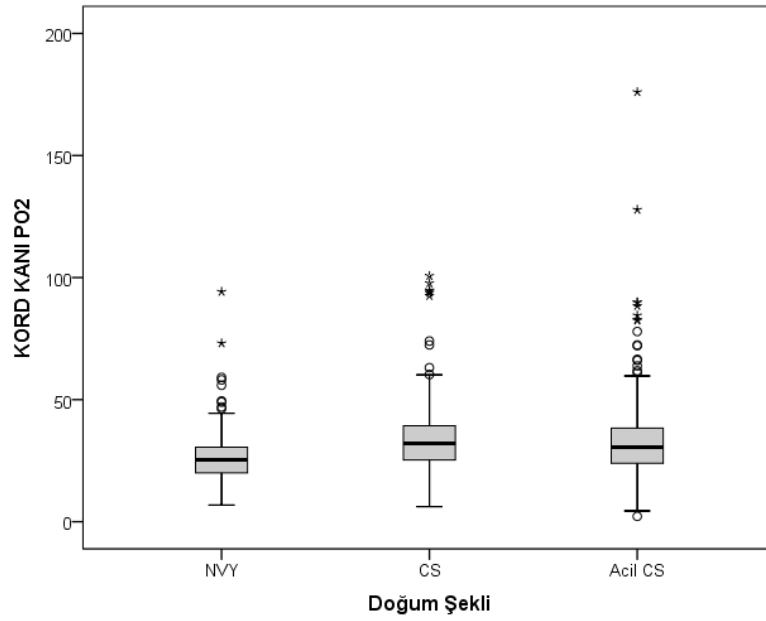
Yapılan ikili karşılaştırma sonuçlarına göre: pH için acil sezaryen diğer iki gruptan daha düşük, PO2 ve PCO2 için vajinal yolla doğum diğer iki gruptan daha düşük, HCO3 için üç grup birbirinden farklı; en düşük vajinal yolla doğum sonra acil sezaryen ve en yüksek planlı sezaryen olarak bulunmuştur.

Tablo 28: Fetal umbilikal kord arter kan gazı değerlerinin doğum şekli ile ilişkisi.

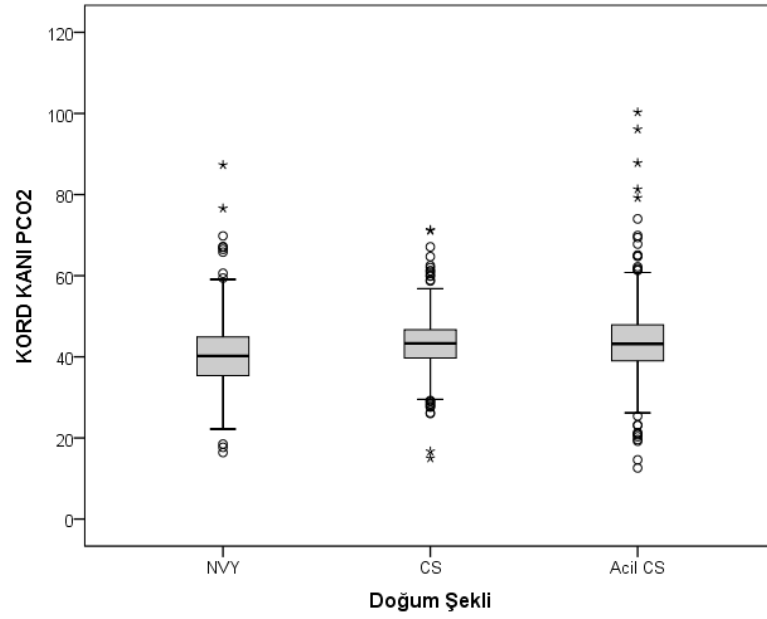
Ölçümler	DOĞUM ŞEKLİ			P
	NVYD	PLANLI C/S	ACİL C/S	
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
Kord Kanı pH	7,33±0,08	7,33±0,05	7,32±0,08	<b>0,003</b>
Kord Kanı PO2	26±8,95	32,96±11,54	32,31±14,62	<b>&lt;0,001</b>
Kord Kanı PCO2	40,31±8,46	43,21±6,45	43,77±8,85	<b>&lt;0,001</b>
Kord Kanı HCO3	21,23±2,92	23,35±2,84	22,61±3,08	<b>&lt;0,001</b>



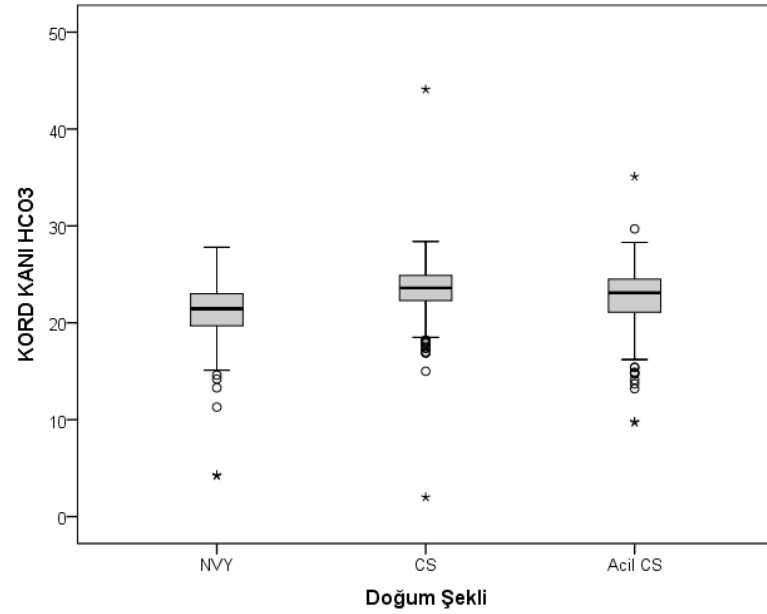
Şekil 7: Fetal umbilikal kord arter kan gazı pH değerlerinin doğum şekli ile ilişkisi.



Şekil 8: Fetal umbilikal kord arter kan gazı pO2 değerlerinin doğum şekli ile ilişkisi.



Şekil 9: Fetal umbilikal kord arter kan gazı pCO<sub>2</sub> değerlerinin doğum şekli ile ilişkisi.



Şekil 10: Fetal umbilikal kord arter kan gazı HCO<sub>3</sub> değerlerinin doğum şekli ile ilişkisi.

Umbilikal kord arter kan gazı değerleri ile tekil ve çoğul gebelikler arasındaki ilişki Tablo 29'da görülmektedir. Buna göre; umbilikal kord arter kan gazı

pO<sub>2</sub> değeri tekil gebeliklerde ikiz gebeliklere göre istatiksels olarak anlamlı olacak şekilde yüksek saptanmıştır. Diğer kan gazı parametrelerinde her iki grup arasında istatiksels olarak anlamlı fark görülmemiştir.

Tablo 29: Umbilikal kord arter kan gazı değerleri ile tekil ve çoğul gebelikler arasındaki ilişki.

Ölçümler	TEKİL / ÇOĞUL GEBELİK		P
	Tek	İkiz	
	Ort±SS	Ort±SS	
Kord Kanı pH	7,33±0,07	7,32±0,06	0,218
Kord Kanı PO <sub>2</sub>	31,17±12,56	27,18±10,09	<b>0,003</b>
Kord Kanı PCO <sub>2</sub>	42,59±8	43,62±7,73	0,228
Kord Kanı HCO <sub>3</sub>	22,4±3	21,54±4,68	0,115

Umbilikal kord arter kan gazı değerleri ile doğan bebeklerin cinsiyetleri arasındaki ilişki Tablo 30'da görülmektedir. Buna göre; bütün kan gazı parametrelerinde kız ve erkek bebek grupları arasında istatiksels olarak anlamlı fark görülmemiştir.

Tablo 30: Umbilikal kord arter kan gazı değerleri ile doğan bebeklerin cinsiyetleri arasındaki ilişki.

Ölçümler	BEBEK CİNSİYET		P
	Erkek	Kız	
	Ort±SS	Ort±SS	
Kord Kanı pH	7,33±0,07	7,33±0,07	0,367
Kord Kanı PO <sub>2</sub>	30,62±11,49	31,26±13,39	0,315
Kord Kanı PCO <sub>2</sub>	42,77±7,84	42,52±8,14	0,532
Kord Kanı HCO <sub>3</sub>	22,5±3,24	22,23±2,91	0,19

Yapılan lineer regresyon analizi sonucuna göre;

HCO<sub>3</sub> düzeyini en çok etkileyen ölçümler parite ve doğum şekli olarak belirlenmiştir. Buna göre HCO<sub>3</sub> değeri için ölçümlerin etki düzeyleri ve hesaplama formülü şu şekildedir:

$$HCO_3 = 21,391 + 0,223 * Parite + 0,692 * Doğum \text{ şekli}$$

Bu formülde HCO<sub>3</sub> düzeyi, parite yerine gebenin paritesi ve doğum şekli yerine bebeğin doğum şeklini vajinal yolla doğum ise 0 olarak, planlı sezaryen ise 1 ve acil sezaryen ise 2 olarak girilmesi ile hesaplanır. Bu formülle bebeklerin kord kanı HCO<sub>3</sub> düzeylerindeki varyasyonun sadece %4,1'i (R<sup>2</sup> değeri) açıklanabilmektedir. Yani HCO<sub>3</sub> düzeyine yaklaşık %96'lık düzeyde etki eden ancak bu çalışmada ölçülemeyen ölçümler vardır. Sonuç olarak regresyon modeli çok kullanışlı değildir.

pH düzeyini en çok etkileyen ölçümler parite, küretaj, tip 2 diyabet varlığı, progesteron kullanımı, doğumdaki anne trombosit değeri, 1. dakika Apgar ve doğumdaki bebek ağırlığı olarak belirlenmiştir. Buna göre pH değeri için ölçümlerin etki düzeyleri ve hesaplama formülü şu şekildedir:

$$pH = 7,289 + 0,004 * Parite - 0,012 * Küretaj - 0,029 * DM \text{ varlığı} + 0,031 * Progesteron \text{ kullanımı} + 0,003 * PLT + 0,011 * APGAR \text{ 1dk} - 0,016 * Bebek \text{ ağırlığı}$$

Bu formülde pH düzeyi, parite yerine gebenin paritesi, küretaj yerine gebenin küretaj sayısının, tip 2 diyabet varlığı yerine anne tip 2 diyabetli ise 1 değilse 0 olarak, Progesteron kullanımı yerine kullananlara 1 kullanmayanlara 0 olarak, doğumdaki anne trombosit değeri 100000'e bölünerek, Apgar değeri rakamsal olarak ve doğumdaki bebek ağırlığı 1000'e bölünerek girilmesi ile hesaplanır. (trombosit sayısı ve ağırlık çok büyük rakamlar olduğu için pH gibi küçük bir değerde küçültülerek hesaba alınmalı)

Bu formülle bebeklerin umbilikal kord arter kanı pH düzeylerindeki varyasyonun sadece %8'i (R<sup>2</sup> değeri) açıklanabilmektedir. Yani pH düzeyine yaklaşık %92'lik düzeyde etki eden ancak bu çalışmada ölçülemeyen ölçümler vardır. Sonuç olarak regresyon modeli çok kullanışlı değildir.

