



T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**TERM SAĞLIKLI TEKİL GEBELİKLERDE DOĞUM ŞEKLİNİN
UMBİLİKAL KORD KANINDA IL-1 BETA VE TÜMÖR
NEKROZ FAKTÖR ALFA DÜZEYLERİNE ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

HAZIRLAYAN: Dr. Merve TAŞKIN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Burcu ARTUNÇ ÜLKÜMEN

MANİSA- 2018



T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

HAZIRLAYAN: Dr. Merve TAŞKIN
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Burcu ARTUNÇ ÜLKÜMEN

TEZ SINAV JÜRİSİ

Prof. Dr. Semra Oruç KOLTAN
Doç. Dr. Burcu Artunç ÜLKÜMEN
Doç. Dr. Mete ERGENOĞLU

MANİSA-2018

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Dr. Merve TAŞKIN

ÖNSÖZ

Hekimlik mesleğinin öğrenilmesinde ara kademelerden biri olan asistanlık eğitimimin sonuna gelmiş bulunuyorum. Mesleğimin ayrıntılarını öğrenmek ve hastalarımın zarar vermeden faydalı olmak için önümde almam gereken uzun bir yol olduğunun farkında olarak;

Uzmanlık tez çalışmamın her aşamasında bilgisini, desteğini, sabrını, motivasyonunu esirgemeyen, Tıpta Uzmanlık Eğitimim süresince bilgi birikiminden her daim yararlandığım hocam ve tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Burcu ArtunçÜLKÜMEN'e

Eğitim süremde eğitimimizin zenginleşmesi ve sağlıklı bir ortamda çalışmamızı sağlamak adına emek harcayan, özverili ve titiz davranan, yetişmemde büyük emekleri geçen, bilgi, yetenek ve deneyimleri ile rehberlik eden Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Faik Mümtaz KOYUNCU'ya ve Sayın Prof. Dr. Semra Oruç KOLTAN' a

Mesleki bilgi ve cerrahi nosyonu ile çok şey öğrendiğim Prof. Dr. Tevfik GÜVENAL' a

Uzmanlık eğitimim sürecinde yakın ilgi ve desteğiyle hep yanımızda olan Sayın Hocalarım Prof. Dr. Naci Kemal KUŞCU, Doç. Dr. Yıldız Uyar, Doç. Dr. Aslı GÖKER, Doç. Dr. Pınar Solmaz HASDEMİR'e

Çalıştığım süre zarfında birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, mesailerini paylaştığımız başta Züleyha GÖÇMEN olmak üzere tüm hemşire ve ebe arkadaşlarıma, tüm sağlık personelimize

Hayatımın her döneminde bana sonsuz destek olan, onların evladı olduğum için her zaman şükrettiğim Kıymetli Annem ve Babama

Ve her şeyin onunla güzel olduğu Değerli Eşim Ahmet Ebrar TAŞKIN ' aSONSUZ TEŞEKKÜRLER

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

BEYAN	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR VE ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
TABLolar LİSTESİ	ix
ÖZET	x
İNGİLİZCE ÖZET	xi
GİRİŞ VE AMAÇ	1
II.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Doğum Bilgisi	3
2.1.1. Normal Doğum	3
2.1.1.1. Doğum eyleminin evreleri.....	4
2.1.1.2. Doğum esnasında gerçekleştirilen uygulamalar.....	4
2.1.1.3. Normal Doğumun Komplikasyonları.....	7
2.1.2. Sezaryen	9
2.1.2.1. Tanım	9
2.1.2.2. Sezaryen sıklığı	10
2.1.2.3. Sezaryen endikasyonları.....	10
2.1.2.4. Sezaryen kontrendikasyonları	11
2.1.2.5. Sezaryen Doğumun Riskleri	12
2.2. Sitokinler	14
2.2.1. Sitokinlerin özellikleri.....	15
2.2.2. Sitokinlerin temel etkilerine göre sınıflandırılması.....	16
2.2.3. TNF-alfa	18
2.2.3.1. TNF-alfa Sentezi	18

2.2.3.2.TNF-alfa'nın regülasyonu	19
2.2.3.3.TNF-alfa reseptörleri ve haberleşmesi	20
2.2.3.4.TNF-alfa'nın etkileri	21
2.2.4. İnterlökin-1 β (IL-1 β).....	23
2.2.4.1.IL-1 β 'nın sentez ve regülasyonu.....	23
2.2.4.2.IL-1 β 'nın reseptörleri ve haberleşme	24
2.2.4.3.IL-1 β 'nın etkileri.....	24
2.3.Gebelikte İmmun Sistem.....	24
2.3.1.Normal gebelikte immün sistem	25
2.3.2. Sezaryen ile doğum ve yenidoğanda immün sistemin gelişimi	26
2.3.2.1. Doğum şeklinin immün sistemini etkilediği mekanizmalar	27
III- GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3.1. Araştırmanın Tipi.....	30
3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Süresi.....	30
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi	30
3.4. Araştırmanın Değişkenleri	30
3.5. Veri Toplama Araçları	31
3.5.1. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu.....	31
3.5.2. Demografik özellik formu	31
3.5.3. Laboratuvar cihaz ve sarf olanakları.....	31
3.6. Veri Toplama Prosedürü	31
3.6.1. Katılımcıların demografik özelliklerinin eldesi.....	31
3.6.2. Kan örneklerinin toplanması ve hazırlanması.....	32
3.6.3. IL-1 beta ve TNF-alfa düzeylerinin ELISA yöntemi ile ölçülmesi	32
3.7. Verilerin Değerlendirilmesi	33
3.8. Araştırmanın Etik Kurul Onayı.....	33

3.9. Araştırmanın Bütçesi.....	33
IV- BULGULAR	34
4.1. Araştırmaya Katılan Tüm Annelerin Yaş ve Gebelik Bilgilerinin Dağılımları ..	34
4.2. Araştırmaya Dahil Edilen Annelerin Klinik Bilgi Dağılımları.....	35
4.3. Araştırmaya Dahil Edilen Tüm Bebeklerinin Cinsiyet, Doğum Kilosu ve Klinik Bilgi Dağılımları	36
4.4. Araştırmaya Katılan ve Sezaryen Doğum Yapan Annelerin Yaş ve Gebelik ile İlgili Bilgi Dağılımları	37
4.5. Sezaryen Doğum Yapan Annelerin Kan Parametreleri Bilgi Dağılımları	38
4.6. Normal Doğum Yapan Annelerin Kan Parametreleri Bilgi Dağılımları	39
4.7. Sezaryen Doğum Yapan Annelerin Bebeklerinin Klinik Bilgi Dağılımları	39
4.8. Normal Doğum Yapan Annelerin Bebeklerinin Klinik Bilgi Dağılımları.....	40
4.9. Sezaryen ve Normal Doğum Yapan Annelerin Yaş Ortalamalarının İstatistiksel Karşılaştırılması	41
4.10. Sezaryen ve Normal Doğum Yapan Annelerin Gebelik ile İlgili Bilgilerinin İstatistiksel Karşılaştırılması	42
4.11. Sezaryen ve Normal Doğum Yapan Annelerin Kan Parametreleri İlgili Bilgilerinin İstatistiksel Karşılaştırılması.....	43
4.12. Sezaryen ve Normal Doğum ile Doğan Bebeklerinin Doğum Kilolarının İstatistiksel Karşılaştırılması	44
4.13. Sezaryen ve Normal Doğum ile Doğan Bebeklerinin IL-1 Beta ve TNF-Alfa Düzeylerinin İstatistiksel Karşılaştırılması	45
V-TARTIŞMA	47
VI- SONUÇ ve ÖNERİLER.....	52
VII- KAYNAKLAR:.....	53

KISALTMALAR

BCGF	: B hücre büyüme faktörü
DSÖ	:Dünya Sağlık Örgütü
ELISA	:Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EMR	:Erken membran rüptürü
G-CSF	:Granulosit Koloni Uyarıcı Faktör
GM-CSF	:Granulosit-Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
HIV Yetmezlik Virüsü	: Human Immunodeficiency Virus / İnsan Bağışıklık
HSV-2	:Herpes simplex virus 2
IgA	:İmmüoglobulin A
IgG	:İmmüoglobulin G
IL-1 beta	:İnterlökin 1 beta
IL-11	:İnterlökin-11
IL-7	:İnterlökin-7
IL-9	:İnterlökin-9
INF- γ	: İnterferon gama
LAF	: Lenfosit aktive eden faktör
LEM	: Lökosit endojen mediatör
MAPKs	: Mitojenler tarafından aktive edilen protein kinaz

M-CSF	:Monosit-Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
MHC Class I	: Majör histokompatibilite kompleksi sınıf 1
MIF	: Migrasyon inhibitör faktör
MNC	: Mononükleer hücre faktörü
MPV	:Ortalama trombosit volümü
NF- κ B	:Nükleer faktör kappa b
NK	:Natural killer
sTNFR	:TNF- α 'nın çözünebilen reseptörleri
TACE	:TNF- α dönüştürücü enzim
TCGF	:T hücre büyüme faktörü
TGF- β	:Transforme edici büyüme Faktörü- β
TNF-alfa	:Tümör nekroz faktör alfa
TNF-beta	:Tümör nekroz faktör beta
TNF-RI	:Tümör nekroz faktör reseptör 1
TNF-RII	:Tümör nekroz faktör reseptör 2
TNSA	:Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa
Şekil	
Şekil 1. Sitokin biyolojisinde kilometre taşlarının zaman çizgisi	15
Şekil 2. IL-1 β 'nın oluşumu	23
Şekil 3. Doğum şekli ve immün sistem arasındaki mekanizmalar	27
Şekil 4. Sezaryen doğum ve normal doğum ile doğan bebeklerin ortalama IL-1 beta ve TNF-Alfa değerlerinin karşılaştırılması	46

TABLolar LİSTESİ

Tablo		Sayfa
Tablo 1.	Sezaryen endikasyonları	11
Tablo 2.	Sitokinlerin enflamatuvar özelliklerine göre sınıflandırılması	18
Tablo 3.	Araştırmaya katılan tüm annelerin yaş ve gebelik ile ilgili bilgi dağılımları	35
Tablo 4.	Araştırmaya dahil edilen tüm bebeklerin cinsiyet, doğum kilosu ve annelerin klinik bilgi (hemoglobin, platelet, mpv) ve umbilikal kord kanındaki IL-1 beta ve TNF alfa dağılımları	36
Tablo 5.	Araştırmaya katılan sezaryen doğum yapan annelerin gebelik ile ilgili bilgi dağılımları	37
Tablo 6.	Araştırmaya katılan normal doğum yapan annelerin gebelik ile ilgili bilgi dağılımları	38
Tablo 7.	Sezaryen doğum yapan annelerin kan parametreleri bilgi dağılımları	39
Tablo 8.	Normal doğum yapan annelerin klinik bilgi dağılımları	39
Tablo 9.	Sezaryen doğumla doğan bebeklerin-umbilikal kordtaki klinik bilgi dağılımları	40
Tablo 10.	Normal doğumla doğan bebeklerin- umbilikal kanlarındaki klinik bilgi dağılımları	41
Tablo 11.	Sezaryen ve normal doğum yapan annelerin yaş ortalamalarının istatistiksel karşılaştırılması	42
Tablo 12.	Sezaryen ve normal doğum yapan annelerin gebelik ile ilgili bilgilerinin istatistiksel karşılaştırılması	43
Tablo 13.	Sezaryen doğum ve normal doğum yapan annelerin ortalama hemoglobin ve platelet değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması	43
Tablo 14.	Sezaryen ve normal doğum yapan annelerin bebeklerinin doğum kilolarının istatistiksel karşılaştırılması	44
Tablo 15.	Sezaryen doğum ve normal doğum ile doğan bebeklerin ortalama IL-1 beta ve TNF alfa değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması	45

ÖZET

Tezin Başlığı:Term Sağlıklı Tekil Gebeliklerde Doğum Şeklinin Umbilikal Kord Kanında IL-1Beta Ve Tümör Nekroz Faktör Alfa Düzeylerine Etkisinin Araştırılması

Öğrencinin Adı: Dr. Merve TAŞKIN

Danışman:Doç. Dr. Burcu ARTUNÇ ÜLKÜMEN

Anabilim Dalı:Kadın Hastalıkları Anabilim Dalı

Amaç:Doğum; fizyolojik, biyokimyasal, endokrinolojik ve immünolojik olayların aracılık ettiği karmaşık bir süreçtir. Yenidoğanın intestinal mikroflorasının oluşması için doğum şekli çok önemlidir. İntestinal mikrofloranın spesifik suşlarının anti-inflamatuvar sitokinlerin üretimini uyardığı gösterilmiştir. Interlökin-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler başta olmak üzere, preterm ve term doğumları sırasında sitokinlerin oldukça önemli rolü bulunmaktadır. Bu bilgilere dayanarak, bu çalışma doğum şeklinin umbilikal kord kanında TNF α ve IL-1 β düzeylerine etkisini araştırmak amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Araştırmaya Celal Bayar Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisine normal spontan vajinal doğum ve sezaryen doğum için yatışı yapılan, 18 yaş üstü, sağlıklı, ek hastalığı olmayan, term 30 adet spontan vajinal doğum için yatışı yapılmış (kontrol grubu), 30 adet sezaryen doğum için yatışı yapılmış olan gebeler dahil edilmiştir. Kemolimünesans yöntem ile yenidoğan umbilikal kord kanında TNF α ve IL-1 β kan değerleri tespit edilmiştir. Ayrıca annenin kanında da hemogram, MPV ve platelet değerleri kaydedilmiştir. İki grup arasında değişkenlerin ortalaması bağımsız değişkenler t testi ile kategorik değişkenler ise Ki-Kare testi ile karşılaştırılmıştır. P değeri 0,05 'den küçük olan fark, anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Normal doğum yapan annelerin toplam gebelik gün sayısı ortalaması (p=0,003) ve yaşayan doğum sayısı (0,006)sezaryen doğum yapan annelerden daha fazla bulunmuştur.Parite sayısı ortalaması ise sezaryen doğum yapan annelerde daha fazla görülmektedir (p=0,009). Normal doğum yapan annelerde hemoglobin

düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (p=0,001).Normal doğumla doğan bebeklerde sezaryen doğan bebeklere göre TNF-alfa düzeyi belirgin olarak yüksek bulunurken (p=0,037), IL-1 beta değerleri arasında fark saptanmamıştır (p=0,802).

Sonuçlar: Çalışma bulguları normal vajinal doğumun, bebeğin ve annenin immün sistemini harekete geçiren bir inflamasyon şekli olduğu görüşünü destekleyerek literatüre önemli bir katkı sağlamaktadır. Tüm bulguların literatür ile büyük ölçüde uyumlu görülmesi çalışmanın güçlü yönünü ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Spontan vajinal doğum, sezaryen doğum, TNF-alfa, IL-1 beta

İNGİLİZCE ÖZET

The Title of the Thesis: Investigating The Effect of Delivery Type in Term Healthy Singleton Pregnancies on IL-1Beta and Tumor Necrosis Factor Alpha Levels in Umbilical Cord Blood

Student's Name: Dr. Merve TASKIN

Advisor: Assoc. Dr. Burcu ARTUNC ULKUMEN

Department:Department of Obstetrics and Gynecology

Aim: Birth is a complex process mediated by physiological, biochemical, endocrinological and immunological events. The form of delivery is very important for the intestinal microflora of the newborn. Specific strains of the intestinal microflora have been shown to stimulate the production of anti-inflammatory cytokines. Cytokines, especially proinflammatory cytokines such as interleukin-1 β , IL-6 and TNF- α , have very important roles during preterm and term delivery. Based on this information, the aim of this study was to investigate the effect of the type of delivery on the levels of TNF α and IL-1 β in umbilical cord blood.

Material and Method: The study included healthy pregnant women older than 18 years of age without any diseases who were hospitalised for normal spontaneous vaginal delivery (control group, n=30) and caesarean section (n=30) in Celal Bayar University Obstetrics and Gynecology Department. TNF α and IL-1 β blood values were determined in the neonatal umbilical cord blood with chemoluminescence method. In addition, hemogram, MPV and platelet values were recorded in the

maternal serum. The mean values of the variables were compared by independent variables t test and categorical variables were compared by Chi-Square test. The P value less than 0.05 was considered significant.

Results: The number of gestational days ($p = 0.003$) and the number of live births ($p=0.006$) in women who had spontaneous normal vaginal delivery, were higher than those who had cesarean delivery. The mean number of parity was higher in women with cesarean section ($p = 0.009$). Hemoglobin levels were found to be higher in women who had spontaneous normal vaginal delivery ($p = 0.001$). TNF-alpha levels were found to be significantly higher in newborns who were born by spontaneous normal vaginal delivery in compared to those who were born with cesarean delivery ($p = 0.037$), however no difference was found in IL-1 beta values ($p = 0.802$) between two groups.

Conclusion: The findings of the study contribute to the literature by supporting the view that normal vaginal delivery is a form of inflammation that stimulates the newborn's and mother's immune system. The fact that all of the findings were consistent with the literature constitutes the strength of the study.

Key Words: Spontaneous vaginal delivery, cesarean delivery, TNF-alpha, IL-1 beta

GİRİŞ

Sezaryen oranı, Türkiye dahil olmak üzere, tüm dünyada artmaktadır (Hamilton ve ark, 2005; Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması, 2013; Cho ve Norman, 2012). Sezaryen doğum, vajinal yolla yapılan doğuma göre, daha yüksek maternal morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (Bushehr ve ark, 2014). Sezaryen doğumu astım, atopi, çölyak hastalığı, alerjiler ve tip 1 diyabetaçısından artmış risk ile ilişkilendirilmesi nedeniyle doğum şekli ve immün sistem arasındaki ilişkinin anlaşılması önemlidir (Cho ve Norman, 2012)

Doğum; fizyolojik, biyokimyasal, endokrinolojik ve immünolojik olayların aracılık ettiği karmaşık bir süreçtir (Christiaens ve ark, 2008; Duncombe ve ark, 2010; Tutdibi ve ark; 2012). Term doğumda inflamatuvar aktivasyonun, sitokinler ve kemokinlerin artmış lokal sentezi ve gestasyonel dokulara büyük miktarda immün hücre girişi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Osman ve ark, 2003). Özellikle interlökin-1 β (IL-1 β), IL-6 ve TNF α gibi pro-enflamatuvar sitokinler başta olmak üzere, sitokinler term ve preterm doğum sırasında önemli rol oynarlar ve fetüsün ve yenidoğanın bağışıklığını etkilerler. Bu sitokinler prostaglandin biyosentezini uyarırlar; böylece miyometrium kontraktilesini ve servikal açılmayı uyarabilirler (Gomez ve ark, 1998; Malamitsi-Puchner ve ark, 2005). Anne ve bebeğin bu pro-enflamatuvar sitokinleri üretme yetisi yenidoğanın doğumdan sonra enfeksiyonlarla başa çıkmasını sağlamaktadır. Anne ve bebeğin proinflamatuvar sitokinleri üretme ve düzeyini artırma yetininin olmaması morbidite ve mortalitede artışa neden olmaktadır. Ayrıca erken neonatal enfeksiyon, nekrotizan enterokolit, bronkopulmoner displazi (BPD) ve hipoksik-iskemik beyin hasarı riskinde artışa neden olabilir (Kobayashi ve Flavell, 2004). Doğum şekli, bebeğin mikroflorasının kurulmasını etkileyebilir (Hamilton ve ark, 2005). Bu nedenle, neonatal savunma normalde steril intrauterin ortamdan birden fazla antijenik uyarana maruziyet ile karakterize ekstrauterin ortama geçiş dönemi sırasında mevcut olan duruma göre oluşturulacaktır (Ahmed ve ark, 2004). Doğum şeklinin yenidoğanın immün sistem gelişimini intestinal traktüsün bakteriyel kolonizasyonunda değişikliğe neden olarak; doğmuş olmanın neden

olduğu stres düzeyinde farklılıklara neden olarak; gen ekspresyonunun epigenetik regülasyonunda değişikliğe yol açarak, etkilediği düşünölmektedir (Hamilton ve ark, 2005; Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması, 2013; Cho ve Norman, 2012; Bushehr ve ark, 2014).