PO2 düzeyini en çok etkileyen ölçümler geçirilmiş batın oprasyonu sayısı, MGSO4 kullanımı, doğum haftası ve doğum şekli olarak belirlenmiştir. Buna göre PO2 değeri için ölçümlerin etki düzeyleri ve hesaplama formülü şu şekildedir:

$$PO2 = 38,039 + 1,653 * \text{Batın op sayısı} - 5,170 * \text{MGSO4 kullanımı} - 0,285 * \text{Doğum haftası} + 2,606 * \text{Doğum şekli}$$

Bu formülde PO2 düzeyi, geçirilmiş batın oprasyonu sayısı yerine gebenin geçirdiği batın op sayısı, MGSO4 kullanımı yerine kullananlarda 1 ve kullanmayanlarda 0 olarak, doğum haftası hafta olarak ve doğum şekli yerine bebeğin doğum şeklini vajinal yolla doğum ise 0 olarak, planlı sezaryen ise 1 ve acil sezaryen ise 2 olarak girilmesi ile hesaplanır. Bu formülle bebeklerin kord kanı arter PO2 düzeylerindeki varyasyonun sadece %6,1'i (R<sup>2</sup> değeri) açıklanabilmektedir. Yani PO2 düzeyine yaklaşık %94'lük düzeyde etki eden ancak bu çalışmada ölçülemeyen ölçümler vardır. Sonuç olarak regresyon modeli çok kullanışlı değildir.

PCO2 düzeyini en çok etkileyen ölçümler tip 2 diyabet varlığı, progesteron kullanımı, doğumdaki anne trombosit değeri, 1. dakika Apgar, doğumdaki bebek ağırlığı ve doğum şekli olarak belirlenmiştir. Buna göre PCO2 değeri için ölçümlerin etki düzeyleri ve hesaplama formülü şu şekildedir:

$$PCO2 = 41,835 + 4,374 * \text{DM varlığı} - 3,134 * \text{Progesteron kullanımı} + 0,432 * \text{PLT} - 0,900 * \text{APGAR 1dk} - 1,785 * \text{Bebek ağırlığı} + 1,326 * \text{Doğum şekli}$$

Bu formülde PCO2 düzeyi, tip 2 diyabet varlığı yerine anne tip 2 diyabetli ise 1 değilse 0 olarak, Progesteron kullanımı yerine kullananlara 1 kullanmayanlara 0 olarak, doğumdaki anne trombosit düzeyi 100000'e bölünerek, Apgar değeri rakamsal olarak, doğumdaki bebek ağırlığı 1000'e bölünerek ve doğum şekli yerine bebeğin doğum şeklini vajinal yolla doğum ise 0 olarak, planlı sezaryen ise 1 ve acil sezaryen ise 2 olarak girilmesi ile hesaplanır.

Bu formülle bebeklerin kord kanı arter PCO2 düzeylerindeki varyasyonun sadece %7,3'ü (R<sup>2</sup> değeri) açıklanabilmektedir. Yani PCO2 düzeyine yaklaşık

%93'lük düzeyde etki eden ancak bu çalışmada ölçülemeyen ölçümler vardır. Sonuç olarak regresyon modeli çok kullanışlı değildir.



## TARTIŞMA

Doğumda Umbilikal kord pH değeri (pH) 7 den küçük olan fetuslerde mental ve motor retardasyon, nörolojik komplikasyonlar, serebral palsy, bilişsel ve motor gelişme geriliği, multiorgan hasarı ve yenidoğan ölümleri sık görülmektedir<sup>205</sup>. İntrapartum dönemde hipoksinin fetal hasara yol açacak düzeyde olduğunun göstergesi; umbilikal arter kan gazında ciddi metabolik asidemi, ciddi neonatal depresyon (5. Dakika Apgar skoru <3) nörolojik ve multisistem organ hasarı ve ya fetal ölüm meydana gelmesidir<sup>255</sup>. Umbilikal kanda metabolik asidoz yoksa intrapartum asfiksi olası değildir<sup>253</sup>. Bu nedenle doğumda erken dönemde bakılan fetal kord umbilikal arter kan gazı değerlerinin doğumun yönetiminde belirleyici ve yönlendirici bir tanı yöntemi olabileceği düşünülmektedir.

Yenidoğanın değerlendirmesinde Apgar skorlaması yaygın bir şekilde kullanılmaktadır ve belirgin derecede hipoksiye maruz kalmış bebeklerin saptanmasında oldukça etkilidir. Aynı zamanda, doğum eylemi esnasında, fetal iyilik halinin durumu hakkında retrospektif olarak fikir vermek suretiyle neonatal dönemin klinik yönetimine ve bu dönemde yenidoğanın resüsitasyonu için yapılması düşünülen girişimlerin seçimine de katkıda bulunmaktadır. Ancak daha az oranda hipoksiye maruz kalmış olan bebeklerin saptanmasında duyarlılığının az olduğu düşünülmektedir<sup>256</sup>. İlk dönemlerde resüsitasyon ihtiyacı olan yenidoğanların belirlenmesi için geliştirilen Apgar skorlaması halen doğumdaki asfiksinin belirtilmesinde en yaygın kullanılan parametredir. Ancak kısmen sübjektif parametrelere dayanması ve kişiler arasında değerlendirme farklılıklarının bulunabilmesi nedeniyle artık asfiksinin değerlendirilmesinde tek başına anlamlı olmadığı kabul edilmektedir<sup>257</sup>. Bu nedenle son zamanlarda, yenidoğanın intrapartum durumunun değerlendirilmesi ve postpartum prognozu hakkında fikir edinilebilmesi amacıyla fetal kord umbilikal arter kan gazı değerleri üzerinde durulmaktadır. Fetal asit-baz durumu, tüm antepartum ve intrapartum gözetim araçlarının doğrudan veya dolaylı olarak değerlendirmek için tasarlandığı son noktadır<sup>255</sup>. Gilstrap ve Hauth doğumun 2.evresinde son 10 dakikada çekilen kardiyotokografi (KTG) traselerinde baseline fetal kalp hızları ile, umbilikal kordon asidemisi arasında bir korelasyonun olduğunu saptamışlardır. Aynı zamanda doğum yöntemleri ile umbilikal kordon asid-baz



değerlerini karşılaştırmak suretiyle bu hususu doğrulamışlardır<sup>258,259</sup>. Umbilikal arter kan gazı parametrelerinin yanlış pozitiflik sonuçlarının KTG gibi diğer yöntemlere nazaran daha düşük olmasından dolayı daha değerli olduğu bildirilmektedir<sup>260,261</sup>.

Yenidoğanın değerlendirmesinde umbilikal arter kan gazı değerleri Apgar skorlamasına alternatif olarak düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda 1.dakika Apgar değeri 0-2 ve 5.dakika Apgar değeri 0-4 arasında olan yenidoğanlarda hipoksik iskemik ensefalopati, kardiyopulmoner disfonksiyon ve yenidoğan konvulziyonu görülme oranının yükseldiği gösterilmiştir. Ancak fetal hipoksi tanısı konulmasında ve bundan dolayı meydana gelebilecek riskli durumların öngörüsünde umbilikal arter kan gazı değerleri, Apgar skorlamasına göre daha objektif değer taşımaktadır. Bu nedenle, düşük Apgar skorlu yenidoğanlarda ortaya çıkabilecek komplikasyonlar ile umbilikal arter kan gazı değerleri arasında daha sıkı ve doğru bir ilişki bulunmaktadır<sup>256,261,262</sup>. Literatürde yapılan çalışmalarda, Apgar skoru 10'un altında olan bebeklerde umbilikal arter pH değeri daha düşük, PCO<sub>2</sub> değerinin daha yüksek olduğu görülmüştür<sup>263</sup>.

Ancak yapılan bazı çalışmalar göstermiştir ki; doğumda sağlıklı olup 5. dakikadaki Apgar skoru normal olan yenidoğanların %1 inde umbilikal arter kan gazında düşüklük (pH<7,1) görülebilmektedir. Ayrıca doğumda normal kord kan gazı değerleri ve Apgar değerleri olup da serebral palsy ve mental retardasyon gelişen yenidoğanlar olmaktadır. Sağlıklı yenidoğanlarda serebral palsy görülme oranı 2/1000002'dir<sup>255,226</sup>. Bu sonuçlara göre, yenidoğan bebeklerde normal Apgar skor değerleri saptansa bile gerçek asfiksiye bağlı hipoksik ensefalopatinin dışlanması bakımından, umbilikal kordon kan gazlarının iyi bir gösterge olduğu açıkça görülmektedir<sup>264</sup>. Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma hastanesinden yapılan bir çalışmada, yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış gereksinimini öngörmede fetal umbilikal arter kan gazı değerinin sensitivite (%98,6) ve spesifitesinin (%85,7), Apgar skorlamasının sensitivite (%91,6) ve spesifitesine (%71,4) göre daha yüksek olduğu raporlanmıştır<sup>265</sup>.

Çalışmamızda fetal umbilikal kord arter kan gazı pH değeri ile 1.ve 5. dakika Apgar skorları arasında zayıf pozitif korelasyon, fetal umbilikal kord arter kan gazı PO<sub>2</sub> değeri ile 5.dakika Apgar'ı arasında zayıf pozitif korelasyon, fetal umbilikal kord arter kan gazı PCO<sub>2</sub> değeri ile 1.ve 5. dakika Apgar skorları arasında zayıf negatif korelasyon saptanmıştır. Bu bulgular kısmen literatür

verileri ile uyumlu olup, zayıf korelasyon gözlenmesinin popülasyondaki bireysel farklılıklar, kan alınma tekniğinin doğum yaptıran kişiler arasında farklılık göstermesi, venöz örnekleme ya da maternal fizyolojik durum ile ilgili olabileceği düşünülmüştür. Kötü umbilikal arter kan gazı değerlerinin, düşük Apgar skoru ile ilişkili olması ve dolayısı ile fetal asfiksiyi göstermesindeki etkisinden dolayı biz de her doğumda rutin olarak kan gazı alınmasını önermekte ve uygulamaktayız.