Son zamanlarda, farklı sitokinlerin üretimi ve bunların dengesinin doğum şeklinden etkilendiği bildirilmiştir (7-9/U8). Bununla birlikte, doğum şekli ve maternal ve fetal enflamatuar aktivasyon ile ilgili çalışmalar arasında çelişkili sonuçlar vardır (Malamitsi-Puchner, 2005; Ly ve ark, 2006). Term doğum, sistemik fetal immün yanıt ve doğum şekli arasındaki ilişki hala tartışmalı bir konu olup, konu ile ilgili daha fazla bilgiye ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışma, doğum şeklinin umbilikal kord kanında TNF α ve IL-1 β düzeylerine etkisini araştırmak amacıyla yapılmıştır.



II- GENEL BİLGİLER

2.1. Doğum Bilgisi

2.1.1. Normal Doğum

Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre 20.gestasyonel haftadan önce sonlanan gebelikler abortus, 20. gestasyonel haftadan sonra sonlanan gebelikler doğum olarak tanımlanır(Notzon ve ark, 1994).DSÖnormal doğumu; 37-42. gestasyonel haftalar arasında kendiliğinden başlayan bir eylem sonucu bebeğin vertex pozisyonunda doğumu olarak tanımlamaktadır. Doğum gerçekleşikten sonra annenin ve bebeğin durumu iyidir (Worls Health Organization, 1996).Doğum eylemi fizyolojik bir süreçtir. Düzenliuterus kasılmaları sonucu serviksin giderek inceliyor ve genişlemesiyle fetus uterustan, doğum kanalı yolu ile doğmaktadır (Zlatnik, 1997).

Kadın vücudunun fizyolojik yapısına uygun olan doğum şekli vajinal doğum olup yeterli destek ve uygun girişim sonucu doğum eylemi gerçekleşir. Bununla birlikte vajinal doğumun gerçekleşemediği veya anne ve bebek açısından risk oluşturan durumlar; baş-pelvis uyumsuzluğu, iri bebek, fetüsün duruş bozuklukları, fetal distres, distosi, sezaryen öyküsü olmasıdır. Bu durumda bebeğin sezaryen ile doğrultulması yoluna gidilmektedir (Uludağ, 2009; Gözükara, 2006).

Vajinal doğumun normal ve fizyolojik bir olay olmasının hem anne hem de bebek için belli avantajları mevcuttur. Her ikisi içinde(anne-bebek) hastanede kalış süresi kısalmış, hastane enfeksiyonu gelişme olasılığı azalmış(Gunderson ve ark, 2018). Anne ve bebek arasında duygusal temas daha kısa sürede ve güçlü başlamaktadır. Anne hemen bebeğini emzirebilir, doğumdan birkaç saatliksüre içindeki zamanda normal aktivitesine kavuşur (Buhimschi, 2006).Bebeğin akciğerlerindeki sekresyonların doğum kanalından geçtiği sırada temizlenmesi nedeniyle soluk alıp verme daha kolaylaşır. Bebek anestezinin etkisinde kalmaz(Sachs, 2004).

Bununla birlikte vajinal doğumun belli dezavantajları da bulunmaktadır.Bunların başında distosi gelir. Distosi doğum eylemini zorlaştıran, doğumsüresinin uzamasına neden olan veya doğumun vajinal yoldan meydana gelmesine engel olan durumlardır.Normal seyreden bir doğum sürecinde bile sorun

ortaya çıkma ihtimali vardır. Bu nedenle sezaryene geçilme olasılığına karşın doğum hastane koşullarında gerçekleştirilmelidir. Doğum eyleminin fazla uzaması bebeğin oksijen saturasyonunun düşmesine ve motor ve mental fonksiyonlarında geriliğe neden olabilmektedir (Yaşar, 2006; Beksaç ve ark, 2001).

2.1.1.1. Doğum eyleminin evreleri

Doğum eyleminin evreleri aşağıda sırası ile verilmiştir (Taşkın, 2014);

- 1.evre (dilatasyon evresi): Servikal dilatasyonun 10 cm olması ile sonlanır.
- 2.evre (ekspulsiyon evresi): Dilatasyon evresini takip eder ve bebeğin doğumu ile sonlanır.
- 3. evre (plasental dönem): Ekspulsiyon evresini takip eder ve plasentanın ayrılıp atılmasıyla tamamlanır.
- 4. evre (kanama kontrol evresi): Plasentanın atılmasıyla başlar.

Doğum kanalının özellikleri (pelvisin ölçüleri, tipi, serviksin dilatasyon, silinme kabiliyeti ile vajinal kanalın gerilme kabiliyeti), fetüs ile ilgili özellikler (bası, pozisyonu ve prezantasyonu), doğum eylemini etkileyen güçler (uterus kaskontraksiyonlarının süresi, sıklığı, şiddeti ile abdominal ve diyafragmatik kasların itic güçleri) ve annenin psikolojisi doğum eyleminde önemli rol oynayan faktörlerdir (Çiçek ve ark, 2006).

2.1.1.2. Doğum esnasında gerçekleştirilen uygulamalar

Genel olarak gebelik ve doğum ile ilgili temel yaklaşım; doğumun fizyolojik bir süreç olduğu ve çok az düzeyde tıbbi girişim gerektirdiğidir. Doğum eylemi sürecinde gerçekleştirilen her türlü müdahalenin doğumun doğal gidişini etkileme gücü vardır. Günümüzde tıbbın ve teknolojinin gelişimi doğum olayı üzerine müdahaleleri artırmıştır (Sayiner ve Özerdoğan, 2009).

•Epizyotomi

Doğumun kolaylaştırılması amacıyla vulvar orifis genişleterek, fetusun geçişini kolaylaştıran pudental insizyon yapılır (Beksaç ve ark, 2001). Bu girişimin endikasyonları sırasıyla; fetal hipoksinin önlenmesi, forseps, vakum kullanılması gerektiren zor doğumların kısaltılması, makat prezantasyonu durumunda ikinci evrenin kısaltılması, spontan perine laserasyonunun ortaya çıkmasının engellenmesi, anal sfinkterin korunması, perine onarımının kolaylaştırılması, doğum sonrası olası pelvis ve perine problemlerinin önlenmesi, annenin kalp yetmezliği gibi doğum sırasında fazla ıkınmasının engellenmesi gereken durumlar, rijit perine, makrozomik fetüs, önceki doğumlardan kalma skar dokusu varlığıdır (Dönmez ve Sevil, 2009).

Müdahale gerektiren tüm doğumlarda epizyotominin uygulanması şart değildir. Normal doğum sırasında bebeğin başı iyi kontrol edilirse uygun vakalarda forseps ya da vakum kullanılması durumunda bile epizyotomi gerekmez. Epizyotominin daha az travmaya yol açması ve onarımının daha kolay olması için epizyotomi doğru zamanda uygulanmalıdır. Epizyotomi, önde gelen kısmın vulvayı gerdiği zaman açılmalıdır. Buna karşın bebeğin başı iyi bir şekilde kontrol edilmeden doğurtulursa epizyotomi uygulanmış olmasına rağmen vajina, perine ve vulvada yırtıklar meydana gelebilir (Azzavi, 2007). Sezaryen operasyonlarının artmasının yanında, normal doğumlarda epizyotomi uygulanması da artmıştır. Bununla birlikte epizyotomi sonucu oluşan yırtıklar, çiftin cinsel yaşamını olumsuz yönde etkileyebilir, kadının defekasyon fonksiyonunda geçici ya da uzun süreli bozukluklara neden olabilir, anne bebek etkileşimini geciktirebilir. Bütün bunların sonucunda annenin yaşam kalitesi geçici ya da uzun süreli olarak azalır (Sayiner ve Özerdoğan, 2009).

•Vakum ve forseps

Vakum ekstraktörü bir aplikatör ile fetal saçlı deriye negatif basınç tatbiki ile uygulanan ve traksiyon ile anneye ve fetusa zarar vermeden fetusun doğurtulmasına yardımcı olan bir alettir (Beksaç ve ark, 2001). Bununla birlikte belli dezavantajları vardır: saçlı deride laserasyonlar ve morluklara, sefal hematoma, intrakraniyal hemorajiye, neonatal sarılığa, subkonjunktival hemorajiye, klavikulafraktürüne, omuz distosisine, altıncı ve yedinci kraniyal sinirlerin yaralanmasına, Erb paralizisine,

retinal hemorajiye ve fetal ölüm komplikasyonlarına neden olabilir(Cunningham ve ark, 2005).

•Amniyotomi

Membranların rüptürü serviks tam kapalıyken doğumun ilk evresi sırasında spontan olur. Membranların müdahale ile yırtılması durumunda uterus kontraksiyonlarının süresi ve şiddeti artar ve böylece doğumun ilk evresinin ikinci yarısı hızlandırılabilir. Amniotomi vajinal muayene esnasında amnion kancası (tek dişli) ile sıvının hızlı akışını önlemek için parmakların rehberliğinde yapılır. İşlem tamamlandıktan hemen sonrasındafetal kalp hızı takip edilmelidir (29).

Amniyotominin avantajları; amniotik sıvı miktarını ve yapısını (berrak, mekonyumlu vs.) saptayıp ve kontraksiyonların sayısının artmasıdır. Diğer taraftan dezavantajları ; doğum eyleminin uzaması halinde enfeksiyon riskinin artması ve önde gelen kısmın yerleşmediği durumlarda kordon sarkmasıdır. Bu nedenle amniyotomi her olguda yapılmamalı, gerekli olduğunda ise aktif fazda uterus kontraksiyonlarının güçlendirilmesine ihtiyaç duyulduğunda uygulanmalıdır. Amniotik sıvının boşalması sonucu myometriyal kas lifleri kısalırve kontraksiyonların şiddeti ve süresi artar (TC Sağlık Bakanlığı, 2009).

•Fundal bası

Doğumun ikinci evresini kısaltmak amacıyla uterusun fundus bölgesine bası uygulanabilir. Bununla birlikte bu uygulamanın anne ve bebek üzerine olumsuz sonuçları olması nedeniyle bu müdahale yerine başka uygulamaların yapılması önerilmektedir (Simpson ve Creehan, 2001; Hasegawa ve ark, 2014).

•Doğumun indüksiyonu

Doğumun suni olarak başlatılması doğumun indüksiyonu olarak tanımlanırken; spontan olarak başlamış eylemin uyarılması ise doğumun desteklenmesi (augmentation) olarak ifade edilir. Servikal efasman ve yumuşama (olgunlaşma), spontan doğum başlamadan önce gerçekleşir. Doğum indüksiyonu kararı aşamasında sıklıkla servikal olgunlaşma meydana gelmemiştir. İndüksiyonun

başarısının serviksteki bu değişikliklere bağlı olması nedeniyle uterus kontraksiyonlarının indüksiyonundan önce, çeşitli mekanik ve lokal prostaglandinler gibi farmakolojik yaklaşımlarla servikal olgunlaşma sağlanır (Hacker ve Dambone, 2009). Bununla birlikte anne veya fetus için normal doğumun risk oluşturduğu durumlarda doğum indüksiyonu veya desteklenmesi kontrendikedir (Hacker ve Dambone, 2009).

2.1.1.3. Normal Doğumun Komplikasyonları

(Wu, Hundley ve Visco,2005; <https://pqcnc-documents.s3.amazonaws.com/sivbdoc/.pdf>, Erişim tarihi 21.05.2018.).

1-Distosii(Zor Doğum): Annenin doğum kanalı, fetus ve rahimdeki anormallikler distosiye neden olabilir.

a- Uterusa bağlı distosiler

I- Uzamışlatent faz: Doğum ağrılarının başlamasını takiben uterusun etkili hale gelmemesidir

II-Uzamış aktif dönem: Doğum ağrılarının sıklığı ve şiddetinin yeterli olmasına rağmen

eylemin ilerlememesi, açılmanın meydana gelmemesi durumudur.

III-Doğum eyleminde duraklama: Eylemin aktif döneminin herhangi bir zamanında ağrı ve

açılmanın durmasıdır.

b- Doğum yoluna bağlı distosiler

Kemik pelvis distosileri: Annenin kemik yapısının dar olmasına bağlı olarak bebeğin doğamaması durumudur.

c- Bebeğe bağlı distosiler

Nedenleri iri bebek, bebekte anomali durumu, duruş anomalileri, yapışık ikizler, ikiz doğumda kilitlenme vb. durumlardır.

2- Omuz Takılması

Bebeğin başının doğduktan sonra omuzların kemik yapılarına takılarak sıkışmasıdır. Nedenleri arasında maternal diyabet, iri bebek, şişmanlık sayılabilir.

3- Rahim yırtılması (uterus rüptürü)

Uterus kasının eylem sırasında ya da daha önce yırtılmasıdır. Bu duruma yol açan nedenler; yeterli sancıya rağmen açılmanın olmaması, geçirilmiş uterus operasyonu (sezaryen), doğrudan uterusa yönelik travmalar, doğum eylemi sırasında dışarıdan uterusa fazlamiktarda basınç uygulanması, baş pelvis uygunsuzluğu varlığına rağmen suni sancı verilmesidir.

4- Kordon sarkması

Amniyon kesesinin açılmasını takiben umbilikal kordun bu açıklıktan sarkmasıdır.

5- Akut Fetal Distres

Doğum eyleminin herhangi bir aşamasında bebeğin sıkıntıya girmesi ve buna bağlı kalp seslerinin yavaşlaması durumudur.

Başlıca nedenleri şunlardır;

- plasentanın erken ayrılması (ablasyo plasenta)
- baş pelvis uygunsuzluklarının olması
- kordon sarkması
- başın normal pozisyonunda olmaması

- plasenta previa
- gereksiz ve yanlışuygulanan suni sancı

6- Plasentan ayrılmaması

7- Uterus inversiyonu

Doğumdan sonra uterus içinin dışa doğru dönmesidir.

8- Uterus Atonisi

Doğumdan sonra uterusun yeteri kadar kontrakte olamamasına bağlı olarak çok ciddi ve ani kanamalar görülür. Doğum sırasındakianne ölüm sebeplerinin başındadır. Özellikle doğum sonrası ilk 24 saat risklidir.

9- Doğum kanalının laserasyonları

a.Birinci derece laserasyonlar: forşet, perineal cilt ve vaginal müköz membranların laserasyonları

b. İkinci derece laserasyonlar:laserasyonlar cilt ve müköz membrana ek olarak perineal bölgeninfasya ve kaslarında da görülür.

c.Üçüncüderece laserasyonlar: cilt, müköz membran, perineal gövde ve anal sfinkter tutulmuştur.

d. Dördüncü derece laserasyonlar: rektumun lümenini içerecek şekilde laserasyonlardır; rektal mukozaya ulaşırlar.

10- Pelvik relaksasyon

Tekrarlayan normal doğumlara bağlı pelvik relaksasyon (sistosel, rektosel veüriner inkontinans) meydana gelebilmektedir.

2.1.2.Sezaryen

2.1.2.1.Tanım

Sezaryen doğum: fetüs, plasenta ve membranların abdominal ve uterus duvarına yapılmış olan insizyon aracılığı ile doğmasıdır (Wu, Hundley ve Visco, 2005).

2.1.2.2. Sezaryen sıklığı

Dünya çapında sezaryen oranı son 20 yıldan daha kısa bir sürede dört katına çıkmıştır (Cho ve Norman, 2012). Günümüzde doğurganlık çağındaki kadınlarda sezaryen en sık uygulanan cerrahi girişim olmuştur. DSÖ'ne göre doğumların ancak %15'ine varan oranında sezaryen endikasyonu olabilir (World Health Organization, 1985). Ancak, 60 gelişmiş ülkenin 37'sinde şu anda bu oran aşılmıştır (Athabe ve ark, 2006). Türkiye sezaryen sıklığının en yüksek olduğu ülkelerden biridir. 2013'te yürütülmüş olan Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA 2013) sonuçları ülkemizde son 5 yılda gerçekleşmiş olan tüm doğumların %48'inin sezaryen ile yapıldığını bildirmektedir (Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması, 2013). Ayrıca TNSA-1998 sezaryen oranını %14, TNSA-2003 %21, TNSA-2008 %37 olarak bildirmiştir. Ülkemizde sezaryen oranındaki artış eğilimi devam etmektedir (Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması, 1998; 2003; 2008).

Sağlık Bakanlığı 2016 yılı verilerine göre tüm doğumların %98'i sağlık kurumunda yapılmıştır. Doğumların yarısından çoğu (%53.1) sezaryen ile gerçekleşmiştir (Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2016.).

2.1.2.3. Sezaryen endikasyonları

Tablo 1'de sezaryen endikasyonları verilmiş olmakla birlikte olgunun özelliklerine göre doğum şeklinin bireyselleştirileceği ve karar verilmesi aşamasında bulunulan koşullar dikkate alınmalıdır (Berlain ve Fairley, 2005; Himmetoğlu ve Demirtürk, 2003; Scott, 1997).

Tablo 1. Sezaryen endikasyonları

Sezaryen endikasyonları
Fetal endikasyonlar <ul style="list-style-type: none">• Fetal distres• Fetal prezentasyon anomalileri Makat prezentasyonu Diğer prezentasyon anomalileri (transvers, alın, yüz geliş, vb.) <ul style="list-style-type: none">• Çoğul gebelikler• Fetal anomaliler (hidrosefali, sakrokoksigeal teratom vb.)
Maternal endikasyonlar <ul style="list-style-type: none">• Uterus cerrahisi öyküsü (sezaryen, diğer operasyonlar)• Sistemik hastalık varlığı (Diabetes mellitus, hipertansiyon vb.)• Vertikal geçişli maternal enfeksiyon varlığı (HIV, HSV-2 vb.)
Travay ve doğuma ait endikasyonlar <ul style="list-style-type: none">• Baş-pelvis uyumsuzluğu• Uzamış eylem• Fetal makrozomi
Umbilikal kord ve plasentaya ait endikasyonlar <ul style="list-style-type: none">• Kordon sarkması• Plasenta previa• Ablasyo plasenta• Vasa previa

2.1.2.4.Sezaryen kontrendikasyonları

Gerçek bir endikasyonun olmaması sezaryenin majör kontrendikasyonunu oluşturmaktadır. Bununla birlikte fetal ölüm, fetüsün hayatta kalamayacak kadar immatür ya da yaşayamayacak düzeyde bir anormalliğinin olduğu durumlar, annedeki koagülasyon defektleri, karın duvarın pyojenik enfeksiyonu ve uygun araç-gereç, sağlık personeli ve olanağın olmaması gibi anne için çok büyük riskler oluşturan durumlar sezaryen için kontrendikasyon oluşturmaktadır (Mckinney ve ark, 2000; Pernoll, 1994).

2.1.2.5.Sezaryen Doğumun Riskleri

Sezaryen güvenli bir cerrahi uygulama olarak kabul edilmesine rağmen hemoraji, tromboembolik olaylar, ileus, enfeksiyon, yenidoğanda respiratuar distres sendromu (RDS) ve anestezi riskleriyle nedeniyle aslında majör bir operasyondur (Hager ve ark, 2004).

Sezaryen Doğumun Anne İçin Riskleri

Sezaryen doğum sırasında servikal dilatasyonda artma, gestasyonal yaşın düşük olması, genel anestezi ve fetal makrozomi olmasimaternal komplikasyonlar açısından risk faktörü olarak tanımlanmıştır (Hager ve ark, 2004).

- Enfeksiyon: Profilaktik antibiyotik uygulanmasına rağmen enfeksiyon, sezaryen doğumdan sonra en sık görülen komplikasyonlardan biridir(Bagratee ve ark, 2001).
- Hemoraji: Sezaryen sırasında çeşitli derecelerde kan kaybı görülmektedir. Kanama girişim sırasında veya daha sık olarak enfeksiyon ve konsepsiyon ürünlerinin retansiyonu sebebiyle görülmektedir (Lee ve ark, 2017).
- Üriner sistem ve gastro-intestinal sistem yaralanması: Bu tür yaralanmalar girişimin uygulandığı bölgenin üriner ve gastrointestinal alana yakın olması nedeniyle meydana gelmektedir.En sık yaralanma mesane ve distal üreterlerde meydana gelmektedir (Yossepowitch, Baniel ve Livne, 2004). Sezaryen ile doğum oranındaki artış ile orantılı olarak mesane yaralanması insidansı da artmıştır. Mesane yaralanmasını takibenvezikovaginal, vezikouterin, vezikokolonik veya vezikoileal fistüller uzun dönemkomplikasyonlar olarak karşımıza çıkabilir (Armenakas, Pareek ve Fraccia, 2004).
- Tromboflebit: Tromboflebit; ven duvarında enflamasyonla birlikte tromboz oluşması olarak tanımlanmaktadır.Genellikle operasyondan 7-14 gün sonra meydana gelen ciddi bir komplikasyondur (Jacobsen ve ark, 2004).
- Maternal mortalite ve morbidite: Sezaryen ile doğumda maternal mortalite ve morbidite riski vaginal doğumdan daha yüksektir.Ayrıca geçirilen sezaryen sayısı ile bu risk artmaktadır. Sezaryenden sonra görülen morbidite riskleri mesane ve diğer organların yaralanması gibi cerrahi girişim ile ilişkilidir. Sezaryende maternal mortalite oranı normal doğumdan iki kat daha yüksektir(MacCorkle, 2004).

- Plasenta yerleşim anormalliklerinde artma: Önceden sezaryen geçirmiş kadınlarda, sonraki gebeliklerde plasenta previa, plasentanın morbid yapışıklığı ve plasentanın yerleşme anomalileri gibi ciddi plasental anomalilerin görülme olasılığı artmaktadır (Leslie, 2004).
- Düşük, ektopik gebelik ve infertilite riskinde artma: Sezaryen, düşük ve ektopik gebelik riskini artırır. Ayrıca sekonder infertiliteye de neden olabilmektedir (MacCorkle, 2004;Leslie, 2004).
- Anestezi komplikasyonları: Sezaryende uygulanan anestezi türleri genel ve bölgesel (epidural, spinal ve kombine spinal-epidural anestezi) anestezi olup, gebelikte görülen komplikasyonlarının %3'ünü oluşturmaktadır (Önder ve Derbent, 2001).
- Negatif sosyal ve mali etkiler: Sezaryende hastanede kalış süresi vaginal doğuma göre 3 kat daha uzundur. Ayrıca sezaryenle doğum yapan kadınlar sağlığına daha geç kavuşurlarveya enfeksiyon, cerrahi yara komplikasyonları, kardiyopulmoner ve tromboembolik sorunlar gibi nedenlerle tekrar hastaneye yatma riski taşımaktadırlar. Bütün bu durumlar aile üzerinde negatif sosyal ve mali etkiye neden olmaktadır (MacCorkle, 2004; Penna ve Arulkumaran, 2003).
- Hasta memnuniyetinde azalma: Normal olarak doğum stresli bir olay olup, sezaryen ile doğum ek olarak cerrahi girişimin stresine de neden olur(Callister, 1997/U38). Vajinal yolla doğum yapan kadınlara göre sezaryenle doğum yapanlarda depresyon, anksiyete, suçluluk, kontrol kaybı ve benlik kavramı kaybı ile ilişkili olarak daha az memnuniyet ifade etmektedir(MacCorkle, 2004; Callister, 1997).
- Emzirme ve bağlanmayı engelleme: Sağlıklı anne-yenidoğan etkileşiminin oluşması için doğumdan sonraki ilk birkaç saat çok önemlidir (Buhimschi ve Buhimschi, 2006). Sezaryen geçiren bir kadının bebeğini görmesi ve emzirmesi vajinal yolla doğum yapana göre daha geç olmaktadır. Çalışmalar ile sezaryenle doğum yapan kadınlarla karşılaştırıldığında vaginal yolla doğum yapanların doğumda anne bebek etkileşimini daha kolay kurduklarını ve emzirmeye daha erken başladıklarını gösterilmiştir (Buhimschi ve Buhimschi, 2006; Kwee ve ark, 2004)

Sezaryen Doğumun Yenidoğan İçin Riskleri

- Erken doğum: Prematüritenin fetal sağlık üzerine uzun dönemde olumsuz etkilerivardır (MacCorkle, 2004;Leslie, 2004).

- Solunum problemleri: Sezaryenle doğan bebeklerde akciğer sıvısının emilmesinde gecikmeye bağlı yenidoğanın geçici takipnesi, respiratuar distres sendromu ve pulmoner hipertansiyon (vaginal yolla doğmuş olanlaragöre beş kat daha fazladır) görülür(Mckinney ve ark, 2000; Sachs, 2004).
- Laserasyon ve travmalara bağlı yaralanma: Cerrahi girişim sırasında yenidoğanın iatrojenik travması meydana gelebilir(Buhimschi ve Buhimschi, 2006).

2.2.Sitokinler

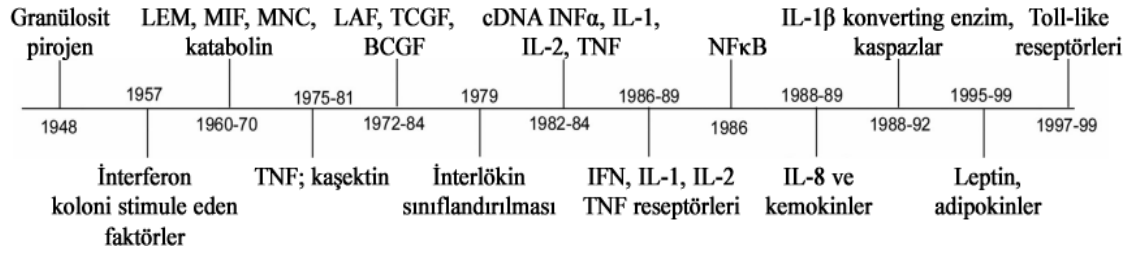
Sitokinler düşük molekül ağırlıklı proteinler olup insan vücudundaki tüm çekirdekli hücreler tarafından üretilebilirler (Thomsan ve Lotze, 2004). Hücre büyümesi, hücre aktivasyonu, enflamasyon, immunité ve doku tamiri gibi süreçlerini düzenlerler.

Sitokinlerin etkisi aşağıdaki gibidir;

- otokrin: sitokininin salgılandığı hücreyi etkilemesidir.
- parakrin: sitokininin hücreler arasına salınarak salgılandığı hücre etrafında çok küçük bölgedeki komşu hücre reseptörüne bağlanıp etki göstermesidir.
- endokrin:sitokininin vücudun uzak bölgelerine (kan veya plazma ile) yayılıp etki göstermesidir (Protonotariou ve ark, 2010).

Sitokinler etkilerini hücrelerdeki reseptörlerine bağlanarak ve gen transkripsiyonunda düzenleme yaparak oluşturmaktadırlar. Çekirdeğe sinyalleri ileten hücre yüzeyindeki yüksek afiniteli reseptörlere bağlanmaları nedeniyle düşük konsantrasyonlarda etkili olabilirler. Sitokinlerin üretimi sınırlı olup genellikle depolanmazlar. Sitokin ihtiyacı halinde yeni bir gen transkripsiyonu başlatılır. Sitokinler hızla sentezlenip hızla salınırlar (Nororiha ve ark, 1995).

Sitokinler konusundaki ilk çalışmalar 1928'de başlamıştır. 1980'li yıllardakonu ile ilgili hızlı ilerleme olmuş ve bu dönemde sitokin moleküllerinin moleküler klonlanması, yapı ve özelliklerinin belirlenmesi, yeni sitokinler bulunmuştur (Şekil 1)(Dinarello, 2007).



Şekil 1. Sitokin biyolojisinde kilometre taşlarının zaman çizgisi (64). (LEM: lökosit endojen mediatör, MIF: Migrasyon inhibitör faktör, MNC: Mononükleer hücre faktörü, LAF: Lenfosit aktiva eden faktör, BCGF: B hücre büyüme faktörü, TCGF: T hücre büyüme faktörü, TNF: Tümör nekrotizan faktör)

2.2.1. Sitokinlerin Özellikleri

- Sitokinler genelde uyaran hücreler tarafından salgılanmaktadır. Uyarı sonucu geçici gen transkripsiyonu ile sitokinleri kodlayan mRNA transkriptleri yapılmakta ve sitokinler sentezlenip salgılanmaktadır (Dinarello 2007; Gupta, 1988).
- Sitokin sentezi ve salgılanması birkaç saat ya da gün olmak üzere, kısa sürelidir.
- Sitokinlerin salgılanmasında kişinin bağışıklığı önemlidir. Sitokin salgılanması bağışıklık durumuna göre artmakta veya azalmaktadır.
- Sitokinler pleitropizm (birçok farklı hücre tipine etki etme özelliği) gösterirler.
- Sitokinlerin fonksiyonları bulunduğu duruma göre değişiklik gösterebilmektedir. Aynı sitokin belirli bir fonksiyonu hem aktive edebilir hem baskılayabilir.
- Bir sitokinin oluşturduğu etkibaşka sitokinler tarafından da oluşturulabilir. Bu nedenle bir sitokindeki eksiklik çok belirgin sonuçlara yol açmayabilir.
- Antijen uyarısı ile sentezlendikleri halde antijene özgü değildirler.
- Birbirleri ile sinerjistik ya da antagonistik olarak etkileşebilirler.
- Hedef hücrede spesifik gen transkripsiyonu, yani mRNA ve protein sentezini başlatmaktadır.

2.2.2. Sitokinlerin temel etkilerine göre sınıflandırılması

Sitokinlerin temel etkilerine göre sınıflandırılması aşağıdaki gibidir (Fries, 2009; Chung, 2009);

Grup1- Doğal immüniteye aracılık eden sitokinler.

Tip I İnterferonlar (IFN)

Tümör Nekrotizan Faktör (TNF)

İnterlökin-1 (IL-1)

İnterlökin-6 (IL-6)

Kemokinler

Grup2- Lenfosit aktivasyonu, büyüme ve farklılaşmasını düzenleyen sitokinler.

İnterlökin-2 (IL-2) (T Hücre Büyüme Faktörü)

İnterlökin-4 (IL-4) (IgE Sentez Regülatörü)

Transforming Büyüme Faktörü- β (TGF- β)

Grup3- Bağışıklık Aracılı Enflamasyonu Düzenleyen sitokinler.

İnterferon Gama (IFN-Gama)

Lenfotoksin (LT)

İnterlökin-10 (IL-10)

İnterlökin-5 (IL-5)

İnterlökin-12 (IL-12)

Grup4- Hemotopoezi uyaran sitokinler.

C-Kit-Ligand

İnterlökin-3 (Koloni Uyaran Faktör)

Granulosit-Makrofaj Koloni Uyaran Faktör (Gm-Csf)

Monosit-Makrofaj Koloni Uyaran Faktör (M-Csf)

Granulosit Koloni Uyaran Faktör (G-Csf)

İnterlökin-7 (IL-7)

İnterlökin-9 (IL-9)

İnterlökin-11 (IL-11)

Etki mekanizmalarına göre sitokinler proinflamatuvar ve anti-enflamatuvar olarak ikiye ayrılırlar (Tablo 2) (Chung, 2009).

Proinflamatuvar sitokinler enflamasyonun erken cevabından sorumludur. Proinflamatuvar sitokinler içinde TNF alfa ve IL 1 beta sitokinin kaskadındaki çok önemli rolleri nedeniyle proinflamatuvar orkestra şefleri olarak tanımlanabilir (Dinarello, 2007). Proinflamatuvar sitokinler, inflamatuvar hücreleri hücreye çekmek için akut faz proteinlerinin üretimini başlatırlar. İnsan immün cevabında görev alan temel proinflamatuvar sitokinler TNF ve IL-1 β olup sekonder veya yardımcı proinflamatuvar sitokinler IL-6 ve IL-8 ' dir. İlk salgılanan mediyatörler TNF- α ve IL-1 β olup diğer sitokinlerin salgılanmasını sağlamaktadırlar. Anti-inflamatuvar sitokinler ise B hücrelerinin ve makrofajların üretilmesinden, farklılaşmasından ve proliferasyonundan sorumludurlar. IL-4, IL-10, IL-11, IL-13, TGF- β en önemli anti-inflamatuvar medyatörlerdir (Dinarello, 2007; Cohen 2002; Cox, 1996).

Tablo 2. Sitokinlerin enflamatuar özelliklerine göre sınıflandırılması (Dinarello, 2007; Chung, 2009).

Pro-inflamatuar sitokinler	Anti-inflamatuar sitokinler
TNF-alfa	TNF-beta
TNF-beta	IL-4
IL-1 α	IL-6
IL-1 β	IL-10
IL-2	IL-11
IL-6	IL-13
IL-8	TGF β
IL-12	IL-22
IL-15	IL-1Ra
IL-17	IFN- α
IL-18	IFN- β
INF- γ	
IL-23	
IL-32	
IL-33	

2.2.3. TNF-alfa

TNF-alfapro-enflamatuar sitotoksik sitokindir. İmmünoinflamatuvar reaksiyonlarda potent parakrin ve endokrin mediatör molekülü olarak görev yapmaktadır (Dinarello, 2007).

2.2.3.1. TNF-alfa Sentezi

Esas olarak aktive makrofajlar tarafından olmak üzere, TNF-alfa monositler, T ve B hücreleri, nötrofiller, glia hücreleri, nöronlar, mast hücreleri, endotel hücreleri

ve düz kas hücreleri dahil olmak üzere birçok hücre tarafından salgılanır(Tartaglia, Pennica ve Goeddel, 1993). TNF-alfa üretimi değişik kimyasal, biyolojik ve fiziksel faktörler tarafından stimüle edilebilir. Virüsler ve endotoksin gibi bakteriyel ürünler, IL-1, IFN γ , GM-CSF veTNF-alfa'ninkendisi TNF-alfa üretimini indükleyebilir. X-ışınları ile radyasyon, travma ve iskemi de TNF-alfa üretimini indükleyebilmektedir (Kalfa ve Aksu, 2011; Walsh ve ark, 1991).

İnsanda TNF- α geni 6 kromozomun kısa kolu üzerinde bulunmakta, 157 aminoasit içermekte ve ağırlığı 17 kD'dur.TNF- α 'nın sentezi sıkı bir şekilde kontrol edilmektedir. Normal sağlıklı insanda çok küçük miktarlarda üretilir ve TNF- α saptanamaz düzeydedir. Bununla birlikte, sepsis veya travma gibi uyaranlara yanıt olarak ilk üretilen sitotoksinlerden biridir (Gardlung ve ark, 1995).

TNF- α iki formda bulunur: 26 kDa ağırlığında transmembran TNF- α ve 17 kDa'lukbiyoaktif çözümlü TNF- α 'dır. Transmembran TNF- α TNF- α 'nin yeni salgılanan formudur ve proteolizle olgun TNF- α elde edilmesi için ayrıştırılır (Gearing ve ark, 1994).TNF- α 'nın biyolojik aktivitesinin çoğu biyoaktif çözümlü formuna atfedilmektedir.Bununla birlikte TNF-alfa'nınmembrana bağlı formu da belli düzey aktiviteye sahiptir ve TNF reseptörler 2'yi aktive etmede daha iyidir (Grell ve ark, 1995).

2.2.3.2.TNF-alfa'nın regülasyonu

TNF-alfa üretimi transkripsiyon, translasyon ve post-translasyon aşamalarında regüle edilmektedir. TNF-alfa genindepromotör TATA sekansı bulunur. Ayrıca nükleer faktör beta (NF- κ B) alanları için de düzenleyici sekanslar mevcuttur. NF- κ B TNF α , IL-1 ve IL-6 gibi pro-enflamatuarsitokinlerintranskripsiyonunu destekleyen düzenleyici proteindir ve TNF α NF- κ B'yi aktive edebilir (Das, 2000). Kortikosteroidler ve IL-10 NF- κ B'nininaktivasyonuna yol açabilirler ve bu şekilde TNF- α transkripsiyonunun inhibisyonuna neden olurlar. Post-translasyonaşamasında, TNF- α prohormon olarak salgılanır ve TNF- α konverting enzim (TACE) aracılığı ile proteolitik olarak parçalanır. TACE bir metalloproteaz enzim olup TNF- α 'nın

kendisi de dahil olmak üzere sitokinler ve lipopolisakkariler, plazminojen ve plazmin gibi maddeler tarafından upregüle edilir (Black, 2002).