Birçok çalışma, normal umbilikal arteriyel pH'nın alt sınırının 7.02 ila 7.18 arasında değişebileceğini<sup>255</sup> ve  $Ph < 7.00$  olmaması durumunda morbidite veya mortalite riskini arttırmadığını göstermektedir<sup>255</sup>. İntrapartum asfiksi tanısı şiddetli kord kan asidemisinin varlığını gerektirir ve bu nedenle normal değerler bu tanıyı çürütür. Deplese doğan yenidoğanların% 80'inde umbilikal arteriyel kan pH'sı normaldir, bu nedenle doğum asfiksisinin yokluğunu hem doğum salonunda hem de medikolegal açıdan kanıtlar<sup>255</sup>. Yani, yüksek riskli durumlarda kordon kanı pH ve gaz değerleri, ve yeni doğan depleyonu geliştiğinde zaten elde edilmiş olmalıdır. Göbek kordonu kan gazı analizi, deplese bebeklerin yaklaşık% 80'inde doğum asfiksi tanısını dışlar, dolayısıyla klinik tedavide yardımcı olabilir<sup>255</sup>.

Doğumda alınan umbilikal arter kan gazı değerlerinin doğum sırasında gelişen asfiksinin iyi bir göstergesi olmasından dolayı, bazı çalışmalar her doğumda rutin olarak umbilikal arter kan gazı çalışılmasını önermekle beraber bir takım çalışmalar da sadece seçilmiş vakalarda umbilikal arter kan gazı değerlendirmesini önermektedir<sup>266,267,268,269</sup>. Teknik, normal değer aralıkları, yarar, riskler ve maliyet analizi dikkate alınarak doğumda umbilikal kord kan gazı örneklemesinin seçilen vakalarda ya da rutinde olması konusunda; ACOG, sadece doğum sırasında ciddi sıkıntı yaşanması durumunda umbilikal arter kan gazı alınmasını önermektedir<sup>270</sup>. Amerikada bazı klinisyenler tarafından yapılan tüm sezaryen ve müdahaleli doğumlarda fetal değerlendirme hakkında fikir sağlanması için kord kanı asit baz değerlendirmesinin dikkate alınması gerektiğini, The Royal College of Obstetricians ve Gynaecologists and the Royal College of Midwives' de tavsiye etmektedir<sup>234</sup> Bu hususta her klinik kendi politikasını uygulamakta; henüz net bir fikir birliği yoktur.

Umbilikal kan gazı örnekleme rutin olarak uygulandığında, alışkanlık haline gelir ve kritik durumları geri dönüşsüz zamana rağmen kaçırma olasılığı azalır<sup>255</sup>. Bir çalışmada serebral felçli çocukların% 73'ünde normal 5 dakikalık

Apgar skoru olduğu belirtilmiştir<sup>255</sup>. 5. dakika Apgar skoru 7'nin altında olan term bebeklerde riskli bir ilerleyiş söz konusudur; kötüleşen asidoz durumu, havalanma ihtiyacı ve yenidoğan yoğun bakım ünitesi yatış gerekliliği gibi durumlar, ortalama değerlere yakın kord kan gazı değerleri ile başlar, bununla ilişkili fetal asidemi için eşik değer yüksektir. Ancak bu durum beklenenden daha ciddi neonatal sonuçlar ile ilişkilidir<sup>255</sup>. Derhal geribildirim ve dayanıklı olmayan fetal duruma müdahale konusunda geniş bir farklılığın olduğu ve kordon kanı gaz verilerinin derhal geribildirimini, gelecekteki karar vermede ve klinik deneyim ve doğrulama açısından obstetrisyene yardımcı olduğu iyi bilinmektedir<sup>255</sup>.

Bizim görüşümüz, bebeğin hipoksemi açısından değerlendirilmesi ve yenidoğanın sekel kalma durumu yada mortalite hakkında prognoz tayini, tedavi yönetimi ve postnatal morbiditenin intrapartum dönemde ihmal ile ilişkilendirildiğinde medikolegal endişe nedeniyle<sup>255</sup>, tüm doğumlarda rutin umbilikal kan gazı örneklemesinin faydası olduğu yöndedir. Kan gazı almak, asfiksini morbiditesi, sekel kalan hastanın sağaltım ve destek giderleri ve ya medikolegal açıdan kardiyotokograf kayıtları saklanabilirliği ve maliyeti ile kıyaslandığında önemsenmeyecek düzeydedir<sup>255</sup>.

Yapılan çalışmalarda; elektif sezeryan ile gerçekleştirilen doğumlarda umbilikal arter kan gazı değerleri sağlıklı erişkinlerin arteriyel kan gazı değerlerine yakın saptanmıştır (yüksek PH, PO<sub>2</sub>, bikarbonat, düşük PCO<sub>2</sub> değerleri)<sup>271</sup>. Benzer şekilde, yayınlarda, NVY ile doğum yapan nullipar hastalardaki PH değerleri multipar hastaların PH değerinden daha düşük saptanmış ve bu durum doğum süresinin uzun olması ve popülasyondaki farklılıklar ile ilişkilendirilmiştir<sup>266</sup>. Bizim yaptığımız çalışmamızda, umbilikal arter kan gazı PH değeri elektif sezeryan ve NVY ile doğan yenidoğanlarda acil sezeryan ile doğanlara göre daha yüksek, PO<sub>2</sub> ve PCO<sub>2</sub> değerleri NVY ile doğanlarda acil sezeryan ve elektif sezeryan ile doğanlara göre daha düşük, HCO<sub>3</sub> değeri elektif sezeryan ile doğanlarda en yüksek NVY ile doğanlarda en düşük hesaplanmıştır. Bu durum vajinal yolla doğum esnasında uzamış travay sürecine bağlı hipoksi riski; asidoza eğilim ve acil sezaryenlere zaten uzun süre travayda kalmış ya da preterm eylem, postterm gebelik, plasenta previa, ablasyo plasenta ve bunlar gibi birçok komplike durumların neden olması veya preeklampsi gibi plasantasyon bozukluğu ile birlikteliği olarak yorumlanmıştır.

Yapılan bir çalışmada; prematürite ve umbilikal kord kan gazı PH değeri

ilişkilendirilmiş ve doğum haftasında her bir haftalık artış, umbilikal kord arter kan gazı PH değerindeki düşme açısından %15-43 azalmış risk oranı saptanmıştır<sup>272</sup>. Çalışmamızda, doğum haftası ile umbilikal arter kan gazı PH, PCO2 ve HCO3 değerleri arasında korelasyon saptanmamış, ancak PO2 ile zayıf negatif korelasyon saptanmıştır.

Çalışmamızda gebelikte progesteron kullanan hastaların doğumda bakılan fetal umbilikal arter kan gazı PH değerinin istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek, PCO2 değerinin ise anlamlı şekilde düşük olduğu saptanmıştır. Literatürde; androjenlerin ve progestinlerin, nitrik oksit bağımlı yolak üzerinden ve kalsiyum kanallarını inaktive edip potasyum kanallarını aktive etmeyerek umbilikal arterde vazorelaksasyona yol açma suretiyle fetoplasental dolaşımı düzenlediğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır<sup>273</sup>. Çalışmamızda progesteron kullanan gebelerde elde ettiğimiz kan gazı sonuçları, progesteronun vazorelaksasyon etkisinden kaynaklı olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda; insulin kullanan diyabetik gebelerde, umbilikal kord PCO2 değeri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek ölçülmüştür. Literatüre baktığımızda; diyabetik gebelerde kan şekeri düzeyi regüle olsa bile, diyabetik olmayan gebelere göre fetal umbilikal kord PH değerinin düşük, PCO2 değerinin yüksek tespit edildiğini bildiren araştırma mevcuttur ve bu durum diyabetin yarattığı oksidatif hasara ve mikroanjiyopatiye bağlanmıştır<sup>274</sup>. Ayrıca diyabetik gebelerde plasental volüm artışı, sık plasental perfüzyon değişiklikleri nedeniyle kan şekeri dalgalanmaları sık olmaktadır. Diyabetin kendisi zaten ketoasidoza yatkınlık ve gebelik süreci de anneye glikoz dışı alternatif yakıt sağlamak için ketonemiye eğilimlidir.

Çalışmamızda; tokoliz uygulanan hastalarda umbilikal kord pH değeri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek, PCO2 ise daha düşük ölçülmüştür. Bu konuda literatüre baktığımızda; tokoliz verilen hastalarda fetal umbilikal kord kan gazı değerlerini araştıran çalışma bulunmamaktadır. Ancak terbutalin ile tokoliz yapılması durumunda, fetal oksijenizasyonu değerlendirmede kullanılan bir başka yöntem olan 'fetal skalp kan örnekleme' ile bakılan kan gazı parametrelerinden PH değerinin belirgin olarak düzeldiğini gösteren çalışma bulunmakta, neden olarak tokoliz ile uterin kontraksiyonun azalmasına bağlı fetoplasental dolaşımın olumlu etkilenmesi; dakikadaki

plasental perfüzyon volüm artışı gösterilmiştir<sup>275</sup>. Çalışmamızda gebelikte MgSO<sub>4</sub> kullananlarda pH ve PCO<sub>2</sub> değeri istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu. Bu durum MgSO<sub>4</sub> kullanımı gerektiren, preeklampsi gibi defektif plasentasyon süreci ile ilişkili olan durumlar ile birliktelik olarak yorumlandı.

Çalışmamızda kord kanı pO<sub>2</sub> değeri, tekil gebeliklerde ikiz gebeliklere göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek saptanmıştır. Bunun nedeni olarak çoğul gebeliklerin genellikle yardımcı üreme teknikleri kullanımını sonucu olması, çoğul gebeliklerin genellikle miyada ermeden sonlanması ve koryonite; iki bebek tarafından ortak kullanılan tek plasental rezerv olabileceği düşünülmektedir.

Kord kanı PO<sub>2</sub> değeri batın operasyonu olmayan hastalarda; 1, 2 veya 3 defa operasyon geçirenlere göre daha düşük saptanmıştır. Kord kanı HCO<sub>3</sub> değeri batın operasyonu olmayan hastalarda 1 veya 2 defa operasyon geçirenlere göre daha düşük saptanmıştır. Batın operasyonu geçirenlerde PO<sub>2</sub> ve HCO<sub>3</sub> değerleri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek ölçülmüştür. Bu durum geçirilmiş batın operasyonu (eski sezaryen ve diğer uterin cerrahiler) olan hastaların gerekli hazırlıklar yapılarak planlı opere edilmesine; dolayısıyla uygun gebelik haftasında, plasental yaşlanma olmadan sonlandırılmasına bağlanmıştır.

Yukarıda bahsi geçen ve literatürde örnekleri bulunan gebelik parametreleri ile umbilikal kord kan gazı değerleri arasındaki korelasyona ilaveten, diğer gebelik parametreleri ile kord kan gazı değerleri arasındaki ilişkiler de çalışmamızda irdelenmektedir. Kord kanı PH değeri ile annenin daha önce geçirdiği küretaj sayısı arasında zayıf negatif korelasyon saptanmıştır. Kord kanı PO<sub>2</sub> ile annenin gravida, parite ve yaşayan bebek sayıları arasında zayıf pozitif korelasyon bulunmuştur. Kord kanı PCO<sub>2</sub> ile anne trombosit sayısı arasında zayıf pozitif korelasyon bulunmuştur. Kord kanı HCO<sub>3</sub> ile anne yaşı, gravida, parite ve yaşayan bebek sayısı arasında zayıf pozitif korelasyon bulunmuştur.

Literatüre baktığımızda, çalışmamızdaki gebelik parametreleri ile umbilikal kord kan gazı değerleri arasındaki ilişkiyi araştıran geniş çaplı herhangi bir çalışmaya ulaşılmamıştır. Bu açıdan gebe, gebelik takibi ve doğumla ilgili değişkenlerin, fetal umbilikal kord kan gazı değerleri ile ilişkisinin araştırıldığı geniş çaplı ilk araştırma olması açısından çalışmamız değerlidir.

Ancak bulgularımızın multifaktöriyel etkilenim nedeniyle daha geniş çaplı ve prospektif, subgrup analizleri içeren araştırmalarla desteklenmesine ihtiyaç vardır.



## KAYNAKLAR

1. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL et al. Williams Obstetrics. 23th ed. 2010: chapter 3.
2. Boyd JD, Hamilton WJ: The Human Placenta. Cambridge, Heffer and Sons, 1970,p 365.
3. Bouw GM, Stolte LAM, Baak JPA, et al: Quantitative morphology of the placenta . 1. Standardization of sampling. Eur J Obstet Gynecol Repro Biol 1976, 6: 325.
4. Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL; Obstetrics, Normal and Problem Pregnancies, 5th ed. 2009: chapter 1.
5. Schneider H. Placental Transport Function. Reprod Fert Develop. 1991;3:345-53.
6. Lockett WP: Origin and differantiation of the yolk sac and extraembryonic mesoderm in presomite human and rhesus monkey embryos. Am J Anat 1978, 152:59.
7. Bassett JM. Current Perspectives on Placental Development and Its Integration with Fetal Growth. Proc Nutr Soc 1991;50:311-19.
8. Ramsey EM, Donner MW: Placental Vasculature and Circulation. Anatomy, Physiology, Radiology, Clinical Aspects, Atlas and Textbook. Stuttgart: Georg Thieme; 1980, p 101.
9. Hustin J, Schaaps JP. Echographic and anatomic studies of the maternotrophoblastic border during the first trimester of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1987; 157:162.
10. Burton GJ, Hempstock J, Jauniaux E. Nutrition of the human fetus during the first trimester--a review. Placenta 2001; 22 Suppl A:S70.
11. Burton GJ, Hempstock J, Jauniaux E. Oxygen, early embryonic metabolism and free radical-mediated embryopathies. Reprod Biomed Online 2003; 6:84.
12. Caniggia I, Winter J, Lye SJ, Post M. Oxygen and placental development during the first trimester: implications for the pathophysiology of pre-eclampsia. Placenta 2000; 21 Suppl A:S25.
13. Herting AT, Rock J, Adams EC: A description of 34 human ova within the first 17 days of development. Am J Anat 1956, 98:435.

14. Şeftalioğlu A. Genel İnsan Embriyolojisi, 3. Baskı. Ankara. 1998:81–45.
15. Seppala M, Jukunnen M, Riitinen L, et al: Endometrial proteins: a reappraisal. *Hum Reprod* 7 Suppl. 1992, 1: 31.
16. Genbacev O, McMaster MT, Fisher SJ: A repertoire of cell cycle regulators whose expression is coordinated with human cytotrophoblast differentiation. *Am J Pathol* 2000, 157: 1337.
17. Demir R, Kaufmann P, Castellucci M, et al: Fetal Vasculogenesis and Angiogenesis in Human Placenta Villi. *Acta Anat* 1989;736:190-03.
18. Löke YW, King A, Burrows TD. Decidua in Human Implantation. *Hum Reprod.* 1995;1:14-18.
19. Jaffe R, Jauniaux E, Hustin J. Maternal Circulation in the First-Trimester Human Placenta Myth or Reality? *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:695-05.
20. Brosens I, Robertson WB, Dixon HG: The physiological response to the vessels of the placental bed to normal pregnancy. *J Pathol Bacterid* 1967; 93:569-75.
21. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL et al. *Williams Obstetrics*. 23th ed. 2010: chapter 4.
22. Boura ALA, Walters WAW. Autocoids and the Control of Vascular Tone in the Human Umbilical-Placental Circulation. *Placenta* 1991; 12: 453-77.
23. Mi S, Lee X, Li X, et al. Syncytin is a captive retroviral envelope protein involved in human placental morphogenesis. *Nature* 2000; 403:785.
24. Frendo JL, Olivier D, Cheynet V, et al: Direct involvement of HERV-W Env glycoprotein in human trophoblast cell fusion and differentiation. *Mol Cell Biol* 2003, 23: 3566.
25. Lee X, Keith JC Jr, Stumm N, et al. Downregulation of placental syncytin expression and abnormal protein localization in pre-eclampsia. *Placenta* 2001; 22:808.
26. Knerr I, Beinder E, Rascher W. Syncytin, a novel human endogenous retroviral gene in human placenta: evidence for its dysregulation in pre-eclampsia and HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:210.



27. Mossman HW: Vertebrate fetal membranes: comparative ontogeny and morphology; evolution; phylogenetic significance; basic functions; research opportunities. London, Macmillan, 1987, p 383.
28. Woodink FBP, Filint APF: Placentation. In Lamming GE (ed): Marshall's Physiology of Reproduction. London, Chapman & Hall, 1994, p 233.
29. Fox H. Trophoblastic pathology. *Placenta* 1991;12:479-86.
30. Vince GS, Johnson PM. Reproductive Immunology, Conception, Contraception and Consequences. *The Immunology*. 1996;4:112–78.
31. Benirschke K, Kaufmann P. Pathology of the Human Placenta, third ed. Springer, New York, 1995, p: 715-16.
32. Al-lanki RS, Skepper JN, Burton GJ: Are human placental bed giant cells merely aggregates of small mononuclear trophoblast cells? An ultrastructural and immunocytochemical Study. *Hum Reprod* 1999, 14:496.
33. Moffett-King A: Natural killer cells and pregnancy. *Nat Rev Immunol* 2002, 2: 656.
34. Tantbirojn P, Crum CP, Parast MM. Pathophysiology of placenta creta: the role of decidua and extravillous trophoblast. *Placenta* 2008; 29:639.
35. Pijnenborg R: Trophoblast invasion and placentation in the human: morphological aspects. *Troph Res* 1990, 4:33.
36. Pijnenborg R, Dixon G, Robertson WB, et al: Trophoblastic invasion of human decidua from 8 to 18 weeks of pregnancy. *Placenta* 1980, 1: 3.
37. Brosens JJ, Pijnenborg R, Brosens IA: The myometrial junctional zone spiral arteries in normal and abnormal pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2002, 187: 1416.
38. Hamilton WJ, Boyd JD: Development of the human placenta in the first three months of gestation. *J Anat* 1960, 94: 297.
39. Burton GJ, Jauniaux E, Watson AL: Maternal arterial connections to the placental intervillous space during the first trimester of human pregnancy; the Boyd Collection revisited. *Am J Obstet Gynecol* 1999, 181:718.
40. Ramsey EM, Dodder NW. Placental vasculature and circulation. *Gerog Thieme - Stuttgart*, 1980:135-49.
41. Kam EPY, Gardner L, Loke YW, et al: The role of trophoblast in the physiological change in decidual spiral arteries. *Hum Reprod* 1999,:213.

42. Jauniaux E, Jurkovic D, Campbell S, et al: Doppler ultrasound features of the developing placental circulations: correlation with anatomic findings, *Am J Obstet Gynecol* 1992, 166:185.
43. Khong TY, Liddell HS, Robertson WB: Defective haemochorial placentation as a cause of miscarriage. A preliminary study. *Br J Obstet Gynaecol* 1987, 94:649.
44. Hustin J, Jauniaux E, Schaaps JP: Histological study of maternoembryonic interface in spontaneous abortion. *Placenta* 1990, 11:477.
45. Jauniaux E, Hempstock J, Greenwold N, et al: Trophoblastic oxidative stress in relation to temporal and regional differences in maternal placental blood flow in normal and abnormal early pregnancies. *Am J Pathol* 2003, 162:115.
46. Schwärzler P, Holden D, Nielsen S, et al: The conservative management of first trimester miscarriages and the use of colour Doppler sonography for patient selection. *Hum Reprod* 1999, 14:1341.
47. Hempstock J, Jauniaux E, Greenwold N, et al: The contribution of placental oxidative stress to early pregnancy failure. *Hum Pathol* 2003, 34:1265.
48. Sheppard BL, Bonnar J: The maternal blood supply to the placenta in pregnancy complicated by intrauterine fetal growth retardation. *Troph Res* 1998, 3:69.
49. Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, et al: A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1994, 101:669.
50. Jauniaux E, Ramsay B, Campbell S: Ultrasonographic investigation of placental morphologic characteristics and size during the second trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994, 170:130.
51. Jauniaux E, Nicolaides KH: Placental lakes, absent umbilical artery diastolic flow and poor fetal growth in early pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996, 7:141.
52. Hung TH, Skepper JN, Burton GJ: In vitro ischemia-reperfusion injury in term human placenta as a model for oxidative stress in pathological pregnancies. *Am J Pathol* 2001, 159:1031.

53. Burton GJ, Hung T-H: Hypoxia-reoxygenation; a potential source of placental oxidative stress in normal pregnancy and preeclampsia. *Fetal Mat Med Rev* 2000, 14:97.
54. Roberts JM, Hubel CA: Is oxidative stress the link in the two-stage model of pre-eclampsia? *Lancet* 1999, 354:788.
55. De Wolf F, De Wolf-Peeters C, Brosens I: Ultrastructure of the spiral arteries in human placental bed at the end of normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1973, 117:833.
56. Burton GJ, Jauniaux E: Placental oxidative stress; from miscarriage to preeclampsia. *J Soc Gynecol Invest* 2004, 11:342.
57. Khong TY. Acute atherosclerosis in pregnancies complicated by hypertension, small-for-gestational-age infants, and diabetes mellitus. *Arch Pathol Lab* 1991; 115:722.
58. Sander CH, Kinnane L, Stevens NG, Echt R. Haemorrhagic endovasculitis of the placenta: a review with clinical correlation. *Placenta* 1986; 7:551.
59. Burton GJ, Jauniaux E. Oxidative stress. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; 25:287.
60. Kaufmann P, Bruns U, Leiser R, et al: The fetal vascularisation of term placental villi. II. Intermediate and terminal villi. *Anat Embryol* 1985, 173:203.
61. Jessop FA, Lees CC, Pathak S, et al. Umbilical cord coiling: clinical outcomes in an unselected population and systematic review. *Virchows Arch* 2014; 464:105.
62. Rayburn WF, Beynen A, Brinkman DL. Umbilical cord length and intrapartum complications. *Obstet Gynecol* 1981; 57:450.
63. Georgiadis L, Keski-Nisula L, Harju M, et al. Umbilical cord length in singleton gestations: a Finnish population-based retrospective register study. *Placenta* 2014; 35:275.
64. Mills JL, Harley EE, Moessinger AC. Standards for measuring umbilical cord length. *Placenta* 1983; 4:423.
65. Moinian M, Meyer WW, Lind J. Diameters of umbilical cord vessels and the weight of the cord in relation to clamping time. *Am J Obstet Gynecol* 1969; 105:604.