2.2.3.3. TNF-alfa reseptörleri ve haberleşmesi

TNF- α ; TNF-RI (P55) ve TNF-RII (P75) adında iki adet reseptörü üzerinden biyolojik aktivite gösterir. İkisi de transmembranlik proteinler olup TNF reseptör süperailinin üyeleridir. Kırmızı kan hücreleri dışında çoğu hücrede bulunan yüksek affiniteli reseptörlerdir. TNF-RI'in TNF- α 'nın biyolojik aktivitesinin çoğundan sorumlu olduğu düşünülmektedir. TNF-RII'nin TNF-RI'in etkisini potensiyalize ettiği, ayrıca T hücrelerin çoğalmasında katkıda bulunduğu ve oligodendrosit rejenerasyonunda önemli rol oynadığı bildirilmiştir (Tartaglia, Pennica ve Goeddel, 1993; Arnett ve ark, 2001; Tartaglia ve ark, 1993).

TNF-RI enflamasyon ve apoptozis gibi farklı etkilere yol açan heterojen intrasellüler etki alanlarına (domainlere) sahiptir. TNF-RI kapa beta inhibitörü (I κ B) kinaz gibi protein kinazlardan sinyal verir. I κ B NF- κ B aktivitesini kontrol eden inhibitör proteindir. TNF- α 'ya bağlanması I κ B'nin fosforilasyonuna yol açar. I κ B'nin fosforilasyonu serbest bırakılmış NF- κ B'nin nükleer translokasyonuna yol açar, bu da ayrıca mitojen aktifleşmiş protein kinazlar (mitogenactivated protein kinases, MAPKs) gibi protein kinazlarla regüle edilir. NF- κ B pro-enflamatuar gen ekspresyonunu artırmaya yönelik hareket eder (Baund ve Karin, 2001). Bununla birlikte TNF-RII'nin haberleşme yolları hakkında çok az bilgi bulunmaktadır.

TNF- α 'nın çözünebilir reseptörleri (sTNFR) membrana bağlı TNF-RI ve TNF-RII'nin ekstrasellüler proteolizisi ile meydana gelmektedir. TNF- α ve lipopolisakkaridler TNF-R'lerin ayrışma hızını artırmaktadır bu da dolaşımda sTNF-R artışına yol açmaktadır. sTNF-R düzeyleri yükseldiğinde membrana bağlı TNF-R ile ligand için yarışarak TNF- α 'yı inhibe etmektedirler (Güner, Özmen, Bayındır, 1997).

2.2.3.4.TNF-alfa'nın etkileri

Sistemik etkileri

IL-1 β , IL-6, IL-8 ve GM-CSF (granülosit-makrofaj stimüle edici faktör) gibi inflamatuvar sitokinlerin salınımını artırır. Endotelial adezyon moleküllerini uyarır. Lökositlerin koordinasyonu ve migrasyonunu sağlar. Membran rüptüründe rolü olan matriks metalloproteinazları (MMP) aktive eder. TNF- α 'nın servikse uygulanması halinde servikal incelme görülür. Sistemik olarak uygulandığında gebe hayvanlarda doğumu indüklediği görülmüştür

TNF- α hipotalamus üzerine olan etkisine bağlı olarak ateş yüksekliği ve anoreksiyaya neden olur. Ayrıca karaciğerden akut faz proteinlerinin salgılanmasına yol açar. TNF α prokoagülan olup vaskülerendoteliumunpermeabilitesini ve MHC Class I ekspresyonunu artırır. Bu etkileri konak savunması için önemlidir. TNF- α akut faz protein üretimini kolaylaştırır.Doza bağımlı olarak endotel hücre yüzeyinde prokoagulan aktivite artışına, trombomodulin ekspresyonunun inhibisyonuna neden olmaktadır. IL-1 ve diğer sitokinlerin mevcut olması dokuların TNF- α 'ya duyarlılığını artırmaktadır(Davies ve Hagen, 1997). Endoteliumun beyaz kan hücrelerine ve trombositlere artmış adezyonu bakteri yayılımının sınırlanmasına yardımcı olur. Fakat sistemik düzeyde bu hipotansiyon, yaygın damar içi koagülasyon ve şoka yol açabilir. Akciğer, böbrek ve gastrointestinal sistemde hemorajik nekrozlara, pulmoner kapiller damarlarda nötrofil tıkaçlarına neden olabilmektedir. Buna bağlı olarak TNF- α tek başına bile organ disfonksiyonuna neden olabilir (Olmos ve Llado, 2014).

TNF- α 'nın yaptığı ölümcül etkileri aşağıda verilmiştir (Cohen,2002;Olmos ve Llado, 2014; Abbas, Lichtman, Pillai, 2014) :

- Myokardiyal kontraksiyonu engelleyerek doku kanlanmasının bozulmasına yol açar. Bu olaya; arjininden nitrik oksit ve sitrülün dönüşümünü sağlayan kardiyak miyozitlerdeki nitrik oksit sentetaz enziminin aktivitesini artırarak neden olur.

•Vasküler düz kas hücrelerinin tonusunu düşürerek, kan basıncı ve doku oksijenizasyonunu düzeyini azaltır. Bu olay TNF- α 'nın direk etkisiyle ya da prostosiklin ve nitrik oksit üzerinden meydana gelir.

•Damar içinde trombüs oluşumuna yol açarak doku kanlanmasını azaltır. Bunu pıhtılaşma sistemi, nötrofiller, mononükleer fagositik hücreler ve endotel hücrelerini aktive ederek oluşturur.

•Başta kan glukoz düzeyini yaşamla bağdaşmayacak düzeye düşürmesi gibi şiddetli metabolik bozukluğa neden olur. Bu etkiyi kas hücrelerinde aşırı glukoz tüketimine yol açarak yapar .

Monosit ve makrofajlar üzerine etkisi

TNF- α 'nın etkisi hedef hücreye göre değişiklik göstermektedir. Monosit ve makrofajlardaTNF- α IFN γ ile sinerjestik olarak hareket eder ve IL-1, IL-6, IL-8, GM-CSF, IFN γ ve TGF β üretimini indükler.AyrıcaTNF- α salınımını da indükler. TNF- α granüositlerde degranülasyon, süperoksit salınımına neden olur ve granüositlerde adezyonu artırır. Ayrıca sitokinler için kemotaktik olan kemokinleriüreterek makrofajların ve nötrofillerin enfeksiyon bölgelerine göç etmesine aracılık eder (Cohen, 2002; Düner, Özmen, Bayındır, 1997; Davies ve Hagen, 1997).

T ve B hücreleri üzerine etkisi

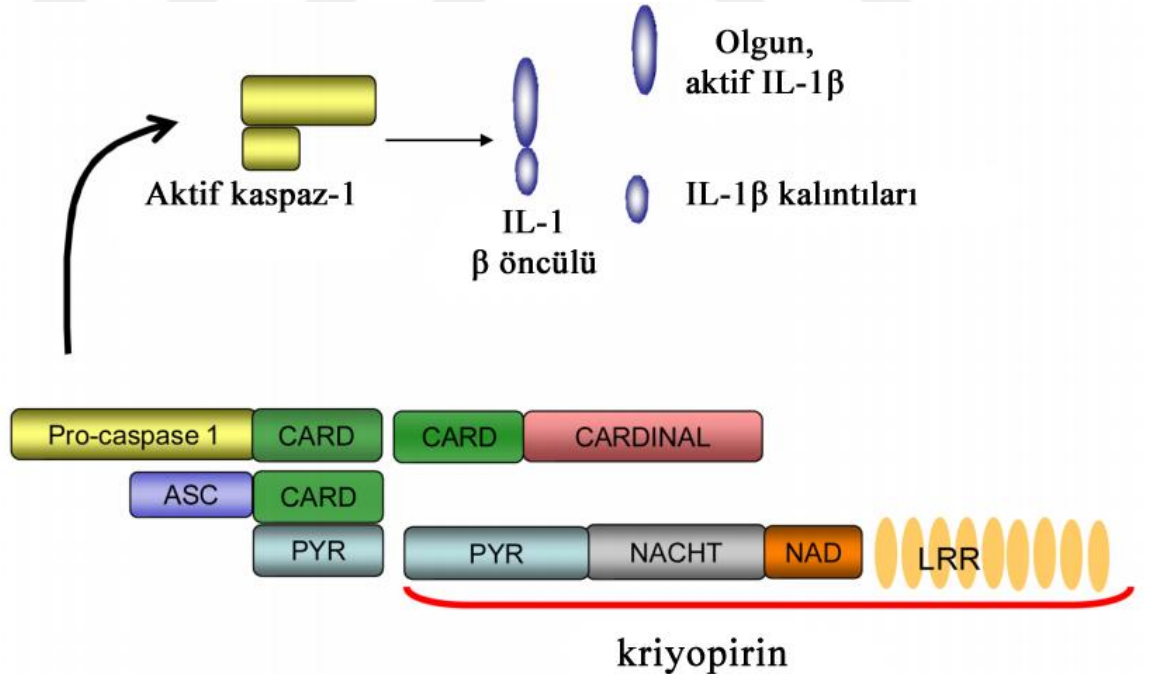
TNF α ; B hücrelere süperoksit üretimini indükler. T hücrelerde sitotoksikinvasivliği indükler. Başlıca etkisi doku hasarı ve nötrofil agregasyonuna neden olmasıdır (Cohen, 2002; Düner, Özmen, Bayındır, 1997; Davies ve Hagen, 1997).

2.2.4. İnterlökin-1 β (IL-1 β)

IL-1, IL-1 α ve IL-1 β formunda üretilen önemli bir pro-inflamatuarsitokindir. Bu iki sitokin yapısal olarak farklıdır fakat aynı reseptöre bağlanırlar ve aynı etkiye sahiptirler. (Dinarello, 2007; Gupta, 1988; Chung, 2009; Düner, Özmen, Bayındır, 1997).

2.2.4.1.IL-1 β 'nın sentez ve regülasyonu

IL-1 β bir tetrahedralglobüler proteindir. Öncü olarak üretilip olgun IL-1 β 'yı oluşturmak üzere IL-1 β konverting enzim (kaspaz 1 olarak da bilinir) ile parçalanır. Bu mekanizma kriyopirin isimli bir inflamozom ile tetiklenir (Şekil 2). Epiteliyal hücreler, mononükleer fagositler, dentritik hücreler, düz kas hücreleri, fibroblastlar, T ve B hücreleri gibi birçok hücre tarafından üretilir. Lipopolisakkaritler, TNF α gibi sitokinler, T hücre/ antijen sunan hücre etkileşimleri ve immunkomplekslerIL-1 β üretimini indüklemektedirler (Lopez-Casteion ve Brough, 2011).



Şekil 2. IL-1 β 'nın oluşumu (Dinarello, 2007)

2.2.4.2.IL-1 β 'nınreseptörleri ve haberleşme

IL-1RI ve IL-1RII olmak üzere, IL-1 β 'nın iki reseptörü vardır. IL-1RI sinyal iletimine yol açarken IL-1RII IL-1 β 'yı bağlar fakat bu durum sinyal ile sonuçlanmaz. IL-1RI 80 kDa'luktransmembranlikoproteindir. Düz kas hücreleri, endotelyum, epiteliyal hücreler, fibroblastlar ve T lenfositleri de dahil olmak üzere birçok hücrede bulunur. Hücre yüzeylerinde sayı olarak nispeten seyrek görülür. Sinyal iletimi NF- κ B aktivasyonuna yol açan bir seri protein kinaz aracılığı ile gerçekleşir, bu pro-enflamatuvar gen transkripsiyonunu artırır (Dinarello, 2007; Gupta, 1988).

2.2.4.3.IL-1 β 'nın etkileri

IL-1 β akut faz cevabı indüklemektedir. Yüksek ateş ve hipotansiyona yol açar. IL-1 β adezyon moleküllerini ve prokoagülanları indükleyerek vaskülerendotelyumu aktive etmektedir ve geçirgenliği arttırmaktadır. IL-1 β makrofajlardaprostaglandiüretimini arttırmaktadır. IL-1 β T ve B lenfosit çoğalmasını ve farklılaşmasınıindüklemektedir. Nötrofiller için kemotaktiktir ve IL-6 ve TNF α üretimi arttırmaktadır (Dinarello, 2007; Dinarello, 2009).

2.3.Gebelikte İmmun Sistem

2.3.1.Normal gebelikte immün sistem

Komplikasyon yokluğunda bile, gebenin bedeni gelişmekte olan fetüsün reddedilmesinin önlenmesi için çok fazla değişime uğramaktadır.Fetusüyabancı bir istilacı olarak (kendiliğinden olmayan,*non-self*) görmemesi için, maternalimmün sistem değişikliğe uğramak zorundadır (Protonotariou ve ark, 2010).

Hem adaptif hem de doğuştan immün mekanizmalar gebelik boyunca belli mikroorganizmalara maruziyete, önceden var olan hastalıklara ve gebelik sırasında ortaya çıkabilen patofizyolojik süreçlere göre değişikliğe uğramaktadır (Mor ve Cardenas, 2010).Mor ve Cardenas (2010) gebelikte sitokin dengesinde bir kayma (farklılaşma)ile karakterize üç ayrı fazı tanımlanmaktadır. İlk faz, implantasyon, plasentaya yerleşimi ve gebeliğin ilk ve erken ikinci trimesterleri kapsamaktadır. Bu dönemi bir "açık yara,...istilacı hücrelerin, ölmekte olan hücrelerin ve onaran hücrelerin gerçek bir savaş alanı" ile ilişkilendirmektedir."Kadının bedeni fetüsün varlığına uyum sağlarken,proenflamatuvar bir durumda kalır. Bu enflamasyon aşaması

mide bulantısı gibi maternal semptomlar tarafından doğrulanmaktadır.İkinci aşama, gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerini içermektedir. Bu süre zarfında sitokinler bir anti-enflamatuar duruma doğru kaymışlardır. Enflamasyondan kaynaklanan maternal semptomlar azalır , anne ve fetüs, fetüs hızla büyümekte ve gelişmekte iken, uyum içinde yaşarlar. Doğum (evre üç) proenflamatuar durumun geri dönüşü ile karakterizedir. Enflamasyon, miyometriumdaki aktive immun hücreler ve hemen ardışık uterus kasılması tarafından sağlanır. Böylece normal gebelik sitokin dengesi pro-enflamatuar durumdan anti-inflamatuar duruma ve doğum sırasında tekrar pro-enflamatuar duruma kayar.

Yenidoğanın perinatal ve erken neonatal yaşam sırasındaki immun davranışı, intrauterin hayattaki embriyonal ve maternal immün sistemin etkileşimlerini ve adaptasyon mekanizmalarını yansıtmaktadır (Protonotariou , 2003; Chaouat ve ark, 2002).

Embriyonal ve plasental trofoblast dokular, embriyonik yaşam boyunca hematopoezi düzenleyen, enflamasyona karşı savunmayı düzenleyen, embriyoyu maternal rejeksiyondan koruyan ve hematopoetik olmayan büyüme faktörleri olarak işlev gören sitokinler ekspres ederler (Hirsch, Blanchard ve Mehta, 1999).

Sitokinler hem doğuştan gelen hem de adaptif immün yanıtın gelişimi ve işleyişinde kritik olmakla birlikte, etkileri sadece immun sistem ile sınırlı değildir. Genellikle bir patojenle karşılaşan bağışıklık hücreleri tarafından salgılanırlar, böylece sistemin immun yanıtını arttırmak için daha fazla immun hücreyi aktive ederler. Sitokinler ayrıca embriyojenez sırasında çeşitli gelişim süreçlerine katılır (Protonotariou, 2010).

Plasental sitokinler embriyonun rejeksiyonunu engellemek için maternal immunitiyi değişikliğe uğratırlar. Örneğin, interlökin (IL) -4, IL-10 ve interferon (IFN) - α maternal humoral immüniteyi artırır ve hücre sel immüniteyi bastırır (Romero ve ark, 1989). Ek olarak, akut faz reaksiyonunun aktif bileşenleri olan IL-1 β ve IL-6 gibi pro-enflamatuar sitokinler, prostaglandin biyosentezini teşvik eder, myometriumdaki modifikasyonu indükler, serviksin genişlemesini uyarır ve son olarak, doğumu indükler (Mosmann ve Coffman, 1989).

2.3.2. Sezaryen ile doğum ve yenidoğanda immün sistemin gelişimi

Alerjik rinit ve atopinin sezaryen ile doğan bebeklerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir (Renz-Polster ve ark, 2005; Pistiner ve ark, 2008). Sezaryen ile doğum sonucu bağışıklık sistemi hastalıkların daha fazla görülmesi immün bileşenlerindeki farklılıkların devam etmesine bağlı olabileceği öne sürülmüştür (Hyde ve ark, 2008). Bu görüş doğrultusunda, sezaryen ile doğmuş 1 yaşındaki bebeklerde, vajinal yolla doğanlara göre, IgA ve IgG salgılayan bağışıklık hücrelerini daha fazla içerdikleri tespit edilmiştir (Huure ve ark, 2008). Sezaryen ile doğanlarda artan immünoglobulin üretim görüldüğü tespit edilmiş olup bu durum sezaryen ve bağışıklık sisteminin bozulması arasındaki ilişkiyi göstermektedir (Guarner ve Malagelda, 2003).

Doğum eylemi başlamadan uygulanan sezaryen ile doğan bebeklerde, vajinal yolla doğanlara göre, kordon kanında lökosit sayısının ve nötrofil, monosit ve doğal öldürücü hücrelerin (Natural killer, NK) daha düşük olduğu görülmüştür (Groulund ve ark, 1999; Thilaganathan, 1994). Bununla birlikte, sezaryen ile doğan bebeklerin hücre yüzeyi adezyon molekülü CD11b / CD18'in *in vitro* transmigrasyon yeteneğinin ve ekspresyonunun ve NK (CD3⁻/16⁺/56⁺) düzeyinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (Yektai-Karin ve ark, 2007; Bili ve ark, 2011). Ayrıca, lökositlerin aktivitesi ve IL-4r, IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi pro-enflamatuar sitokin salınımı sezaryen doğumlarda, vajinal yolla doğuma göre, daha düşüktür. Bu durum immün hücrelerin fonksiyonlarını engellemektedir (Baggiolini, Loetscher, Moser, 1995; Hagnevik ve ark, 1984). Domuz karaciğerinde, doğum eyleminin başlamasından önce uygulanan sezaryenin IFN- γ , NKp80 ve C-reaktif protein açısından daha düşük gen ekspresyonu ile sonuçlanmıştır (Hyde ve ark, 2010).