66. Patel D, Dawson M, Kalyanam P, et al. Umbilical cord circumference at birth. *Am J Dis Child* 1989; 143:638.
67. Wildhaber BE, Antonelli E, Pfister RE. The giant umbilical cord. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90:F535.
68. Ameh EA, Nmadu PT. Major complications of omphalitis in neonates and infants. *Pediatr Surg Int* 2002; 18:413.
69. Naeye RL. Umbilical cord length: clinical significance. *J Pediatr* 1985; 107:278.
70. Lacro RV, Jones KL, Benirschke K. The umbilical cord twist: origin, direction, and relevance. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157:833.
71. Heifetz SA. The umbilical cord: obstetrically important lesions. *Clin Obstet Gynecol* 1996; 39:571.
72. Stefos T, Sotiriadis A, Vasilios D, et al. Umbilical cord length and parity—the Greek experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 107:41.
73. Ananth CV, Oyelese Y, Yeo L, et al. Placental abruption in the United States, 1979 through 2001: temporal trends and potential determinants. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:191.
74. Gilbert-Barness E, Drut RM, Drut R, et al. Developmental abnormalities resulting in short umbilical cord. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1993; 29:113.
75. Kalish RB, Hunter T, Sharma G, Baergen RN. Clinical significance of the umbilical cord twist. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:736.
76. Georgiou HM, Rice GE, Walker SP, et al. The effect of vascular coiling on venous perfusion during experimental umbilical cord encirclement. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:673.
77. Dado GM, Dobrin PB, Mrkvicka RS. Venous flow through coiled and noncoiled umbilical cords. Effects of external compression, twisting and longitudinal stretching. *J Reprod Med* 1997; 42:576.
78. Peng HQ, Levitin-Smith M, Rochelson B, Kahn E. Umbilical cord stricture and overcoiling are common causes of fetal demise. *Pediatr Dev Pathol* 2006; 9:14.
79. de Laat MW, Franx A, Bots ML, et al. Umbilical coiling index in normal and complicated pregnancies. *Obstet Gynecol* 2006; 107:1049.

80. Ernst LM, Minturn L, Huang MH, et al. Gross patterns of umbilical cord coiling: correlations with placental histology and stillbirth. *Placenta* 2013; 34:583.
81. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL et al. *Williams Obstetrics*. 23th ed. 2010: chapter 27.
82. Reynolds SR. Mechanisms of placentofetal blood flow. *Obstet Gynecol* 1978; 51:245.
83. Ott. WJ. Intrauterine Growth Retardation and Preterm Delivery. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1993;1710:168-70.
84. Hanley ML, Ananth CV, Shen-Schwarz S. Placental Cord Insertion and Birth Weight Discordancy in Twin Gestations. *The American College of Obstetricians and Gynecologists*. 2002;99:477-82.
85. Bowerman RA. Sonography of fetal midgut herniation: normal size criteria and correlation with crown-rump length. *J Ultrasound Med* 1993; 12:251.
86. Schachter M, Tovbin Y, Arieli S, et al. In vitro fertilization is a risk factor for vasa previa. *Fertil Steril* 2002; 78:642.
87. Englert Y, Imbert MC, Van Rosendael E, et al. Morphological anomalies in the placentae of IVF pregnancies: preliminary report of a multicentric study. *Hum Reprod* 1987; 2:155.
88. Fujikura T. Fused umbilical arteries near placental cord insertion. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:765.
89. Bacsich P. Some Observations on the Epithelial Covering of The Umbilical Cord, *J. Anat.* 1957;91:611-16.
90. Tözüm R. Plasenta Perfüsyonunda Bazı Uterus Toniklerinin Tesirleri ve Radyografik Araştırmalar, Doçentlik Tezi. İstanbul. 1958:21-22.
91. Pérez-Cosio C, Sheiner E, Abramowicz JS. Four-vessel umbilical cord: not always a dire prognosis. *J Ultrasound Med* 2008; 27:1389.
92. Herendael BJV, Oberti C, Brosens I. Microanatomy Of The Human Amniotic membranes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1978;131:872–80.
93. Başaklar AC; Sadler TW, Langman Medikal Embriyoloji. 9. Baskıdan çeviri. Palme Yayıncılık, 2008.
94. Gürgüz A. Plasenta ve ekleri. *Doğum bilgisi: 2.Bölüm, 2. baskı.*1973:43-47.

95. Mavrides E, Moscoso G, Carvalho JS, et al. The anatomy of the umbilical, portal and hepatic venous systems in the human fetus at 14-19 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18:598.
96. Belloti M, Pennati G, DeGasperi C, et al: Role of ductus venosus in distribution of umbilical blood flow in human fetuses during second half of pregnancy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000, 279:H1256.
97. Kiserud T: The ductus venosus. *Semin Perinatol* 2001, 25:11.
98. Kinsella JP, McQueston JA, Rosenberg AA, Abman SH: Hemodynamic effects of exogenous nitric oxide in ovine transitional pulmonary circulation. *Am J Physiol* 1992, 263:H875.
99. Abman SH, Chatfield BA, Hall SL, McMurtry IF: Role of endothelium-derived relaxing factor during transitional pulmonary circulation at birth. *Am J Physiol* 1990, 259:H1921.
100. Naccasha N, Gervasi M, Chaiworapongsa T, et al: Phenotypic and metabolic characteristics of monocytes and granulocytes in normal pregnancy and maternal infection. *Am J Obstet Gynecol* 2001, 185:1118.
101. Myles TD, Santolaya J: Maternal and neonatal outcomes in patients with a prolonged second stage of labor. *Obstet Gynecol* 2003, 102:52.
102. Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL; *Obstetrics, Normal and Problem Pregnancies*, 5th ed. 2009: chapter 2.
103. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL et al. *Williams Obstetrics*. 23th ed. 2010: chapter 30.
104. Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995; 332:1351.
105. Krieger DT. Brain peptides: what, where, and why? *Science* 1983; 222:975.
106. Volz J, Heinrich U, Volz-Köster S. Conception and spontaneous delivery after total hypophysectomy. *Fertil Steril* 2002; 77:624.
107. Petraglia F, Woodruff TK, Botticelli G, et al. Gonadotropin-releasing hormone, inhibin, and activin in human placenta: evidence for a common cellular localization. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74:1184.
108. Frim DM, Emanuel RL, Robinson BG, et al. Characterization and gestational regulation of corticotropin-releasing hormone messenger RNA in human placenta. *J Clin Invest* 1988; 82:287.

109. Florio P, Franchini A, Reis FM, et al. Human placenta, chorion, amnion and decidua express different variants of corticotropin-releasing factor receptor messenger RNA. *Placenta* 2000; 21:32.
110. Petraglia F, Potter E, Cameron VA, et al. Corticotropin-releasing factor-binding protein is produced by human placenta and intrauterine tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:919.
111. Majzoub JA, McGregor JA, Lockwood CJ, et al. A central theory of preterm and term labor: putative role for corticotropin-releasing hormone. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:S232.
112. Matthews SG, Gibb W, Lye SJ. Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm. *Endocr Rev* 2000; 21:514.
113. Florio P, Vale W, Petraglia F. Urocortins in human reproduction. *Peptides* 2004; 25:1751.
114. Imperatore A, Florio P, Torres PB, et al. Urocortin 2 and urocortin 3 are expressed by the human placenta, deciduas, and fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195:288.
115. Mazlan M, Spence-Jones C, Chard T, et al. Circulating levels of GH-releasing hormone and GH during human pregnancy. *J Endocrinol* 1990; 125:161.
116. Eriksson L, Frankenne F, Edèn S, et al. Growth hormone 24-h serum profiles during pregnancy--lack of pulsatility for the secretion of the placental variant. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96:949.
117. Lønberg U, Damm P, Andersson AM, et al. Increase in maternal placental growth hormone during pregnancy and disappearance during parturition in normal and growth hormone-deficient pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:247.
118. Bajoria R, Babawale M. Ontogeny of endogenous secretion of immunoreactive-thyrotropin releasing hormone by the human placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:4148.
119. Roti E, Gnudi A, Braverman LE, et al. Human cord blood concentrations of thyrotropin, thyroglobulin, and iodothyronines after maternal administration of thyrotropin-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53:813.

120. Roseweir AK, Millar RP. The role of kisspeptin in the control of gonadotrophin secretion. *Hum Reprod Update* 2009; 15:203.
121. Seminara SB, Messenger S, Chatzidaki EE, et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med* 2003; 349:1614.
122. Bilban M, Ghaffari-Tabrizi N, Hintermann E, et al. Kisspeptin-10, a KiSS-1/metastin-derived decapeptide, is a physiological invasion inhibitor of primary human trophoblasts. *J Cell Sci* 2004; 117:1319.
123. Torricelli M, Galleri L, Voltolini C, et al. Changes of placental Kiss-1 mRNA expression and maternal/cord kisspeptin levels at preterm delivery. *Reprod Sci* 2008; 15:779.
124. Dinç H, Esen F, Demirci A, et al. Pituitary dimensions and volume measurements in pregnancy and post partum. MR assessment. *Acta Radiol* 1998; 39:64.
125. Mirlesse V, Frankenne F, Alsat E, et al. Placental growth hormone levels in normal pregnancy and in pregnancies with intrauterine growth retardation. *Pediatr Res* 1993; 34:439.
126. Mastorakos G, Ilias I. Maternal hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy and the postpartum period. Postpartum-related disorders. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 900:95.
127. Meulenbergh PM, Hofman JA. Differences between concentrations of salivary cortisol and cortisone and of free cortisol and cortisone in plasma during pregnancy and postpartum. *Clin Chem* 1990; 36:70.
128. Wilson JF. Levels of alpha-melanotrophin in the human fetal pituitary gland throughout gestation, in adult pituitary gland and in human placenta. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1982; 17:233.
129. Vaughan Jones SA, Black MM. Pregnancy dermatoses. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:233.
130. Lindheimer MD, Barron WM, Davison JM. Osmotic and volume control of vasopressin release in pregnancy. *Am J Kidney Dis* 1991; 17:105.
131. Davison JM, Shiells EA, Philips PR, Lindheimer MD. Serial evaluation of vasopressin release and thirst in human pregnancy. Role of human chorionic gonadotrophin in the osmoregulatory changes of gestation. *J Clin Invest* 1988; 81:798.



132. Davison JM, Sheills EA, Philips PR, et al. Metabolic clearance of vasopressin and an analogue resistant to vasopressinase in human pregnancy. *Am J Physiol* 1993; 264:F348.
133. DeVane GW. Vasopressin levels during pregnancy and labor. *J Reprod Med* 1985; 30:324.
134. Leake RD, Weitzman RE, Glatz TH, Fisher DA. Plasma oxytocin concentrations in men, nonpregnant women, and pregnant women before and during spontaneous labor. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53:730.
135. Seki K, Makimura N, Mitsui C, et al. Calcium-regulating hormones and osteocalcin levels during pregnancy: a longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:1248.
136. Ardawi MS, Nasrat HA, BA'Aqueel HS. Calcium-regulating hormones and parathyroid hormone-related peptide in normal human pregnancy and postpartum: a longitudinal study. *Eur J Endocrinol* 1997; 137:402.
137. Wagner CL, Taylor SN, Dawodu A, et al. Vitamin D and its role during pregnancy in attaining optimal health of mother and fetus. *Nutrients* 2012; 4:208.
138. Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, et al. Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J Bone Miner Res* 2011; 26:2341.
139. Thyroid disease in pregnancy. Practice Bulletin No. 148. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2015; 125:996 –1005.
140. Glinoeer D, de Nayer P, Bourdoux P, et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:276.
141. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med* 1994; 331:1072.
142. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011; 21:1081.

143. Muller AF, Verhoeff A, Mantel MJ, et al. Decrease of free thyroxine levels after controlled ovarian hyperstimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:545.
144. Berghout A, Wiersinga W. Thyroid size and thyroid function during pregnancy: an analysis. *Eur J Endocrinol* 1998; 138:536.
145. Dörr HG, Heller A, Versmold HT, et al. Longitudinal study of progestins, mineralocorticoids, and glucocorticoids throughout human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68:863.
146. Elsheikh A, Creatsas G, Mastorakos G, et al. The renin-aldosterone system during normal and hypertensive pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2001; 264:182.
147. Funder JW. Aldosterone action: fact, failure and the future. *Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl* 1998; 25:S47.
148. Clerico A, Del Chicca MG, Ferdeghini M, et al. Progressively elevated levels of biologically active (free) cortisol during pregnancy by a direct radioimmunological assay of diffusible cortisol in an equilibrium dialysis system. *J Endocrinol Invest* 1980; 3:185.
149. Chang H, Brown CW, Matzuk MM. Genetic analysis of the mammalian transforming growth factor-beta superfamily. *Endocr Rev* 2002; 23:787.
150. Qu J, Thomas K. Inhibin and activin production in human placenta. *Endocr Rev* 1995; 16:485.
151. Minami S, Yamoto M, Nakano R. Immunohistochemical localization of inhibin/activin subunits in human placenta. *Obstet Gynecol* 1992; 80:410.
152. Reis FM, D'Antona D, Petraglia F. Predictive value of hormone measurements in maternal and fetal complications of pregnancy. *Endocr Rev* 2002; 23:230.
153. Luisi S, Florio P, Reis FM, Petraglia F. Inhibins in female and male reproductive physiology: role in gametogenesis, conception, implantation and early pregnancy. *Hum Reprod Update* 2005; 11:123.
154. Florio P, Luisi S, Ciarmela P, et al. Inhibins and activins in pregnancy. *Mol Cell Endocrinol* 2004; 225:93.
155. Muttukrishna S, George L, Fowler PA, et al. Measurement of serum concentrations of inhibin-A (alpha-beta A dimer) during human pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 42:391.

156. Malone FD, Canick JA, Ball RH, et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med* 2005; 353:2001.
157. Florio P, Luisi S, D'Antona D, et al. Maternal serum inhibin A levels may predict pregnancy outcome in women with threatened abortion. *Fertil Steril* 2004; 81:468.
158. Lockwood GM, Ledger WL, Barlow DH, et al. Measurement of inhibin and activin in early human pregnancy: demonstration of fetoplacental origin and role in prediction of early-pregnancy outcome. *Biol Reprod* 1997; 57:1490.
159. Florio P, Benedetto C, Luisi S, et al. Activin A, inhibin A, inhibin B and parturition: changes of maternal and cord serum levels according to the mode of delivery. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106:1061.
160. Florio P, Reis FM, Pezzani I, et al. The addition of activin A and inhibin A measurement to uterine artery Doppler velocimetry to improve the early prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21:165.
161. Florio P, Perrone S, Luisi S, et al. Activin a plasma levels at birth: an index of fetal hypoxia in preterm newborn. *Pediatr Res* 2003; 54:696.
162. Florio P, Severi FM, Bocchi C, et al. Single serum activin a testing to predict ectopic pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:1748.
163. Ciarmela P, Florio P, Toti P, et al. Human placenta and fetal membranes express follistatin-related gene mRNA and protein. *J Endocrinol Invest* 2003; 26:641.
164. Donaldson CJ, Sutton SW, Perrin MH, et al. Cloning and characterization of human urocortin. *Endocrinology* 1996; 137:2167.
165. Petraglia F, Florio P, Benedetto C, et al. Urocortin stimulates placental adrenocorticotropin and prostaglandin release and myometrial contractility in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1420.
166. Florio P, Linton EA, Torricelli M, et al. Prediction of preterm delivery based on maternal plasma urocortin. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:4734.
167. Florio P, Torricelli M, Galleri L, et al. High fetal urocortin levels at term and preterm labor. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:5361.

168. Simoncini T, Apa R, Reis FM, et al. Human umbilical vein endothelial cells: a new source and potential target for corticotropin-releasing factor. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:2802.
169. Florio P, Torricelli M, De Falco G, et al. High maternal and fetal plasma urocortin levels in pregnancies complicated by hypertension. *J Hypertens* 2006; 24:1831.
170. Butte NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:1256S.
171. Homko CJ, Sivan E, Reece EA, Boden G. Fuel metabolism during pregnancy. *Semin Reprod Endocrinol* 1999; 17:119.
172. Kim H, Toyofuku Y, Lynn FC, et al. Serotonin regulates pancreatic beta cell mass during pregnancy. *Nat Med* 2010; 16:804.
173. Karnik SK, Chen H, McLean GW, et al. Menin controls growth of pancreatic beta-cells in pregnant mice and promotes gestational diabetes mellitus. *Science* 2007; 318:806.
174. Zhang H, Zhang J, Pope CF, et al. Gestational diabetes mellitus resulting from impaired beta-cell compensation in the absence of FoxM1, a novel downstream effector of placental lactogen. *Diabetes* 2010; 59:143.
175. Handwerger S, Freemark M. The roles of placental growth hormone and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13:343.
176. Barbour LA. New concepts in insulin resistance of pregnancy and gestational diabetes: long-term implications for mother and offspring. *J Obstet Gynaecol* 2003; 23:545.
177. Yamashita H, Shao J, Friedman JE. Physiologic and molecular alterations in carbohydrate metabolism during pregnancy and gestational diabetes mellitus. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43:87.
178. Catalano PM, Kirwan JP, Haugel-de Mouzon S, King J. Gestational diabetes and insulin resistance: role in short- and long-term implications for mother and fetus. *J Nutr* 2003; 133:1674S.
179. Gestational diabetes mellitus. Practice Bulletin No.137 American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2013; 122:406–16.

180. D'Anna R, Scilipoti A, Giordano D, et al. myo-Inositol supplementation and onset of gestational diabetes mellitus in pregnant women with a family history of type 2 diabetes: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2013; 36:854.
181. Ghazeeri GS, Nassar AH, Younes Z, Awwad JT. Pregnancy outcomes and the effect of metformin treatment in women with polycystic ovary syndrome: an overview. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012; 91:658.
182. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2548.
183. Brizzi P, Tonolo G, Esposito F, et al. Lipoprotein metabolism during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:430.
184. Piechota W, Staszewski A. Reference ranges of lipids and apolipoproteins in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992; 45:27.
185. Herrera E. Metabolic adaptations in pregnancy and their implications for the availability of substrates to the fetus. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54 Suppl 1:S47.
186. Napoli C, Palinski W. Maternal hypercholesterolemia during pregnancy influences the later development of atherosclerosis: clinical and pathogenic implications. *Eur Heart J* 2001; 22:4.
187. Fanciulli G, Delitala A, Delitala G. Growth hormone, menopause and ageing: no definite evidence for 'rejuvenation' with growth hormone. *Hum Reprod Update* 2009; 15:341.
188. Paulsen SK, Pedersen SB, Fisker S, Richelsen B. 11Beta-HSD type 1 expression in human adipose tissue: impact of gender, obesity, and fat localization. *Obesity (Silver Spring)* 2007; 15:1954.
189. Hauguel-de Mouzon S, Lepercq J, Catalano P. The known and unknown of leptin in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194:1537.
190. Ladyman SR, Augustine RA, Grattan DR. Hormone interactions regulating energy balance during pregnancy. *J Neuroendocrinol* 2010; 22:805.
191. Ladyman SR, Grattan DR. Suppression of leptin receptor messenger ribonucleic acid and leptin responsiveness in the ventromedial nucleus of

- the hypothalamus during pregnancy in the rat. *Endocrinology* 2005; 146:3868.
192. Henson MC, Castracane VD. Leptin in pregnancy: an update. *Biol Reprod* 2006; 74:218.
  193. McIntyre HD, Chang AM, Callaway LK, et al. Hormonal and metabolic factors associated with variations in insulin sensitivity in human pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33:356.
  194. Arner P. Insulin resistance in type 2 diabetes -- role of the adipokines. *Curr Mol Med* 2005; 5:333.
  195. Zavalza-Gómez AB, Anaya-Prado R, Rincón-Sánchez AR, Mora-Martínez JM. Adipokines and insulin resistance during pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 80:8.
  196. Chan TF, Yuan SS, Chen HS, et al. Correlations between umbilical and maternal serum adiponectin levels and neonatal birthweights. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83:165.
  197. Miller RA, Chu Q, Le Lay J, et al. Adiponectin suppresses gluconeogenic gene expression in mouse hepatocytes independent of LKB1-AMPK signaling. *J Clin Invest* 2011; 121:2518.
  198. Ahlsson F, Diderholm B, Ewald U, et al. Adipokines and their relation to maternal energy substrate production, insulin resistance and fetal size. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 168:26.
  199. Jackson AA. Nutrients, growth, and the development of programmed metabolic function. *Adv Exp Med Biol* 2000; 478:41.
  200. Heenan AP, Wolfe LA, Davies GA, McGrath MJ. Effects of human pregnancy on fluid regulation responses to short-term exercise. *J Appl Physiol (1985)* 2003; 95:2321.
  201. Blechner JN. Maternal-fetal acid-base physiology. *Clin Obstet Gynecol* 1993; 36:3.
  202. Nageotte MP. Intrapartum fetal surveillance. In: Creasy & Resnik's bicarbonate: in-vitro perfusion studies. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91:1096.
  203. James EJ, Raye JR, Gresham EL, et al. Fetal oxygen consumption, carbon dioxide production, and glucose uptake in a chronic sheep preparation. *Pediatrics* 1972; 50:361.