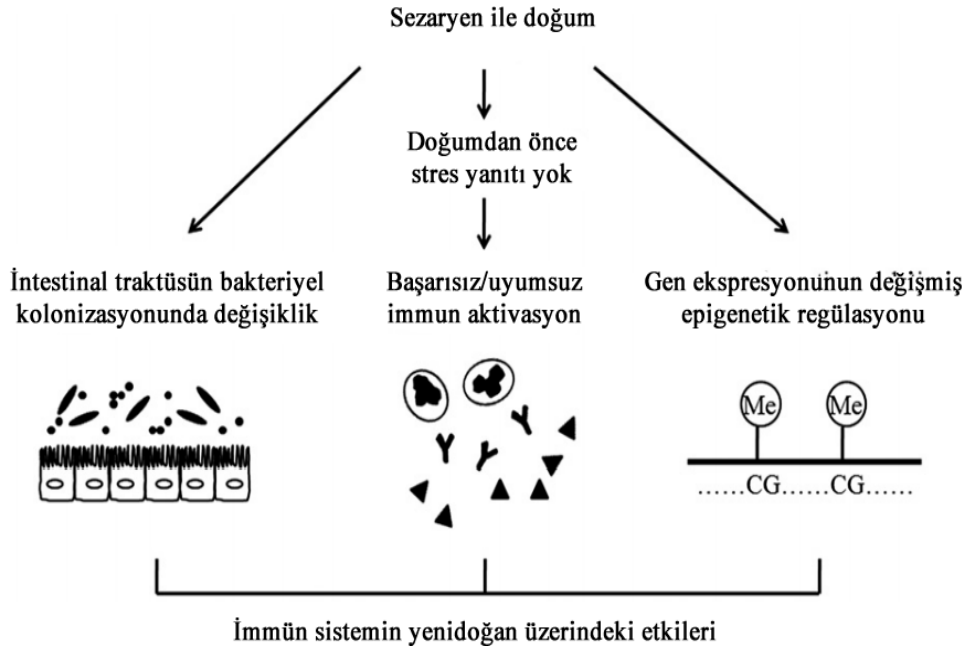
Sezaryen ile doğan domuzlarda, vajinal yolla doğanlara göre, enflamatuar belirteçlerin serum konsantrasyonları farklılık göstermemesine rağmen, IFN- γ düzeyi daha düşük, TNF- α düzeyi daha yüksek ve pro-enflamatuar sitokin olan IL-6'nın azalmış aktivasyonuna doğru eğilim olduğu görülmüştür (Siggers ve ark, 2008; Daniel ve ark, 2008). Bu bulgular, doğum şeklinin doğuştan gelen bağışıklık sistemi için fonksiyonel olarak önem taşıyan gen ekspresyonunu değiştirebildiğini ortaya koymaktadır.

Deneysel çalışmalar ile doğum şeklinin yenidoğanın ileriki hayatında immün fonksiyonlarında değişiklik yapabilecek olan merkezi sinir sistemini etkilediği

gösterilmiştir (Ng, 2000; Herlenius ve Lagercrantz, 2004). Sezaryen ile doğmuş sıçanlarda, vajinal yolla doğanlara göre, beyin limbik bölgelerine bağlanan daha büyük dopamin D1 reseptörleri olduğu görülmüştür (El-Khodor ve Boksa, 2001; Watanabe ve ark, 2006). Dopaminin lenfositlerin ve T hücre aktivitelerinin düzenlenmesinde rol oynadığı bilinmektedir (Watanabe ve ark, 2006). Ayrıca, dopaminin, IFN- γ düzeyi ile ilişkisinden yola çıkarak, doğumda lenfosit aktivasyonunda rol oynayabileceği öne sürülebilir (Yektaei-Karin ve ark, 2007). Buna göre, sezaryen dopamin reseptörlerinin normal gelişimsel yörüngesini değiştirebilir ve erişkinlik süreci içinde bağlanma paternlerini progresif olarak artırabilir, bu durum da immun fonksiyonlarda değişikliğe yol açabilir (El-Khodor ve Boksa, 2001).

2.3.2.1. Doğum şeklinin immun sistemini etkilediği mekanizmalar

Doğum şeklinin; bağırsaklardaki bakteriyel kolonizasyonda, doğumda ortaya çıkan stres düzeyinde ve gen ekspresyonunun epigenetik regülasyonunda değişikliğe neden olarak; yenidoğanın immun sistem gelişimini etkilediği öne sürülmektedir (Bushehr ve Bushehr, 2014) (Şekil 3).



Şekil 3: Doğum şekli ve immun sistem arasındaki mekanizmalar (Cho ve Norman, 2012)

Doğum şekli ve bağırsakların bakteriyel kolonizasyonu arasındaki ilişki- hijyen hipotezi

Hijyen hipotezine göre hayatın erken döneminde uygun olmayan bakteriyel maruziyet immun hastalıkların gelişimi açısından riskin artmasına katkıda bulunmaktadır (Strachan, 1989). Yenidoğanın ilk maruz kaldığı bakterilerin immun gelişimini değiştireceği düşünülmektedir (Neu ve Rushing, 2011). Vajinal yolla doğan bebekler annenin doğum kanalındaki ve perianal bölgesindeki bakterilerle kolonize olurlarken, sezaryen ile doğanlar hastane ortamından ve anneye ait olmayan cillte (nonmaternal) kaynaklanan bakterilerle kolonize olur (Dominguez-Bello ve ark, 2010; Bezirtzoğlu, 1997; Gronlund ve ark, 1999). Sezaryen ile doğan bebekler, vajinal yolla doğanlara göre, daha uzun hastanede yatış süresine sahipler ve emmede geçikme ile sonuçlanan, annelerinden ayrı daha uzun zaman geçirirler (Prior ve ark, 2002). Bütün bu etmenler neonatal bağırsakta bakteriyel kolonizasyonda değişikliğe neden olmaktadır (Vestermark ve ark, 1991; Rowe-Murray ve Fisher, 2002).

Neonatalbağırsak bakteri kolonizasyonu T-helper tip 1 ve 2 hücreleri arasındaki dengeyi değiştirir (Strachan, 1989). Sezaryen ile doğan bebeklerdeki farklılaşmış bağırsak kolonizasyonupostnatal immünolojik olgunlaşma süresini uzatabilir, uygun immünolojik hazırlanmayıönleyebilir, ve böylece ileride immun hastalık riskini arttırabilmektedir (86/U32). Sezaryen ile doğan bebekler 1 aylık olduklarında toplam bağırsak bakteri sayısı daha düşüktür (Huure ve ark, 2008) ve 6. aya kadar bağırsak bakteri florası bozulmuş kalmaktadır (Gronlund ve ark, 1999). Sezaryen doğum yedi yıl sonra bile bağırsak florasının dengesinde değişiklik ile ilişkilendirilmiştir (Salminen ve ark, 2004).

Doğmuş olmanın yol açtığı stres ve ileriki dönemde immun fonksiyonların durumu

Vajinal doğum sırasında uterus kontraksiyonu ve fetal hipoksi, yenidoğanda çok yüksek düzey katekolamin ve kortizol konsantrasyonu ile gösterildiği gibi, önemli ölçüde stres yanıtını uyarmaktadır (Lagercrantz, 1996). Diğer taraftan, sezaryen ile doğan bebeklerde stres hormonlarındaki bu artış görülmemektedir (Lagercrantz ve Slotkin, 1986). Doğum sırasında dolaşımda artmış

kortizol düzeyi hipotalamus-hipofiz-adrenal eksen aktivasyonunun indikatörüdür (Gitau ve ark, 2001). Vajinal yolla doğum ve glukortikod düzeyini artırıcı etkisi bağırsak da dahil olmak üzere, organların olgunlaşmasını artırdığı gösterilmiştir (Siggers ve ark, 2008). Sezaryen ile doğumda zaten kısalmış olan gebelik süresi (elektif sezaryenler genelde 39. gebelik haftası ve öncesinde uygulanır), stres hormon artışının olmaması ve hipotalamus-hipofiz-adrenal eksenin aktivasyonunda eksiklik ve daha az olgun immun sistemi ile sonuçlanmaktadır. Ayrıca doğumda deneyimledikleri stres; sezaryen ile doğanlarda hemen ortaya çıkarken, vajinal yolla doğanlarda kademeli olarak gelişmektedir. Zamanlamadaki bu farklılık da sezaryenden sonra uyumsuz immun yanıtta katkıda bulunabilir ve yaşamın ileriki dönemdeki immun sistemi etkileyebilir (Hyde ve ark, 2012).

Doğum şeklinin epigenetiklerle ilişkisi

Olumsuz prenatal ve perinatal stres, nöroendokrin sistemi ve davranışsal cevapları kalıcı olarak değiştirebilir (Welberg ve Seckl, 2001). Bu tür uyarlanabilir cevaplar için değişik bir mekanizma epigenetik regülasyondur. Bu regülasyonda çevresel maruzyete yanıt olarak DNA sekansında değişikliğe yol açmadan gen ekspresyonu değiştirilebilir (Murphy ve Jirtle, 2003). En iyi araştırılan epigenetik kontrol mekanizması DNA metilasyonudur. DNA metilasyonun fetal gelişim sırasında önemli rol oynadığı ve yenidoğanın ileriki hayatında sağlığı ve hastalıklarının belirleyicilerinden biri olduğu gösterilmiştir (Razin ve Shemer, 1995; Jirtle ve Skinner, 2007).

Olumsuz neonatal stresin etkilerini araştırmak için yapılan deneysel çalışmalarda yenidoğanın hipokampusunda glukokortikoid reseptörlerin DNA metilasyonu aracılığı ile epigenetik değişiklikleri gösterilmiştir. Bu durum erişkinliğe uzanan daha yüksek stres duyarlılığı ile sonuçlanmaktadır (Weaver ve ark, 2004; Schlinzig ve ark, 2009). Ayrıca sezaryen ile doğan bebeklerde, vajinal yolla doğanlara göre, kordon kan hücrelerinde daha fazla DNA metilasyonu olduğu tespit edilmiştir (Schlinzig ve ark, 2009). Erken olumsuz gen metilasyonunun T helper 1 ve T helper 2 hücreleri arasındaki dengeyi düzenleyen yolların susturulmasında rol alabileceği öne sürülmüştür. Bu durum immun hastalıkların gelişme riskini artırmaktadır (Martino ve Prescott, 2010).

III- GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

37.Gebelik haftası ve üzerindeki sağlıklı gebeliklerde vajinal ve sezaryen doğumda umbilical kord kanında IL-1 beta ve TNF-alfa düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlanan bu araştırma; gözlemsel araştırmalardan, vaka- kontrol araştırma tipindedir.

3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Süresi

Araştırma Manisa Celal Bayar Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi ile Manisa Celal Bayar Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarında 13.11.2017 ile 28.09.2018 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırma evrenini Celal Bayar Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisine normal spontan vajinal doğum ve sezaryen doğum için yatışı yapılan kadınlar oluşturmuştur. Bu evren kapsamında araştırma örneklemini; 18 yaş üstü, sağlıklı, ek hastalığı olmayan, term (gestasyonel hafta 37. Hafta ve üzeri), anti-emetik ilaçlar haricinde ilaç kullanmamış olan, perinatal dönemde konjenital anomali tanısı almamış 30 adet spontan vajinal doğum yatışı yapılmış (kontrol grubu), 30 adet sezaryen doğum için yatışı yapılmış olan gebeler oluşturmuştur.

3.4. Araştırmanın Değişkenleri

Araştırmanın bağımsız değişkenlerini;

- ✓ Yaş
- ✓ Gravida (Gebelik sayısı)
- ✓ Parite (Doğum sayısı)
- ✓ Abortus (Ölü doğum sayısı)
- ✓ Gebelik haftası
- ✓ Yaşayan çocuk sayısı

- ✓ Hemoglobin değeri
- ✓ Platelet değeri

Araştırmanın bağımlı değişkenlerini;

- ✓ IL-1beta
- ✓ TNF-alfa düzeyleri oluşturmaktadır.

3.5. Veri Toplama Araçları

3.5.1. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu

Bu araştırmaya katılım gönüllülük esasına dayanması nedeniyle, katılanlara araştırmanın konusu ve amacı, uygulanacak işlemler, olası yararlar ve etik unsurlar hakkında sözlü ve yazılı olarak bilgilendirme yapılmıştır. Yazılı doküman Ek-1 'de yer aldığı üzere katılımcının anlayabileceği yalın ve açık bir dil içermektedir. Gebenin bu formu okuyup imzalaması ardından çalışmaya dahil edilmiştir.

3.5.2. Demografik özellik formu

Araştırmaya katılanlardan demografik bilgiler dahilinde yaş, gebelik haftası, gravida, parite, abortus sayıları, yaşayan çocuk sayısı, ek hastalık varlığı(ek hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi), ilaç kullanım öyküsü(vitamin ve antianemik ilaç dışında ilaç kullananlar çalışmaya dahil edilmedi), sigara kullanım alışkanlığı sorgulandı. Ayrıca vajinal bakıda enfeksiyon bulguları olmayan gebeler çalışmaya dahil edildi. Gebenin hemoglobin değeri, MPV ve platelet değeri, EMR öyküsü, sezaryen ve normal doğum durumu, bebeğin cinsiyeti, bebeğin kilosu bilgileri de kaydedildi.

3.6. Veri Toplama Prosedürü

3.6.1. Katılımcıların demografik özelliklerinin eldesi

Araştırmaya bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalayarak katılan annelere demografik bilgi formu verilerek yukarıda belirtilen kendi ve bebeği ile ilgili ifadelerin yanıtlanması öz-bildirim yolu ile sağlandı.

3.6.2. Kan örneklerinin toplanması ve hazırlanması

Araştırma için her doğumda enjektör yardımıyla kord kanından yaklaşık 1cc kan alınarak kırmızı kapaklı biyokimya tüpüne aktarılmıştır. Örneğin alındığı tüp oda sıcaklığında ve dik pozisyonunda 30 dk. bekletildikten sonra 3000 rpm devirde 15 dakika santrifüj edilerek serumu ayrılmıştır. Ayrılan serum örneği boş bir ependorf tüpüne aktarılarak ELISA ölçümlerinin yapılacağı güne kadar -80 derece derin dondurucuda saklanmıştır.

3.6.3. IL-1 ve TNF-alfa düzeylerinin ELISA yöntemi ile ölçülmesi

Her doğumda enjektör yardımıyla kord kanından yaklaşık 1cc kan kırmızı kapaklı biyokimya tüpüne aktarıldı. Tüp oda sıcaklığında ve dik pozisyonunda 30 dk. bekletildikten sonra 3000 devir/dk santrifüj edilerek serumu ayrıldı. Ayrılan serum numunesi ependorf tüplerine aktarılarak çalışmanın yapılacağı güne kadar -80 derecede derin dondurucuda saklandı. IL-1 beta ve TNF-alfa düzeyleri Manisa Celal Bayar Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarı'nda kantitatif sandvic enzim immünoassay (ELISA) yöntemi ile ve ticari kit kullanılarak ölçüldü. İnsan serum örneklerinde IL-1 β düzeyleri ELISA yöntemi ile R&D Systems (Minneapolis, ABD) ticari kiti kullanılarak ölçüldü. Kitin sensitivite değeri 1 pg/mL'dir. Kite ait intra-assay % CV değeri % 5.4, inter-assay % CV değerleri % 5.6 olarak hesaplanmıştır. İnsan serum örneklerinde TNF-alfa düzeyleri ELISA yöntemi ile R&D Systems (Minneapolis, ABD) kitleri ile çalışıldı. Kitin sensitivite değeri 1.6 pg/mL'dir. Kite ait intra-assay % CV değeri %4.6 , inter-assay %CV değeri %5.8 olarak hesaplanmıştır.

Çalışma gününde serum numuneleri derin dondurucudan çıkarıldı. IL-1 ve TNF-alfa kitleri buzdolabından çıkarılarak srumlarla birlikte oda sıcaklığında bekletilerek çözümleri sağlandı.Kitin çalışma prensibine göre, insan IL-1 beta ve TNF-alfa 'ya spesifik bir monoklonal antikor, bir mikroplakaya önceden kaplanmıştır. Standartlar ve numuneler pipetle kuyucuklara koyuldu; mevcut olan herhangi bir IL-1 beta ve TNF-alfa, immobilize edilmiş antikor ile bağlandı. Bağlanmamış maddeleri yıkadıktan sonra, insan IL-1 β ve TNF-alfa'ya spesifik olan bir enzime bağlı poliklonal antikor oyuklara eklendi. Herhangi bir bağlanmamış

antikor-enzim reaktifini çıkarmak için yapılan bir yıkamayı takiben, bir substrat solüsyonu çukurlara eklendi ve IL-1 β ve TNF-alfa miktarı ile orantılı olarak renklenme oluştu. Stop solüsyonu eklenerek renk gelişimi durduruldu ve rengin yoğunluğu ELISA okuyucuda 450 nm. 'de spektrofotometrik olarak ölçüldü. Standart numunelerinin ölçülen optik dansitelerine göre, optik dansite-konsantrasyon grafiği çizilerek, hasta numunelerinin konsantrasyonları bu grafiğe göre hesaplandı.

3.7. Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) 22.0 programı kullanıldı. Veriler değerlendirilirken önce demografik özellikler, dağılımları, minimum- maksimum, ortalama ve standart sapma değerleri tanımlandı. Normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında *independentsamples t test*, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Gruplar ve klinik parametrelerde korelasyon Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi, Fisher's Exact Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında ve anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

3.8. Araştırmanın Etik Kurul Onayı

Bu araştırma 22.11.2017 tarihinde etik kurulunun 20.478.486 numaralı onayını almıştır.

3.9. Araştırmanın Bütçesi

Mevcut olanaklar haricinde gerekli olan IL-1 beta ve TNF-alfa ticari ELISA kitleri için 8.424,00 TL olan araştırma bütçesi, 2018-050 Proje no.su ile Manisa Celal Bayar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Destekleme Birimi tarafından karşılanmıştır.

IV. BULGULAR

Bu bölümde araştırmaya katılan annelerin yaş, gebelik haftası, gravida, parite, abortus, yaşayan çocuk sayısı, sigara ve ilaç kullanım öyküsü, ek hastalık durumu ve bebeklerinin cinsiyeti, kilosu, annelerin hemoglobın, platelet, MPV, IL1beta ve TNFalfa düzeylerinin frekans, minimum-maksimum değerleri, ortalama değerleri ile dağılımları belirtildikten sonra, sezaryen ve normal doğum durumuna göre IL1beta ve TNF-alfa değerlerinin ilişkisi ve diğer parametreler ile ilişkisi istatistiksel olarak ele alınmıştır.