204. Tuuli MG, Stout MJ, Shanks A, et al. Umbilical cord arterial lactate compared with pH for predicting neonatal morbidity at term. *Obstet Gynecol* 2014; 124:756.
205. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, et al. The newborn infant. In: *Williams Obstetrics*, 23rd ed, McGraw-Hill, New York 2010. Chapter 28. p 590.
206. Aarnoudse JG, Illsley NP, Penfold P, et al. Permeability of the human placenta to bicarbonate: in-vitro perfusion studies. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91:1096.
207. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) and American Academy of Pediatrics (AAP). Neonatal encephalopathy and neurologic outcome, Second Edition. ACOG; Washington, DC 2014.
208. Malin GL, Morris RK, Khan KS. Strength of association between umbilical cord pH and perinatal and long term outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; 340:c1471.
209. Georgieva A, Moulden M, Redman CW. Umbilical cord gases in relation to the neonatal condition: the EveREEst plot. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 168:155.
210. Riley RJ, Johnson JW. Collecting and analyzing cord blood gases. *Clin Obstet Gynecol* 1993; 36:13.
211. Ramin SM, Gilstrap LC 3rd, Leveno KJ, et al. Umbilical artery acid-base status in the preterm infant. *Obstet Gynecol* 1989; 74:256.
212. Helwig JT, Parer JT, Kilpatrick SJ, Laros RK Jr. Umbilical cord blood acid-base state: what is normal? *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:1807.
213. Andres RL, Saade G, Gilstrap LC, et al. Association between umbilical blood gas parameters and neonatal morbidity and death in neonates with pathologic fetal acidemia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:867.
214. Gilstrap LC 3rd, Leveno KJ, Burris J, et al. Diagnosis of birth asphyxia on the basis of fetal pH, Apgar score, and newborn cerebral dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:825.
215. Agrawal SK, Doucette F, Gratton R, et al. Intrapartum computerized fetal heart rate parameters and metabolic acidosis at birth. *Obstet Gynecol* 2003; 102:731.

216. Graham EM, Ruis KA, Hartman AL, et al. A systematic review of the role of intrapartum hypoxia-ischemia in the causation of neonatal encephalopathy. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199:587.
217. Sameshima H, Ikenoue T. Predictive value of late decelerations for fetal acidemia in unselective low-risk pregnancies. *Am J Perinatol* 2005; 22:19.
218. Cahill AG, Roehl KA, Odibo AO, Macones GA. Association and prediction of neonatal acidemia. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207:206.e1.
219. Yeh P, Emary K, Impey L. The relationship between umbilical cord arterial pH and serious adverse neonatal outcome: analysis of 51,519 consecutive validated samples. *BJOG* 2012; 119:824.
220. Knutzen L, Svirko E, Impey L. The significance of base deficit in acidemic term neonates. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213:373.e1.
221. Hafström M, Ehnberg S, Blad S, et al. Developmental outcome at 6.5 years after acidosis in term newborns: a population-based study. *Pediatrics* 2012; 129:e1501.
222. Low JA, Panagiotopoulos C, Derrick EJ. Newborn complications after intrapartum asphyxia with metabolic acidosis in the term fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:1081.
223. Casey BM, Goldaber KG, McIntire DD, Leveno KJ. Outcomes among term infants when two-hour postnatal pH is compared with pH at delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:447.
224. Morgan JL, Casey BM, Bloom SL, et al. Metabolic Acidemia in Live Births at 35 Weeks of Gestation or Greater. *Obstet Gynecol* 2015; 126:279.
225. Victory R, Penava D, Da Silva O, et al. Umbilical cord pH and base excess values in relation to adverse outcome events for infants delivering at term. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:2021.
226. Low JA, Lindsay BG, Derrick EJ. Threshold of metabolic acidosis associated with newborn complications. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:1391.
227. Wiberg N, Källén K, Olofsson P. Base deficit estimation in umbilical cord blood is influenced by gestational age, choice of fetal fluid compartment, and algorithm for calculation. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195:1651.



228. Low JA. Determining the contribution of asphyxia to brain damage in the neonate. *J Obstet Gynaecol Res* 2004; 30:276.
229. Chauhan SP, Hendrix NW, Magann EF, et al. Neonatal organ dysfunction among newborns at gestational age 34 weeks and umbilical arterial pH<7.00. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005; 17:261.
230. Ross MG, Gala R. Use of umbilical artery base excess: algorithm for the timing of hypoxic injury. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187:1.
231. Mokarami P, Wiberg N, Olofsson P. An overlooked aspect on metabolic acidosis at birth: blood gas analyzers calculate base deficit differently. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012; 91:574.
232. Revathy Natesan S. Routine measurements of cord arterial blood lactate levels in infants delivering at term and prediction of neonatal outcome. *Med J Malaysia* 2016; 71:131.
233. Tuuli MG, Stout MJ, Macones GA, Cahill AG. Umbilical Cord Venous Lactate for Predicting Arterial Lactic Acidemia and Neonatal Morbidity at Term. *Obstet Gynecol* 2016; 127:674.
234. Royal College of Obstetricians and Gynecologists, Royal College of Midwives, Royal College of Anaesthetists, Royal College of Paediatrics and Child Health: Safer childbirth. Minimum standards for the organisation and delivery of care in labour. Report of joint working party. RCOG Press, London 2007:46.
235. American College of Obstetricians and Gynecologists. Timing of umbilical cord clamping after birth. ACOG Committee Opinion 543, ACOG; 2012.
236. Silverman F, Suidan J, Wasserman J, et al. The Apgar score: is it enough? *Obstet Gynecol* 1985; 66:331.
237. Low JA. The role of blood gas and acid-base assessment in the diagnosis of intrapartum fetal asphyxia. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159:1235.
238. Sabol BA, Caughey AB. Acidemia in neonates with a 5-minute Apgar score of 7 or greater - What are the outcomes? *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215:486.e1.
239. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No. 348, November 2006: Umbilical cord blood gas and acid-base analysis. *Obstet Gynecol* 2006; 108:1319.

240. Armstrong L, Stenson B. Effect of delayed sampling on umbilical cord arterial and venous lactate and blood gases in clamped and unclamped vessels. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; 91:F342.
241. Wiberg N, Källén K, Olofsson P. Delayed umbilical cord clamping at birth has effects on arterial and venous blood gases and lactate concentrations. *BJOG* 2008; 115:697.
242. Beaulieu M, Lapointe Y, Vinet B. Stability of PO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub>, and pH in fresh blood samples stored in a plastic syringe with low heparin in relation to various blood-gas and hematological parameters. *Clin Biochem* 1999; 32:101.
243. Lynn A, Beeby P. Cord and placenta arterial gas analysis: the accuracy of delayed sampling. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92:F281.
244. Nodwell A, Carmichael L, Ross M, Richardson B. Placental compared with umbilical cord blood to assess fetal blood gas and acid-base status. *Obstet Gynecol* 2005; 105:129.
245. Cantu J, Szychowski JM, Xuelin L, et al. Predicting Fetal Acidemia Using Umbilical Venous Cord Gas Parameters. *Obstet Gynecol* 2014; :926.
246. Westgate J, Garibaldi JM, Greene KR. Umbilical cord blood gas analysis at delivery: a time for quality data. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101:1054.
247. Pel M, Treffers PE. The reliability of the result of the umbilical cord pH. *J Perinat Med* 1983;11:169-74.
248. Hilger JS, Holzman IR, Brown DR. Sequential changes in placental blood gases and pH during the hour following delivery. *J Reprod Med* 1981;26:305-7.
249. Can G: Yenidoğanın Değerlendirilmesi. Neyzi O, Ertuğrul T (Eds.) *Pediyatri*. 3. Baskı. Cilt 1, İstanbul: Tayt Ofset, 1993: 344- 346.
250. Şenses DA: Yenidoğan Bebeğin Değerlendirilmesi. Kınışçı H, Gökşin E (Eds.). *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Ankara: Melisa Matbaacılık, 1996: 214- 219.
251. Solakoğlu D, Tuzcu M: Apgar Skorunun Doğru ve Yanlış Kullanımı. *Literatür Pediyatri Eki* 1997; 153: 6-7. 74.
252. Morgan GE, Mikhail SM: *Clinical Anesthesiology*. 2nd ed. Stamford: Appleton & Lange, 1996: 705-725.

253. Ülkümen BA, Pala G, Koyuncu FM, "Doğumda fetal iyilik halinin izlenmesi", Oxorn-Foote Eylem&Doğum. Ed: Glenn D. Posner, Jessica Dy,et all. Çeviri Ed: Demir SC, Güleç ÜK, 2014, Bölüm 12.
254. Umbilical cord blood gas and acid base analysis. ACOG Committee Opinion No. 348. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2006 (reaffirmed 2010); 108:1319-22.
255. Thorp JA, Dildy GA, Yeomans ER, Meyer BA, Parisi VM. Umbilical cord blood gas analysis at delivery. Am J Obstet Gynecol 1996;175 (3):517-22.
256. Yeomans ER,Hauth JC, Gilstrap LC, Strickland DM. Umbilical cord pH, PCO2 and bicarbonate following uncomplicated term vaginal deliveries. Am J Obstet Gynecol 1985;151:798-800.
257. Marrin M, Paes BA: Birth asphyxia: dose the Apgar score have diagnostic value, Obstet Gynecol, 72: 120, 1988.
258. Gilstrap LC, Hauth JC,Toussaint S. Second stage fetal heart abnormalities and neonatal acidosis. Obstet Gynecol 1984;63:209-13.
259. Gilstrap LC, Hauth JC, Schiano S, Connor KD. Neonatal acidosis and method of delivery. Obstet Gynecol 1984; 63:681-5.
260. Wible JL,Petrie RH,Koons A, Perez A. The clinical use of umbilical cord acid-base determinations in perinatal surveillance and management. Clin Perinatol 1982;9:387-97.
261. Gilstrap LC. Fetal acid-base balance. In R.K Creasy and R. Resnik, (eds.), Maternal -Fetal Medicine ,ed 4.Philadelphia,WB Saunders, 1998;331.
262. Fujikara T,Yoshida J. Blood gas analysis of placental and uterine blood during cesarean delivery. Obstet Gynecol 1996;87:133-6.
263. Thorp JA, Rushing RS.Umbilical cord blood analysis. Clin Obstet Gynecol 1999;26(4):695-709.
264. Benian A, Uludağ S, Atış A, Gök M, Madazlı R. Analysis of umbilical cord blood acid-base status at birth. Cerrahpaşa J Med 2002; 33: 236-244.
265. Köse O, Özdemir S, Fetal Morbiditeyi Öngörmede Umbilikal Arter Kan pH'i ve Birinci Dakika APGAR Skorunun Değerleri KÜ Tıp Fak Derg 2013; 15 (3): 9-14.