4.1. Araştırmaya Katılan Tüm Annelerin Yaş ve Gebelik Bilgilerinin Dağılımları

Araştırmaya katılan tüm 60 annenin yaşları 19 ile 43 arasında değişmekte olup ortalama 28,3 ($\pm 5,6$) değerindedir. Gravida dağılımı 1 ile 6 arasında dağılım göstermekte ve ortalama 2,5 ($\pm 1,4$) bulunmuştur. Parite sayısı 0 ile 4 arasında değişmekte olup ortalaması 1,1 ($\pm 1,0$) tespit edilmiştir. Abortus doğum sayısı 0 ile 4 arasında değişirken ortalama değer 0,4 ($\pm 0,9$) 'dir. Yaşayan doğum sayısı ise 0 ile 3 arasında dağılım göstermekte ve ortalama 1,1 ($\pm 0,9$) olarak tespit edilmiştir. Tüm annelerin toplam gebelik gün sayısı 261 ile 291 arasında olup ortalaması 274,1 ($\pm 6,9$) olarak görölmüştür. Araştırmaya katılan tüm annelere ait bu özelliklerin detaylı dağılımları Tablo 3 'de yer almaktadır.

Tablo 3. Araştırmaya Katılan Tüm Annelerin Yaş ve Gebelik ile İlgili Bilgi Dağılımları

	<i>Minimum</i>	<i>Maksimum</i>	<i>Ortalama</i>	<i>±Standart sapma</i>
<i>Yaş</i>	19,0	43,0	28,3	5,6
<i>Gravida</i>	1,0	6,0	2,5	1,4
<i>Parite</i>	0,0	4,0	1,1	1,0
<i>Abortus</i>	0,0	4,0	0,4	0,9
<i>Yaşayan</i>	0,0	3,0	1,1	0,9
<i>Gebelik Toplam Günü</i>	261,0	291,0	274,1	6,9

4.2. Araştırmaya Dahil Edilen Tüm Bebeklerinin Cinsiyet, Doğum Kilosu ve Klinik Bilgi Dağılımları

Araştırmaya katılan tüm annelerinin bebeklerinin 37'si erkek (% 61,7), 23 'ü ise kızdır (% 38,3). Doğum kiloları 2300 ile 4500 gram arasında değişmekte ve ortalama 3401,2 gramdır ($\pm 443,4$ gram). Annelerin kanından değerlendirilen klinik parametreler olarak hemoglobinin düzeyi 8 ile 13 arasında, ortalama 10,6 g/dL ($\pm 1,3$) bulunmuştur. Platelet değerleri 36.900,0 ile 340.000,0 arasında dağılım göstermekte ve ortalama 207.617,3 /mm³ ($\pm 66.029,0$) olarak tespit edilmiştir. Ortalama platelet hacmi (*mean platelet volume, MPV*) 8,2 ile 13,8 arasında değişmekte ve ortalama 10,2 ($\pm 1,1$) görülmüştür. Umbilical kord IL-1 beta değerleri 1,6 ile 247,5 arasında ve

ortalama 35,1 ($\pm 67,0$) bulunmuştur. TNF-alfa değerleri ise 0,5 ile 995,4 arasında dağılım göstererek ortalama 67,7 ($\pm 192,0$) değerinde tespit edilmiştir (Tablo 4.).

Tablo 4. Araştırmaya Dahil Edilen Tüm Bebeklerin Cinsiyet, Doğum Kilosu ve Annelerin Klinik Bilgi (hemoglobin, Platelet, MPV) ve Umbilikal kord kanındaki IL 1 beta ve TNF alfa Dağılımları

	<i>Minimum</i>	<i>Maksimum</i>	<i>Ortalama</i>	<i>\pmStandart sapma</i>
<i>Doğum kilosu</i>	2300,0	4500,0	3401,2	443,4
<i>Hemoglobin değeri</i>	8,0	13,0	10,6	1,3
<i>Platelet</i>	36.9,0	340.000,0	207.617,3	66.029,0
<i>MPV</i>	1,6	247,5	35,1	67,0
<i>IL-1 beta</i>	0,5	995,4	67,0	192,0
<i>TNF-alfa</i>				
	N		%	
<i>Cinsiyet</i>				
<i>Erkek</i>	37,0		61,7	
<i>Kız</i>	23,0		38,3	

4.3. Araştırmaya Katılan ve Sezaryen Doğum Yapan Annelerin Yaş ve Gebelik ile İlgili Bilgi Dağılımları

Araştırmaya katılan ve sezaryen doğum yapan 30 annenin yaş ortalaması 29,6 ($\pm 4,3$) değerindedir. Gravida sayısı ortalama 2,8 ($\pm 1,4$); parite ortalaması 1,4 ($\pm 1,1$); abortus doğum sayısı ortalama 0,3 ($\pm 0,6$) ve yaşayan sayısı ortalama 1,4 ($\pm 0,9$) olarak tespit edilmiştir. Bu annelerin gebelik gün ortalaması 271,5 ($\pm 5,6$) olarak görülmüştür. Sezaryen doğum yapan annelere ait özelliklerin detaylı dağılımları Tablo 5. 'de yer almaktadır.

Tablo 5. Araştırmaya Katılan Sezaryen Doğum Yapan Annelerin Gebelik ile İlgili Bilgi Dağılımları

	<i>Ortalama</i>	<i>\pmStandart sapma</i>
<i>Yaş</i>	29,6	4,3
<i>Gravida</i>	2,8	1,4
<i>Parite</i>	1,5	1,1
<i>Abortus</i>	0,3	0,6
<i>Yaşayan</i>	1,4	0,9
<i>Gebelik Toplam Günü</i>	271,5	5,6

4.4. Araştırmaya Katılan ve Normal Doğum Yapan Annelerin Yaş ve Gebelik ile İlgili Bilgi Dağılımları

Araştırmaya katılan ve normal doğum yapan 30 annenin yaş ortalaması 28,3 ($\pm 6,7$) değerindedir. Gravida sayısı ortalama 2,3 ($\pm 1,5$); parite ortalaması 0,8 ($\pm 0,8$); abortus doğum sayısı ortalama 0,5 ($\pm 1,0$) ve yaşıyan sayısı ortalama 0,8 ($\pm 0,7$) olarak tespit edilmiştir. Bu annelerin gebelik gün ortalaması 276,6 ($\pm 7,2$) olarak görülmüştür. Normal doğum yapan annelere ait özelliklerin detaylı dağılımları Tablo 6. 'de yer almaktadır.

Tablo 6. Araştırmaya Katılan Normal Doğum Yapan Annelerin Gebelik ile İlgili Bilgi Dağılımları

	<i>Ortalama</i>	<i>\pmStandart sapma</i>
<i>Yaş</i>	28,3	6,7
<i>Gravida</i>	2,3	1,5
<i>Parite</i>	0,8	0,8
<i>Abortus</i>	0,5	1,0
<i>Yaşıyan</i>	0,8	0,7
<i>Gebelik Toplam Günü</i>	276,6	7,2

4.5. Sezaryen Doğum Yapan Annelerin Kan Parametreleri Bilgi Dağılımları

Araştırmaya katılan ve sezaryen doğum yapan annelerin hemoglobin düzeyi ortalama 9,9 g/dL ($\pm 1,1$) bulunmuştur. Platelet değerleri ortalama 205.700,0 /mm³ ($\pm 58.096,0$) olarak tespit edilmiştir (Tablo 7.).

Tablo 7. Sezaryen Doğum Yapan Annelerin Kan Parametreleri Bilgi Dağılımları

	<i>Ortalama</i>	<i>\pmStandart sapma</i>
<i>Hemoglobin değeri</i>	9,9	1,1
<i>Platelet</i>	205.700,0	58.096,0

4.6. Normal Doğum Yapan Annelerin Kan Parametreleri Bilgi Dağılımları

Araştırmaya katılan ve normal doğum yapan annelerin hemoglobin düzeyi ortalama 11,2 g/dL ($\pm 1,3$) bulunmuştur. Platelet değerleri ise ortalama 209.535,0 /mm³ ($\pm 13.524,0$) olarak tespit edilmiştir (Tablo 8.)

Tablo 8. Normal Doğum Yapan Annelerin Klinik Bilgi Dağılımları

<i>Ortalama</i>	<i>\pmStandart</i>
-----------------	---------------------------------

	<i>sapma</i>	
<i>Hemoglobin</i>	11,2	1,3
<i>değeri</i>	209.534,0	74.076,0
<i>Platelet</i>		

4.7. Sezaryen Doğum Yapan Annelerin Bebeklerinin Klinik Bilgi Dağılımları

Araştırmaya katılan ve sezaryen doğum yapan annelerinin bebeklerinin 19'u erkek (%63,3), 11 'i ise kızdır (%36,7). Doğum kiloları ortalama 3448,2 gramdır ($\pm 405,3$ gram). Umbilikal kordon kanından değerlendirilen klinik parametreler olarak IL-1 beta değerleri ortalama 32,9 ($\pm 66,8$) ve TNF-alfa değerleri ortalama 16,2 ($\pm 10,9$) değerinde tespit edilmiştir (Tablo 9.).

Tablo 9. Sezaryen Doğumla Doğan Bebeklerin-Umbilikal Kordtaki Klinik Bilgi Dağılımları

	<i>Ortalama \pmStandart sapma</i>	
<i>Doğum kilosu</i>	3448,2	405,3
<i>IL-1 beta</i>	32,9	66,8
<i>TNF-alfa</i>	16,2	10,9
	N	%

<i>Cinsiyet</i>		
<i>Erkek</i>	19,0	63,3
<i>Kız</i>	11,0	36,7

4.8. Normal Doğum Yapan Annelerin Bebeklerinin Klinik Bilgi Dağılımları

Araştırmaya katılan ve normal doğum yapan annelerinin bebeklerinin 18 'i erkek (%60), 12 'si ise kızdır (%40). Doğum kiloları ortalama 3354,2 gramdır ($\pm 480,8$ gram). Umbilikal kordon kanından değerlendirilen klinik parametreler olarak IL-1 beta değerleri ortalama 37,3 ($\pm 68,3$) ve TNF-alfa değerleri ortalama 119,2 ($\pm 263,5$) değerinde tespit edilmiştir (Tablo 10.).

Tablo 10. Normal Doğumla Doğan Bebeklerin- Umbilikal kanlarındaki Klinik Bilgi Dağılımları

	<i>Ortalama</i>	<i>\pmStandart sapma</i>
<i>Doğum kilosu</i>	3354,2	480,8
<i>Hemoglobin değeri</i>	11,2	1,3
<i>Platelet</i>	209.534,0	74.076,0
<i>IL-1 beta</i>	37,3	68,3
<i>TNF-alfa</i>	119,2	263,5

	N	%
<i>Cinsiyet</i>		
<i>Erkek</i>	18,0	60,0
<i>Kız</i>	12,0	40,0

4.9. Sezaryen ve Normal Doğum Yapan Annelerin Yaş Ortalamalarının İstatistiksel Karşılaştırılması

Bağımsız değişkenler t testine göre sezaryen ve normal doğum yapan annelerin yaş ortalamaları karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,362$). İstatistiksel analiz verilerin Tablo 11. 'de yer almaktadır.

Tablo 11. Sezaryen ve Normal Doğum Yapan Annelerin Yaş Ortalamalarının İstatistiksel Karşılaştırılması

<i>Doğum şekli</i>	<i>Ortalama ±Standart sapma</i>		<i>p</i>
<i>Sezaryen</i>	29,6	4,3	0,362
<i>Normal</i>	28,3	6,7	

4.10. Sezaryen ve Normal Doğum Yapan Annelerin Gebelik ile İlgili Bilgilerinin İstatistiksel Karşılaştırılması

Bağımsız değişkenler t testine göre sezaryen ve normal doğum yapan annelerin gebelik ve doğum ile ilgili bilgileri karşılaştırıldığında iki grup arasında gebelik gün sayısı ($p=0,003$), parite ($p=0,009$) ve yaşayan doğum sayısı ($p=0,006$) istatistiksel anlamlı fark göstermiştir. Buna göre normal doğum yapan annelerin toplam gebelik gün sayısı ortalaması, sezaryen doğum yapan annelerin toplam gebelik gün sayısına göre daha yüksektir. Buna ek olarak normal doğum yapan annelerde yaşayan doğum sayısı ortalaması da daha yüksek bulunmuştur. Parite sayısı ortalaması ise sezaryen doğum yapan annelerde daha fazla görülmektedir. İki grup arasında gravida ($p=0,147$) ve abortus ($p=0,547$) ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. İstatistiksel analiz verilerin Tablo 11. 'de yer almaktadır.

Tablo 12. Sezaryen ve Normal Doğum Yapan Annelerin Gebelik ile İlgili Bilgilerinin İstatistiksel Karşılaştırılması

	<i>Sezaryen</i>		<i>Normal</i>		p
	Ortalama	±S.D.	Ortalama	±S.D.	
<i>Gebelik toplam gün</i>	271,5	5,6	276,6	7,2	0,003*
<i>Gravida</i>	2,8	1,4	0,8	0,8	0,147
<i>Parite</i>	1,47	1,1	0,5	1,0	0,009*

<i>Abortus</i>	0,33	0,6	0,8	0,7	0,547
<i>Yaşayan</i>	1,4	0,9	2,3	1,5	0,006*

***p<0,05**: İstatistiksel anlamlı ilişki

4.11. Sezaryen ve Normal Doğum Yapan Annelerin Kan Parametreleri İlgili Bilgilerinin İstatistiksel Karşılaştırılması

Bağımsız değişkenler t testine göre sezaryen ve normal doğum yapan annelerin kanında hemoglobin ve platelet düzeylerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması sonucunda iki grup arasında hemoglobin düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark görülürken ($p=0,001$); platelet düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark görülmemiştir ($p=0,824$). Bu analize göre Tablo 4.11 ‘de görüldüğü üzere normal doğum yapan annelerde hemoglobin düzeyleri daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 13. Sezaryen doğum ve normal doğum yapan annelerin ortalama hemoglobin ve platelet değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması

	<i>Sezaryen</i>		<i>Normal</i>		p
	Ortalama	±S.D.	Ortalama±S.D.		
<i>Hemoglobin</i>	9,9	1,1	11,2	1,26	0,001*
<i>Platelet</i>	205.700,0	58.096,0	209.534,074.075,0		0,824

***p<0,05**: İstatistiksel anlamlı ilişki

4.12. Sezaryen ve Normal Doğum ile Doğan Bebeklerinin Doğum Kilolarının İstatistiksel Karşılaştırılması

Bağımsız değişkenler t testine göre sezaryen ve normal doğum yapan annelerin bebeklerinin doğum kilolarının karşılaştırılması sonucunda iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark görülmemiştir (p=0,416) (Tablo 14).

Tablo 14. Sezaryen ve Normal Doğum Yapan Annelerin Bebeklerinin Doğum Kilolarının İstatistiksel Karşılaştırılması

<i>Doğum şekli</i>	<i>Ortalama ±S.D.</i>		<i>p</i>
<i>Sezaryen</i>	3448,2	405,3	0,416
<i>Normal</i>	3354,2	480,8	

4.13. Sezaryen ve Normal Doğum ile Doğan Bebeklerinin IL-1 Beta ve TNF-Alfa Düzeylerinin İstatistiksel Karşılaştırılması

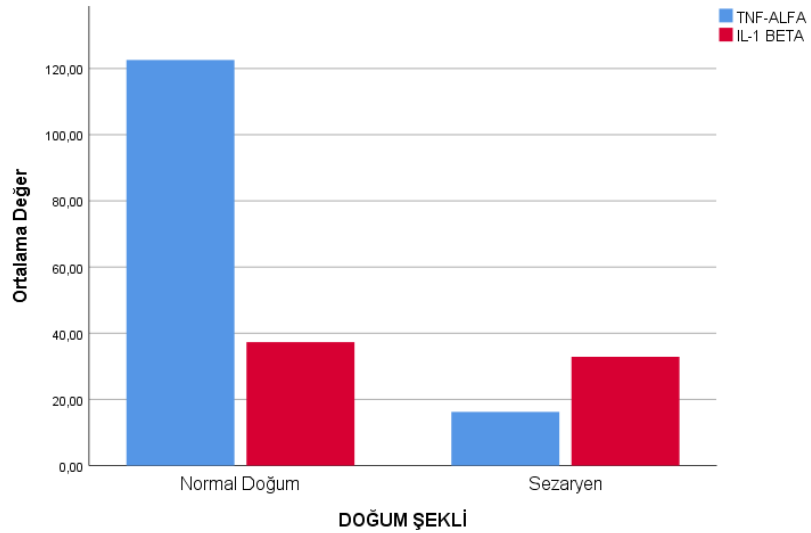
Bağımsız değişkenler t testine göre sezaryen ve normal doğum yapan annelerin bebeklerinin umbilikal kordon kanında IL-1 Beta ve TNF-Alfa düzeylerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması sonucunda iki grup arasında TNF-alfa düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark görülürken (p=0,037); IL-1 Beta düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark görülmemiştir (p=0,802) (Tablo 15).

Tablo 15. Sezaryen doğum ve normal doğum ile doğan bebeklerin ortalama IL-1 beta ve TNF-Alfa değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması

	<i>Sezaryen</i>		<i>Normal</i>		p
	Ortalama	±S.E.	Ortalama	±S.D.	
<i>TNF-Alfa</i>	16,2	10,9	119,2	263,5	0,037*
<i>IL-1 Beta</i>	32,9	66,8	37,3	68,3	0,802

***p<0,05:** İstatistiksel anlamlı ilişki

Sezaryen doğum ve normal doğum ile doğan bebeklerin ortalama IL-1 beta ve TNF-Alfa değerlerinin karşılaştırıldığı grafik Şekil 4. 'de yer aldığı gibidir. Bu grafikte görüldüğü üzere normal doğumla doğan bebeklerde sezaryen doğan bebeklere göre TNF-alfa düzeyi belirgin olarak yüksektir.



Şekil 4. Sezaryen doğum ve normal doğum ile doğan bebeklerin ortalama IL-1 beta ve TNF-Alfa değerlerinin karşılaştırılması



V. TARTIŞMA

Yapılan çalışmalarda doğum şeklinin yenidoğanın ileriki hayatında immun fonksiyonlarında değişiklik yapabilecek olan merkezi sinir sistemini etkilediği gösterilmiştir. İnterlökin-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler başta olmak üzere, preterm ve term doğumlar sırasında sitokinlerin oldukça önemli rolü bulunmaktadır.

Bu sitokinler prostaglandin biyosentezini ve dolayısıyla miyometrium kontraktilesini uyarmaktadır. Böylece serviksin olgunlaşma sürecinde de etkileri bulunmaktadır. Diğer yandan, sitokinler adezyon moleküllerinin ekspresyonu ve fagositoz gibi birçok biyolojik fonksiyonları düzenleyerek fetüsün ya da yenidoğanın immün yapısını değiştirebilmektedir.

37. gebelik haftası ve üzerindeki sağlıklı gebeliklerde vajinal ve sezaryen doğumda bebek umbilikal kord kanında IL-1 beta ve TNF-alfa düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlanan bu araştırmada 30 vajinal doğum ile 30 sezaryen doğum ile doğan yenidoğan karşılaştırılmıştır. Buna göre iki grup arasında IL-1 beta düzeyleri arasında fark tespit edilmezken, vajinal doğum ile doğanlarda TNF-alfa düzeyleri belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu durum spontan vajinal doğumla ilgili inflamatuvar süreçlerin sadece lokal etkiye neden olmadığı ve serum seviyelerinde değişikliğe de neden olduğunu göstermektedir. Normalde steril intrauterin ortamdan çoklu antijenik uyaranlara maruziyet ile karakterize olan ekstrauterin ortama kritik geçiş döneminde neonatal savunma büyük önem taşımaktadır. Bununla beraber, yenidoğanın intestinal mikroflorasının oluşması için doğum şekli çok önemlidir. İntestinal mikrofloranın spesifik suşlarının anti-inflamatuvar sitokinlerin üretimini uyardığı gösterilmiştir. İntestinal mikrofloranın eksikliği halinde B hücresi IgE üretimini destekleyen sürekli bir tip 2 yardımcı T hücre yanıtına yol açmaktadır. Bu nedenle maternal ve fetal dokularda bulunan sitokinler perinatal dönemde öncü bir rol oynarlar (Ng, 2000; Herlenius ve Lagercrantz, 2004). Bu bilgilere dayanarak, bu çalışma anne ve yenidoğanda sitokin konsantrasyonlarının doğum şekline göre farklılık gösterebileceği hipotezine dayanmaktadır.

TNF-alfa, öncelikle makrofajlar, natural killer hücreler ve lenfositler tarafından salgılanan çok işlevli bir sitokindir. Doğum eyleminin yenidoğanlar üzerinde önemli immüno-regüle edici etkileri olabileceği ve bu nedenle bulgularımızı kısmen açıklayabilmesine rağmen, sezaryen ile doğanlarda gözlenen düşük düzeydeki yenidoğan sitokin profili doğumdaki maternal vajinal flora ile azalmış temasından kaynaklanması ile açıklanabilmektedir. Elde edilen bulgular, normal vajinal doğumun, bebeğin ve annenin immün sistemini harekete geçiren bir inflamasyon şekli olarak kabul edildiği hipotezini güçlendirmektedir. Literatürde bu konuda yapılan diğer araştırmalar değerlendirdiğinde bulguların çalışmamız ile uyum gösterdiği dikkat çekmektedir.

Malamitsi-Pucher ve diğerlerinin çalışmasında (2005), term dönemde 52 normal doğum ve 26 sezaryen doğum yapan kadınların yenidoğan bebeklerinin

doğum sırasında alınan umbilikal kord kanlarında IL-2, sIL-2R, IL-6, sIL-6R, TNF-alfa, sTNF RI ve sTNF RII düzeyleri değerlendirilmiştir. Buna göre vajinal doğum ile doğan bebeklerde TNF-alfa değerinin ($6,2\pm 2,3$ pg/ml), sezaryen doğum ile doğan bebeklere göre ($4,5\pm 1,0$ pg/ml) daha yüksek düzeyde olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgu çalışmamız ile uyum göstermektedir. Ancak vajinal doğumdaki TNF-alfa düzeyinin çalışma bulgumuz sayısal değer ile belirgin fark göstermesi dikkat çekmektedir. Bu durum kit ve yöntem farklılığından kaynaklanmaktadır.

Çok merkezli ve prospektif yapılan bir başka araştırmada 234 term yenidoğanın kord kanında vajinal ve sezaryen doğuma göre IL-6, IL-8, IL-1 beta ve TNF-alfa düzeyleri karşılaştırılmıştır. Buna göre sitokin düzeyleri ile doğum şekli arasında istatistiksel anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (Jokic ve ark, 2000). Çalışmada elde edilen IL-1 beta düzeylerinde fark görülmemesi bulgusu, çalışmamız ile uyum göstermektedir.

Duncombe ve diğerlerinin çalışmasında (2010), vajinal doğumla doğan 31 sezaryen ile doğan, 24 term yenidoğanda kord kanlarında IL-6 ve TNF-alfa değerleri karşılaştırılmıştır. Buna göre her iki grup arasında TNF-alfa düzeyleri arasında belirgin bir fark tespit edilmezken düşük düzeyde saptanmış olması dikkat çekmektedir. Çalışma bu yönü ile bulgularımız ile uyum göstermemektedir. Ancak IL 6 düzeyleri erken doğum riski olan grupta 4 kat ve histopatolojik olarak koriyoamniyonit olan grupta 6 kat artmıştır. Hasta gruplarında koriyoamniyonit için plesantal örneğin alınmış olması ve erken doğum riski olan hasta profilinin olması çalışmamızdan ayrılan yön olduğundan TNF alfa düzeylerindeki fark bu durumdan kaynaklanıyor olabilir.

Awadallah ve diğerlerinin çalışmasında (2006), 40 vajinal doğum ile doğan term yenidoğan ve 40 sezaryen ile doğan term yenidoğanın kord kanlarında IL-6 ve TNF-alfa düzeyleri karşılaştırılmıştır. Buna göre fetal distres görülen ve vajinal doğum ile doğan yenidoğanlarda TNF-alfa değerinin ($85,9\pm 30,9$) sezaryen ile doğan yenidoğanlara göre belirgin düzeyde yüksek görüldüğü saptanmıştır ($p=0,001$). Bu bulgu, çalışmamız ile uyum göstermektedir.

Yapılan bir başka çalışmada vajinal ve sezaryen ile doğan 125 yenidoğanın kord kanlarında leptin, IL-6 ve TNF-alfa düzeyleri karşılaştırılmıştır. Buna göre iki grup arasında TNF-alfa düzeyleri arasında belirgin bir fark tespit edilmemiştir (Trevino-Garza ve ark, 2016). Bu bulguya çalışmamız ile uyum göstermemektedir. Bu çalışmada sitokin düzeylerinin Multipl immunoassay yöntemiyle analiz edilmiş olması bizim çalışmamızda ELİSA yönteminin kullanılmış olması sitokin analizindeki farkı göstermekte olup, sonuçlardaki farkında sebebi olabilmektedir.

Çalışma planımız ile benzer bir araştırmada, 20 vajinal doğum ile doğan yeni doğanda 55 sezaryen doğum ile doğan term yenidoğanların(26 sezaryen elektif ,29 fetal distres nedeni sezaryen)umbilikal kord kanlarında IL-1 beta düzeyleri karşılaştırıldığında ise elektif sezaryen doğum ile doğan yenidoğanlarda vajinal doğum ile doğanlara göre belirgin düzeyde daha yüksek IL-1 beta tespit edilmiştir (Gedikbaşı ve ark, 2014). Bu araştırma, gruplar arasında bu sitokin düzeyinde fark görülmeyen çalışma bulgumuz ile uyum göstermemiştir.Çalışma incelendiğinde sezaryen olan grubun elektif ve acil sezaryen şeklinde gruplandırıldığı ve acil sezaryen nedeninin sadece fetal distres olduğu görülmektedir. IL1beta düzeyindeki anlamlı farklılık sadece acil sezaryen olan grupta saptanmıştır.

IL-1 beta düzeylerinin spontan vajinal doğum (n:44) ve sezaryen (n:44) ile doğan yenidoğanlar arasındaki umbilikal kord kanlarında değerlendirildiği başka bir çalışmada, çalışma bulgumuz ile uyumlu olarak fark saptanmamıştır (p=0,46) (Aslan-Patlakoğlu ve ark, 2014). Çalışmamız ile karşılaştırıldığında kullanılan ELİSA kitiyle çalışmamız ELİSA kitinin farklı olduğu saptanmış olup sitokin analizindeki farkı açıklayabilir.

Literatürdeki tartışmalı veriler, söz konusu çalışmaların tasarım ve örneklem büyüklüğüne bağlanabilir. Ek olarak, sitokin analizlerinin saptanabilir kapasitesindeki metodolojik farklılıklar, tartışmalı çalışma sonuçlarına potansiyel olarak katkıda bulunabilir. Bu çalışmanın nispeten büyük örnek büyüklüğü ve prospektif tasarımı avantaj sağlayabilir. Ayrıca, sonuçlarımızın diğerlerinden farklı olması da yalnızca, doğum anında enfeksiyon, inflamasyon ve hatta membranın erken rüptürü gibi bulguları olmayan bireylerin dahil edilmesi olabilir.

Çalışma sonucunda elde edilen bir diğer bulgu, vajinal doğum yapan annelerin gebelik gün sayısının ($276,6 \pm 7,15$), sezaryen ile doğum yapan annelerden ($271,5 \pm 5,63$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek görülmesidir ($p=0,003$). Ortalama gebelik gün sayısı normal koşullarda 280 gün (ya da 40 hafta) olarak bilinmektedir (<https://www.betterhealth.vic.gov.au/health/healthyliving/baby-due-date?viewAsPdf=true>, Erişim tarihi: 30 Ekim 2018). Sağlıklı bireylerde normal uyaranlar ile bu sürenin sonunda doğum görülürken çeşitli faktörlere bağlı olarak planlı sezaryenlerde bu sürenin kısalmış olarak görülmesi beklenen bir sonuçtur. Çalışma bulgumuz bu görüşü desteklemektedir.

Yapılan değerlendirmelerde gravida sayıları her iki grup arasında anlamlı bir fark göstermezken parite sayısının sezaryen doğum yapan annelerde ($1,47 \pm 1,07$), vajinal doğum yapan annelere göre ($0,47 \pm 1,04$) daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p=0,009$). Handa ve diğerlerinin çalışmasında (2004), 1299 kadın değerlendirildiğinde sezaryen doğum yapanlarda parite göz önüne alındığında, vajinal doğum yapanlara göre daha düşük inkontinans stresi yaşadıkları gösterilmiştir. Bu durum çalışma bulgumuzda yer alan sezaryen doğumdaki daha yüksek parite sayısı için açıklayıcı olabilmektedir. Araştırmamız ile benzer değerlendirmenin yapıldığı bir çalışmada, 35 normal vajinal doğum yapan ve 65 sezaryen doğum yapan annenin parite sayıları karşılaştırıldığında ise, normal vajinal doğum yapan kadınlarda paritenin anlamlı olarak daha yüksek bulunduğu görülmektedir. Bu bulgu, çalışmamız ile uyum göstermemektedir. Buna göre çalışma sonuçları karşılaştırılırken annelerin sosyo-ekonomik düzeyleri gibi diğer faktörlerinin de göz önünde bulundurulması gerektiği önerilmektedir.

Çalışmanın güçlü yönleri ele alındığında Türk popülasyonunun dahil edildiği ve TNF-alfa değerlerinin vajinal ve sezaryen doğum ile doğan yenidoğanlarda değerlendirildiği ilk özgün çalışma olduğu dikkat çekmektedir. IL-1 beta değerlerinin karşılaştırıldığı ulusal çalışma olarak ise Gedikbaşı ve diğerlerinin araştırması yer almaktadır (Gedikbaşı ve ark, 2014). Bununla beraber her iki gruptaki annelerin yaş dağılımlarının benzerliği ve sayı olarak eşit dağılım ile eldesi diğer güçlü bir yön olarak ortaya çıkmaktadır. Çalışmanın prospektif çalışma olması da güçlü yönlerindedir.

İstatistiksel karşılaştırmalarda olgu serilerinin eşit dağılımı, elde edilen verinin doğruluğunu destekleyici bir unsurdur. TNF-alfa düzeyinin vajinal ile doğan yenidoğanlarda daha yüksek tespit edilmesi normal vajinal doğumun, bebeğin ve annenin immün sistemini harekete geçiren bir inflamasyon şekli olduğu görüşünü destekleyerek literatüre önemli bir katkı sağlamaktadır.

Araştırmanın zayıf yönleri değerlendirildiğinde ise, plasentanın histopatolojik incelemesinin olmaması, bu çalışmanın sınırlamalarından biri olup, inflamasyon veya enfeksiyon ya da plasentaların vasküler değişiklikleri, kordon venöz kanındaki farklı interlökin paternleri ile ilişkilidir. Bununla beraber özellikle parite bulguları analiz edilirken annelerin yaş, sosyo-ekonomik düzeyi, yaşadığı yer, ek hastalık durumu, mesleki olarak aktif olup olmaması, erken membran rüptürü olup olmadığı, indüksiyon alıp almadığı gibi diğer faktörlerinin değerlendirmeye katılması ve analiz edilerek daha geniş olgu serilerinde çalışılması önerilmektedir.

VI- SONUÇ ve ÖNERİLER

37. gebelik haftası ve üzerindeki sağlıklı gebeliklerde vajinal ve sezaryen doğumda bebek umbilikal kord kanında IL-1 beta ve TNF-alfa düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlanan bu çalışmada 30 vajinal doğum ile 30 sezaryen doğum ile doğan yenidoğan karşılaştırılmıştır. Buna göre iki grup arasında IL-1 beta düzeyleri arasında fark tespit edilmezken, vajinal doğum ile doğanlarda TNF-alfa düzeyleri belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu durum normal vajinal doğumun, bebeğin ve annenin immün sistemini harekete geçiren bir inflamasyon şekli olduğu görüşünü destekleyerek literatüre önemli bir katkı sağlamaktadır. Ayrıca parite sayısının sezaryen doğum yapan annelerde daha yüksek görülmesi ve yaşayan doğumların vajinal doğum sonucunda daha yüksek tespit edilmesi diğer dikkat çeken bulgulardır. Tüm bulguların literatür ile büyük ölçüde uyumlu görülmesi çalışmanın

güçlü yönünü ortaya koymaktadır. İlerleyen çalışmalarda annelerin sosyo-ekonomik düzeyi, yaşadığı yer, ek hastalık durumu, mesleki olarak aktif olup olmaması,erken membran rüptürü olup olmadığı,indüksiyon alıp almadığı gibi diğer faktörlerinin değerlendirmeye katılması ,plesantanın histopatolojik incelenmesinin yapılması ve analiz edilerek daha geniş olgu serilerinde çalışılması önerilmektedir.



VII- KAYNAKLAR:

Abbas, A.K., Lichtman, A.H., Pillai, S., Cellular and molecular immunology. Elsevier Health Sciences.2014

Ahmed ES, Mirghani OA, Gerais A, Adam I. Ceftriaxon ever susampicillin/cloxacillin as antibiotic prophylaxis in elective caesarean section.. East Mediterr Health J. 2004; 10:277-88.

Althabe F, Sosa C, Belizan JM, Gibbons L, Jacquerioz F, Bergel E. Cesarean section rates and maternal and neonatal mortality in low-, medium-, and high-income countries: an ecological study. Birth 2006;33: 270-7.

Armenakas, N. A., Pareek, G., Fracchia, J.A. Iatrogenic Bladder Perforations: Longterm Followup Of 65 Patients. *Journal of The American College of Surgeons*, 2004; 198(1): 78-82.

Arnett HA, Mason J, Marino M, Suzuki K, Matsushima GK, Ting JP. TNF alpha promotes proliferation of oligodendrocyte progenitors and remyelination. *Nat Neurosci* 2001;4(11):1116-1122.

Aslan-Patlakoğlu E, Altinkaya SÖ, Uğur M, Taşın C, Kadıoğlu N. Levels of IL-6 and IL-1β in Umbilical Cord Blood in Relation to Mode of Birth. *Gynecol Obstet Reprod Med* 2014;20:5-9

Awadallah MG, Shalaby MM, Haseeb M. Study of Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor-α Cord Blood Levels in Non-Infected Neonates with fetal Distress Delivered Vaginally and by Caesarean Section. *Egyptian Journal of Medical Microbiology*. 2006; 15(1): 113-119.

Azzavi FA. Doğum ve Doğum Teknikleri Atlası. Çeviren: Yiğit F, Ekşi Z, Arsalan H. Bedray Yayın, İstanbul, 2007.

Baggiolini M, Loetscher P, Moser B. Interleukin-8 and the chemokine family. *Int J Immunopharmacol* 1995;17:103-8.

Bagratee, J. S., Moodley, J., Kleinschmidt, I., Zawilski, W. Prophylactic Antibiotics At Elective Cesarean Section Did Not Reduce Infectious Morbidity. *Evidence-Based Obstetrisc and Gynaecology*, 2001; 3(4):184-185.

Baund V, Karin M. Signal transduction by tumor necrosis factor and its relatives. *Trends Cell Biol* 2001;11(9):372-377.

Beksaç MS, Demir N, Koç A, Yüksel A, *Obstetrik Maternal-Fetal Tıp & Perinatoloji*, MN Medikal & Nobel Yayıncılık, 2001.

Berlain C., Fairley HD. (2005) Sezaryen, İn: *Obstetrik ve Jinekoloji*. Nobel Kitabevi, s.208-209

Better Health Channel. Baby due to date. Copyright © 1999/2018 State of Victoria. <https://www.betterhealth.vic.gov.au/health/healthyliving/baby-due-date?viewAsPdf=true> Erişim Tarihi: 30 Ekim 2018

Bezirtzoglou E. The intestinal microflora during the first weeks of life. *Anaerobe* 1997;3:173-7.

Bili H, Fleva A, Pados G, et al. Regulatory T-cell differentiation between maternal and cord blood samples in pregnancies with spontaneous vaginal delivery and with elective cesarean section. *Am J Reprod Immunol* 2011; 65:173-9.

Black RA. Tumor necrosis factor-alpha converting enzyme. *Int J Biochem Cell Biol.* 2002;34(1):1-5.

Buhimschi, C. S., Buhimschi, I. A. Advantages Of Vaginal Delivery. *Clinical Obstetrics and Gynecology.* 2006; 49(1): 167-183.

Buhimschi, C. S., Buhimschi, I. A. (2006). Advantages Of Vaginal Delivery. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 49(1): 167-183.

Bushehr IH, Bushehr IG, Committee SR, Committee SR. Assessing the Factors Influencing Delivery Method Selection in Pregnant Women Referred to Public Hospitals in Shirazr. *Advances in Nursing & Midwifery.*2014; 23(81):13-18.

Callister, L.C. (1997). The Role Of The Nurse In Childbirth Perceptions Of The Childbearing Woman. *Birth*, 24(1):27-34.

Chaouat G, Zourbas S, Ostojic S, Lappree-Delage G, Dubanchet S, Ledee N and Martal J: A brief review in recent data at the materno-foetal interface which might challenge the classical Th1/Th2 dichotomy. *J Reprod Immunol* 2002;53: 241-256.

Christiaens I, Zaragoza DB, Guilbert L, Robertson SA, Mitchell BF, Olson DM. Inflammator yprocesses in preterm and term parturition. *J Reprod Immunol* 2008; 79 (1):50-7.