266. Thorp JA, Sampson JE, Parisi VM, Creasy RK. Routine umbilical cord blood gas determinations? *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:600-5.
267. Johnson JWC, Richards DS, Wagaman RA. The case fo routine umbilical blood acid-base studies at delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:621-5.
268. Duerbeck NB, Chaffin DG, Seeds JW. A practical approach to umbilical artery pH and blood gas determinations. *Obstet Gynecol* 1992;79:959-62.
269. Perkins RP, Weaver PA, Sweeney WJ. Questioning the practice of routine umbilical cord blood pH sampling at delivery. *J Matern Fetal Med* 1993;2:191-6.
270. American College of Obstetricians and Gynecologists. Umbilical artery blood acid-base analysis. Washington: The College, 1995:1-5; Technical Bulletin No. 216.
271. Johnson JWC. Umbilical blood acid-base analysis. *Clin Obstet Gynecol* 1993;36:1-104.
272. Victory R, Penava D, Silva O, et all. Umbilical cord pH and base excess values in relation to neonatal morbidity for infants delivered preterm. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:803-7.
273. Perusquía M, Navarrete E, González L, Villalón C M, The modulatory role of androgens and progestins in the induction of vasorelaxation in human umbilical artery, *Life Sciences* 81 (2007) 993–1002.
274. Verhaeghe J, Bree R, Herck E, Oxidant balance markers at birth in relation to glycemic and acid-base parameters, *Metabolism Clinical and Experimental* 60 (2011) 71–77.
275. Nordstrom L, Chua S, Persson B, Naka K, Arulkumaran S, Intrapartum tocolysis has no effect on fetal lactate concentration, *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 89 (2000) 165–168.

## KISALTMALAR DİZİNİ

- TGF  $\beta$ : Transformin growth faktör  $\beta$   
EVT: Ekstravillöz trofoblast  
HERV-W: İnsan endojen retroviral zarf proteini  
IVS: Intervillöz space  
PE: Preeklampsi  
IUGG: İntrauterin gelişme geriliği  
GIS: Gastrointestinal sistem  
IVF: In vitro fertilizasyon  
SGA: Small for gestational age  
a.: Arter  
v.: Ven  
GnRH: Gonadotropin salıcı hormon  
CRH: Kortikotropin salınım hormonu  
GHRH: Büyüme hormonu salan hormon  
TRH: Tiroptin salıcı hormon  
ACTH: Adrenokortikotropik hormon  
HPA: Hipotalamo-pituiter aks  
GH: Büyüme hormonu  
vGH: Büyüme hormonu varyantı  
hCS: İnsan koryonik somatomammotropini  
MSH: Melanosit uyarıcı hormon  
ADH: Antidiüretik hormon  
PTH: Paratiroid hormonu  
TBG: Tiroksin bağlayıcı globulin  
TSH: Tiroid Stimulan Hormon; Tirotropin  
hCG: İnsan koryonik gonadotropin  
sT4: Serbest tiroksin  
TFT: Tiroid fonksiyon testi  
ANP: Atrial natriüretik peptid  
DHEA-S: Dehidroepiandrosteron sülfat  
FLGR: Follistatin ile ilgili gen  
VKI: Vücut kitle indeksi

hCS: İnsan koryonik somatomammotropin  
hPL: İnsan plasental laktojen  
TNF: Tümör nekroz faktörü  
HT: Hipertansiyon  
DM: Diyabetes Mellitus  
GDM: Gestasyonel Diyabetes Mellitus  
OGTT: Oral glikoz tolerans testi  
GCT: Glikoz reddetme testi  
ACOG: Amerikan Jinekoloji-Obstetrisyen Derneği  
ADA: Amerikan Diyabet Topluluğu  
IADPSG: Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu Derneği  
RCOG: Royal Jinekoloji-Obstetrisyen Derneği  
LDL: Düşük yoğunluklu lipid  
HDL: Yüksek yoğunluklu lipid  
RDA: (Tavsiye edilen günlük besin alım miktarı)  
RDS: Solunumsal distress sendromu  
O<sub>2</sub>: Oksijen  
CO<sub>2</sub>: Karbondioksit  
HCO<sub>3</sub>: Bikarbonat  
H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>: Karbonik asit  
PO<sub>2</sub> / PaO<sub>2</sub>: Parsiyel oksijen basıncı  
PCO<sub>2</sub> / PaCO<sub>2</sub>: Parsiyel karbondioksit basıncı  
BE: Baz açığı  
İTP: İdiyopatik trombositopenik purpura  
HELLP: Hemoliz, Elevated Liver, Low Platelet  
OR: Odds ratio: olasılık oranı  
MgSO<sub>4</sub>: Magnezyum sülfat  
DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin  
Hb: Hemoglobin  
C/S: Sezaryen Seksiyo  
NVYD: Normal vajinal yolla doğum  
KTG: Kardiyotokografi

## ŞEKİLLER ve RESİMLER DİZİNİ

	Sayfa No.
Resim 1: Plasenta, umbilikal kord ve membranlar.....	11
Resim 2: Umbilikal kord sarmalı. ....	21
Şekil 1: Göbek kordonu sarmal deseninin şematik gösterimi. ....	23
Şekil 2: Plasental vaskülarizasyon. ....	25
Şekil 3: Umbilikal kordun gelişimi. ....	28
Şekil 4: Fetal dolaşım.....	32
Şekil 5: Gebelikte kullanılan ilaçlar.....	66
Şekil 6: Fetal kord umbilikal arter kan gazı PO <sub>2</sub> ve HCO <sub>3</sub> değerlerinin geçirilmiş batın operasyonu ile ilişkisi.....	75
Şekil 7: Fetal umbilikal kord arter kan gazı pH değerlerinin doğum şekli ile ilişkisi.....	81
Şekil 8: Fetal umbilikal kord arter kan gazı pO <sub>2</sub> değerlerinin doğum şekli ile ilişkisi.....	81
Şekil 9: Fetal umbilikal kord arter kan gazı pCO <sub>2</sub> değerlerinin doğum şekli ile ilişkisi.....	82
Şekil 10: Fetal umbilikal kord arter kan gazı HCO <sub>3</sub> değerlerinin doğum şekli ile ilişkisi.....	82

## TABLolar DİZİNİ

	<b>Sayfa No.</b>
Tablo 1: Umbilikal kordun gebelik haftasına göre normal uzunluk değerleri....	22
Tablo 2: Apgar Skorlama Sistemi.....	58
Tablo 3: Doğumdaki anne yaşı ve gebe kalma şekli. ....	63
Tablo 4: Obstetrik anamnez bilgileri (Ortalama±SSapma) .....	63
Tablo 5: Obstetrik anamnez bilgileri (Sayı (%)).....	64
Tablo 6: Geçirilmiş batin operasyonu.....	65
Tablo 7: Maternal hastalıklar .....	66
Tablo 8: Gebelikte kullanılan ilaçlar.....	67
Tablo 9: Hemogram ve tiroid fonksiyon testleri.....	68
Tablo 10: Fetal parametreler .....	68
Tablo 11: Fetal kord umbilikal arter kan gazı değerleri.....	69
Tablo 12: Fetal kord umbilikal arter kan gazı PH ölçümü ile diğer ölçümler arasındaki korelasyonlar .....	70
Tablo 13: Fetal kord umbilikal arter kan gazı PO2 ölçümü ile diğer ölçümler arasındaki korelasyonlar .....	71
Tablo 14: Fetal kord umbilikal arter kan gazı CO2 ölçümü ile diğer ölçümler arasındaki korelasyonlar. ....	72
Tablo 15: Fetal kord umbilikal arter kan gazı HCO3 ölçümü ile diğer ölçümler arasındaki korelasyonlar. ....	73
Tablo 16: Geçirilmiş batin operasyonu sayısı.....	74
Tablo 17: Fetal kord umbilikal arter kan gazı ölçüm değerlerinin geçirilmiş batin operasyonu ile ilişkisi.....	74
Tablo 18: Fetal kord umbilikal arter kan gazı ölçüm değerlerinin MGSO4 kullanımı ile ilişkisi.....	75
Tablo 19: Fetal kord umbilikal arter kan gazı ölçüm değerlerinin Alfametildopa kullanımı ile ilişkisi.....	76
Tablo 20: Fetal kord umbilikal arter kan gazı ölçüm değerlerinin Nifedipin kullanımı ile ilişkisi.....	76
Tablo 21: Fetal kord umbilikal arter kan gazı ölçüm değerlerinin Nitrogliserin kullanımı ile ilişkisi.....	77



Tablo 22: Fetal kord umbilikal arter kan gazı ölçüm değerlerinin DMAH/Aspirin kullanımı ile ilişkisi.....	77
Tablo 23: Fetal kord umbilikal arter kan gazı ölçüm değerlerinin Betametazon kullanımı ile ilişkisi.....	78
Tablo 24: Fetal kord umbilikal arter kan gazı ölçüm değerlerinin Progesteron kullanımı ile ilişkisi.....	78
Tablo 25: Fetal kord umbilikal arter kan gazı ölçüm değerlerinin İnsülin kullanımı ile ilişkisi.....	79
Tablo 26: Fetal kord umbilikal arter kan gazı ölçüm değerlerinin Tokolitik ajan kullanımı ile ilişkisi.....	79
Tablo 27: Fetal kord umbilikal arter kan gazı ölçüm değerlerinin Rh uygunsuzluğu ile ilişkisi.....	80
Tablo 28: Fetal umbilikal kord arter kan gazı değerlerinin doğum şekli ile ilişkisi .....	80
Tablo 29: Umbilikal kord arter kan gazı değerleri ile tekil ve çoğul gebelikler arasındaki ilişki .....	83
Tablo 30: Umbilikal kord arter kan gazı değerleri ile doğan bebeklerin cinsiyetleri arasındaki ilişki.....	83