Cho CE, Norman M. Cesarean section and development of the immune system in the offspring. *Am J ObstetGynecol.* 2012;208(4):249-54.

Chung KF. Cytokines. In *Asthma and COPD (Second Edition)*, Eds:Barnes PJ, FRCP, Drazen JM, Rennard SI,, MD, Thomson NC. 2009, sf.313-325.

Cohen, J., The immunopathogenesis of sepsis. *Nature*, 2002. 420(6917): 885-891

Cox, G., IL-10 enhances resolution of pulmonary inflammation in vivo by promoting apoptosis of neutrophils. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 1996; 271(4): L566-L571.

Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. *Williams Doğum Bilgisi*. Çeviri: Akman AC, 21. Baskı, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2005.

Çiçek N, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*, Güneş Kitabevi, Ankara, 2006.

Daniel JA, Carroll JA, Keisler DH, Kojima CJ. Evaluation of immune system function in neonatal pigs born vaginally or by cesarean section. *Domest Anim Endocrinol* 2008;35:81-7.

Das UN. Critical advances in septicemia and septic shock. *Crit Care* 2000;4(5):290-296.

Davies, M. ve Hagen, P.O. Systemic inflammatory response syndrome. *British Journal of Surgery*, 1997;84(7): 920-935.

Dinarello CA. Historical Review of Cytokines. *Eur J Immunol.* 2007; 37(Suppl 1): S34–S45.

Dinarello CA. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:519–50.

Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:11971-5.

Dönmez S, Sevil Ü. Rutin epizyotomi uygulamasının gerekliliği. *M.Ü. Hemşirelik Bilim ve Sanat Dergisi*. 2(3): s. 105-12, 2009.

Duncombe G, Veldhuizen RA, Gratton RJ, Han VK, Richardson BS. IL-6 and TNFalpha across the umbilical circulation in term pregnancies: relationship with labour events. *Early Hum Dev* 2010;86(2):113-7.

El-Khodor B, Boksa P. Cesarean section birth produces long term changes in dopamine D1 receptors and in stress-induced regulation of D3 and D4 receptors in the rat brain. *Neuropsychopharmacology* 2001;25: 423-39.

Fries J. Growth Factors and Cytokines: Classification and Nomenclature. *BioFiles* 2009; 4(5): 4.

Gardlund B, Sjölin J, Nilsson A, Roll M, Wickerts CJ, Wretling B. Plasma levels of cytokines in primary septic shock in humans: correlation with disease severity. *J Infect Dis* 1995;172(1):296-301.

Gearing AJ, Beckett P, Christodoulou M, Churchill M, Clements J, Davidson AH et al. Processing of tumour necrosis factor-alpha precursor by metalloproteinases. *Nature* 1994;370(6490):555-557.

Gedikbaşı A, Salihoğlu Ö, Çankaya A, Arica V, Akkuş CH, Hatipoğlu S, Yaşar L. The evaluation of cord blood interleukin-1 β levels in normal and caesarean deliveries. *Human & Experimental Toxicology*. 2014; 33(12): 1193-1198.

Gitau R, Menson E, Pickles V, Fisk NM, Glover V, MacLachlan N. Umbilical cortisol levels as an indicator of the fetal stress response to assisted vaginal delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;98: 14-7.

Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Berry SM. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179(1):194-202.

Grell M, Douni E, Wajant H, Lohden M, Clauss M, Maxeiner B et al. The transmembrane form of tumor necrosis factor is the prime activating ligand of the 80 kDa tumor necrosis factor receptor. *Cell* 1995;83(5):793-802.

Gronlund MM, Nuutila J, Pelto L, et al. Mode of delivery directs the phagocyte functions of infants for the first 6 months of life. *Clin Exp Immunol* 1999;116:521-6.

Gronlund MM, Lehtonen OP, Eerola E, Kero P. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28: 19-25.

Guarner F, Malagelada J-R. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003;360:512-9.

Gupta S. Cytokines: molecular and biological characteristics. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1988;76:189-201.

Gözükara F. (2006). Primir avidaların Doğum Şekline Yönelik Tercihleri ve Etkileyen Faktörler. H.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara, (Danışman: Prof. Dr. K Eroğlu).

Gundersen TD, Krebs L, Loekkegaard ECL, Rasmussen SC, Glavind J, Clausen TD. Postpartum urinary tract infection by mode of delivery: a Danish nationwide cohort study. *BMJ Open.* 2018;14;8(3):e018479.

Güner İ, Özmen D, Bayındır O. Sitokinler. *T Klin J Med* 1997; 17.

Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması, 1998. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, Başbakanlık Devlet Planlama Teşkilatı Müsteşarlığı ve TÜBİTAK, Ankara, Türkiye.

Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması, 2003. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, Başbakanlık Devlet Planlama Teşkilatı Müsteşarlığı ve TÜBİTAK, Ankara, Türkiye.

Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması, 2008. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, Başbakanlık Devlet Planlama Teşkilatı Müsteşarlığı ve TÜBİTAK, Ankara, Türkiye.

Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması, 2013. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, Başbakanlık Devlet Planlama Teşkilatı Müsteşarlığı ve TÜBİTAK, Ankara, Türkiye.

Hacker NF, Gambone HM. Obstetrik ve Jinekolojinin Temelleri. Çeviri: Üstün C, Koçak İ. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2009.

Häger, R. M. E., Daltveit, A. K., Hofoss, D., Nilsen, S. T., Kolaas, T., Øian, P., Henriksen, T. (2004). Complications Of Cesarean Deliveries: Rates And Risk Factors. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 190(2); 428-434.

Hagnevik K, Faxelius G, Irestedt L, Lagercrantz H, Lundell B, Persson B. Catecholamine surge and metabolic adaptation in the newborn after vaginal delivery and cesarean section. Acta Paediatr Scand 1984;73:602-9.

Hamilton BE, Martin JA, Ventura SJ, Sutton PD, Menacker F. Births: preliminary data for 2004. Natl Vital Stat Rep. 2005; 54: 1-17.

Handa VL, Harvey L, Fox HE, Kjerulff KH. Parity and route of delivery: does cesarean delivery reduce bladder symptoms later in life? Am J Obstet Gynecol. 2004;191(2):463-9.

Hasegawa J, Sekizawa A, Ishiwata I, Ikeda T, Kinoshita K. Uterine rupture after the uterine fundal pressure maneuver. J PerinatMed., 2014; 43(6): 785-8.

Herlenius E, Lagercrantz H. Development of neurotransmitter systems during critical periods. *Exp Neurol* 2004;190(Suppl):S8-21.

Himmetoğlu Ö, Demirtürk F., (2003) Sezaryen Güncel Değerlendirme ve Kabul Edilebilir Sezaryen Oranlarının Sağlanması Yönünde Öneriler. *MN Klinik Bilimler&Doktor*; 9(4):516-523.

Hirsch E, Blanchard R and Mehta SP: Differential fetal and maternal contribution to the cytokine milieu in a murine model of infection-induced preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:429- 434.

Huurre A, Kalliomaki M, Rautava S, Rinne M, Salminen S, Isolauri E. Mode of delivery– effects on gut microbiota and humoral immunity. *Neonatology* 2008;93:236-40.

Hyde MJ, Mostyn A, Modi N, Kemp PR. The health implications of birth by cesarean section. *Biol Rev Camb Philos Soc* 2012;87:229-43.

Hyde MJ, Griffin JL, Herrera E, Byrne CD, Clarke L, Kemp PR. Delivery by cesarean section, rather than vaginal delivery, promotes hepatic steatosis in piglets. *Clin Sci (Lond)* 2010;118:47-59.

Jacobsen, A. F., Drolsum, A., Klow, N. E., Dahl, G. F., Quvigstad, E., Sandset, P. M. (2004). Deep Vein Thrombosis After Elective Cesarean Section. *Thrombosis Research*, 113(5): 283-288.

Jirtle RL, Skinner MK. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nat Rev Genet* 2007;8: 253-62.

Jokic M, Guillois B, Cauquelin B, Giroux JD, Bessis JL, Morello R, Levy G, Ballet JJ. Fetal distress increases interleukin-6 and interleukin-8 and decreases tumour necrosis factor-alpha cord blood levels in noninfected full-term neonates. *BJOG*. 2000;107(3):420-5.

Kalfa M, Aksu K. Anti-tümör nekrozis faktör- α tedavisi ve enfeksiyon. *RAED Dergisi* 2011;3(3-4):49-56.

Kobayashi KS, Flavell RA. Shielding the double-edged sword: negative regulation of the innate immune system. *J Leukoc Biol* 2004; 75: 428-33.

Kwee, A., Cohlen, B.J., Kanhai, H.H.H., Bruinse, H.W., Visser, G.H.A. (2004). Caesarean Section On Request: A Survey In The Netherlands. *European Journal of Obstetrics And Gynecology*, 113(2): 186-190.

Lagercrantz H. Stress, arousal and gene activation at birth. *News Physiol Sci* 1996; 11: 214-8.

Lagercrantz H, Slotkin TA. The “stress” of being born. *Sci Am* 1986;254:100-7.

Lee HJ, Lee YJ, Ahn EH, Kim HC, Jung SH, Chang SW, Lee JY. Risk factors for massive postpartum bleeding in pregnancies in which incomplete placenta previa are located on the posterior uterine wall. *Obstet Gynecol Sci*. 2017;60(6):520-526.

Leslie, M. S. (2004). Counseling Women About Elective Cesarean Section. *Journal of Midwifery & Women’s Health*, 49(2): 155-159.

Lopez-Castejon G, Brough D. Understanding the mechanism of IL-1 β secretion. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2011; 22(4): 189–195.

Ly NP, Ruiz-Pérez B, Onderdonk AB, Tzianabos AO, Litonjua AA, Liang C et al. Mode of delivery and cord blood cytokines: a birth cohort study. *Clin Mol Allergy*. 2006; 4:13.

MacDorman MF, Declercq E, Menacker F, Malloy MH. Infant and Neonatal Mortality for Primary Cesarean and Vaginal Births to Women with “No Indicated Risk,” United States, 1998–2001 Birth Cohorts. *BIRTH*. 2006; 33(3): 175-183.

MacCorkle, J. Position Statement: Elective Cesarean Sections Riskier Than Vaginal Birth For Babies and Mothers. 2004. Erisim (online) at <http://www.icanonline.org/resources/white-papers>.

Malamitsi-Puchner A, Protonotariou E, Boutsikou T, Makrakis E, Sarandakou A, Creatsas G. The influence of the mode of delivery on circulating cytokine concentrations in the perinatal period. *Early Hum Dev* 2005;81 (4):387-92.

Malamitsi-Puchner A, Protonotariou E, Boutsikou T, Makrakis E, Sarandakou A, Creatsas G. The influence of the mode of delivery on circulating cytokine concentrations in the perinatal period. *Early Hum Dev*. 2005; 81: 387-92.

Mckinney, E. S., Ashwill, J. W., Murray, S. S., James, S. R., Gorrie, T. M., Droske, S. C. (2000). *Maternal Child Nursing*. Philadelphia: W.B.Saunders Company. Pg: 465-472.

Martino DJ, Prescott SL. Silent mysteries: epigenetic paradigms could hold the key to conquering the epidemic of allergy and immune disease. *Allergy* 2010;65: 7-15.

Mor G, Cardenas I. The immune system in pregnancy: A unique complexity. *American Journal of Reproductive Immunology*. *Am J Reprod Immunol*. 2010 ;63(6):425-33.

Mosmann TR and Coffman RL: Th1 and Th2 cells. Different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol* 7: 145-173, 1989.

Murphy SK, Jirtle RL. Imprinting evolution and the price of silence. *Bioessays* 2003; 25: 577-88.

Neu J, Rushing J. Cesarean versus vaginal delivery: long-term infant outcomes and the hygiene hypothesis. *Clin Perinatol* 2011;38: 321-31.

Ng PC. The fetal and neonatal hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;82:F250-4

Nororiha, I.L., Niemir, Z., Stein, H., Waldher, R., (1995). Cytokines and growth factors in renal disease: *Nephrol Dial Transplant*, 10: 775-786.

Notzon FC, Cnattingius S, Bergsjö P, Cole S, Taffel S, Irgens L, Daltveit AK: Cesarean section delivery in the 1980s: International comparison by indication. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 495.

Olmos G, Llado J. Tumor Necrosis Factor Alpha: A Link between Neuroinflammation and Excitotoxicity. *Mediators of Inflammation* 2014; Article ID 861231: 12.

Osman I, Young A, Ledingham MA, Thomson AJ, Jordan F, Greer IA, Norman JE. Leukocyte density and pro-inflammatory cytokine expression in human fetal membranes, decidua, cervix and myometrium before and during labour at term. *Mol Hum Reprod* 2003;9(1):41-5.

Önder, S., Derbent, A. Sezaryen Seksiyo'da Uygun Anestezi Seçimi. *Sendrom, Aralık*: 2001; 96-104.

Pernoll, M. L. Çeviri Editörü: F. Saraçoğlu. Çagdas Obstetrik ve Jinekolojik Teshis ve Tedavi. Cilt 2. İstanbul: Baris Kitabevi, 1994, 694-709.

Pistiner M, Gold DR, Abdulkerim H, Hoffman E, Celedon JC. Birth by cesarean section, allergic rhinitis, and allergic sensitization among children with a parental history of atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:274-9.

Penna, L., Arulkumaran, S. (2003). Cesarean Section for Non-Medical Reasons. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 82(3): 399-409.

Prior E, Santhakumaran S, Gale C, Philipps LH, Modi N, Hyde MJ. Breastfeeding after cesarean delivery: a systematic review and metaanalysis of world literature. *Am J Clin Nutr* 2012;95: 1113-35.

Protonotariou E¹, Chrelias C, Kassanos D, Kapsambeli H, Trakakis E, Sarandakou A. Immune response parameters during labor and early neonatal life. *In Vivo*. 2010 Jan-Feb;24(1):117-23.

Protonotariou E, Rizos D, Malamitsi-Puchner A, Sarandakou A and Botsis D: Cytokine soluble receptors in perinatal period and early life. *Mediators Inflamm* 12(3): 185-188, 2003.

Razin A, Shemer R. DNA methylation in early development. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 1751-5.

Renz-Polster H, David MR, Buist AS, et al. Cesarean section delivery and the risk of allergic disorders in childhood. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:1466-72.

Romero R, Brody DT, Oyarzun E, Mazor M, Wu YK, Hobbins JC and Durum SK: Infection and labor. III. Interleukin-1: a signal for the onset of parturition. *Am J Obstet Gynecol* 160(5 Pt1): 1117-1123, 1989.

Rowe-Murray HJ, Fisher JR. Baby friendly hospital practices: cesarean section is a persistent barrier to early initiation of breastfeeding. *Birth* 2002;29: 124-31.

Scott JR. Sezaryen Doğum, In: Scott JR.. (eds), çeviri Edit. EREZ S., *Obstetrik ve Jinekoloji, Çevik Matbaacılık*, 1. Baskı, İstanbul, 1997, s.563-576.

Siggers RH, Thyman T, Jensen BB, et al. Elective cesarean delivery affects gut maturation and delays microbial colonization but does not increase necrotizing enterocolitis in preterm pigs. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008;294:R929-38.

Tartaglia LA, Pennica D, Goeddel DV. Ligand passing: the 75-kDa tumor necrosis factor (TNF) receptor recruits TNF for signaling by the 55-kDa TNF receptor. *J Biol Chem* 1993;268(25):18542-18548.

Tartaglia LA, Goeddel DV, Reynolds C, Figari IS, Weber RF, Fendly BM et al. Stimulation of human T-cell proliferation by specific activation of the 75-kDa tumor necrosis factor receptor. *J Immunol* 1993;151(9):4637-4641.

Thilaganathan B, Meher-Homji N, Nicolaides KH. Labor: an immunologically beneficial process for the neonate. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1271-2.

Tutdibi E, Hunecke A, Lindner U, Monz D, Gortner L. Levels of cytokines in umbilical cord blood in relation to spontaneous term labor. *J PerinatMed* 2012;40(5):527-32.

Sachs, J. S. (2004). C-Sections By Choice. *Parenting*, 18(2): 123.

Salminen S, Gibson GR, McCartney AL, Isolauri E. Influence of mode of delivery on gut microbiota composition in seven year old children. *Gut* 2004;53: 1388-9.

Sayiner FD, Özerdoğan N. Doğal doğum. *M.Ü. Hemşirelik Bilim ve Sanatı Dergisi*. (2)3: 143-8, 2009.

Schlinzig T, Johansson S, Gunnar A, Ekstrom TJ, Norman M. Epigenetic modulation at birth–altered DNA-methylation in white blood cells after cesarean section. *Acta Paediatr* 2009;98: 1096-9.

Simpson KR, Creehan PA. *PerinatalNursing*. Awhonn, WoltersKluwer, 2001.

Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;299:1259-60.

Taşkın L. Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği, XII. Baskı, Akademisyen Tıp Kitabevi, Ankara, 2014.

T.C. Sağlık Bakanlığı. Güvenli annelik katılımcı kitabı. T.C. Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü. Damla Matbaacılık, Ankara, 2009.

Thomsan A, Lotze M. *The Cytokine Handbook*. 3rd ed. London: Academic Press, 2004.

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2016. Türkiye Cumhuriyeti, Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Ankara, Türkiye.

Trevino-Garza C, Villarreal-Martinez L, Zuniga CM, Leal-Trevino M, Rodriguez-Balderrama I, et al. Leptin, IL-6 and TNF- α levels in umbilical cord

blood of healthy term newborns in relation to mode of delivery. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2016; 36(6):1-3

Uludağ S. (Ed). *Kadın Hastalıkları ve Doğum Ders Kitabı*. İstanbul,2009; s.403.

Walsh LJ, Trinchieri G, Waldorf HA, Whitaker D, Murphy GF. Human dermal mast cells contain and release tumor necrosis factor alpha, which induces endothelial leukocyte adhesion molecule 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 4220-4224.

Watanabe Y, Nakayama T, Nagakubo D, et al. Dopamine selectively induces migration and homing of naive CD8_T cells via dopamine receptor D3. *J Immunol* 2006;176:848-56.

Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, et al. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci* 2004;7: 847-54.

Welberg LA, Seckl JR. Prenatal stress, glucocorticoids and the programming of the brain. *J Neuroendocrinol* 2001;13: 113-28.

World Health Organization. Appropriate technology for birth. *Lancet* 1985;2:436-7.

World Health Organization. *Care in normal birth: a practical guide*. Safe Motherhood, 1996.

Wu JM, Hundley AF, Visco AG. Elective primary cesarean delivery: attitudes of urogynecology and maternal-fetal medicine specialists. *Obstet Gynecol*. 2005; 105: 301-6.

Vaginal birth and cesarean birth: How do the risk compare? *Childbirth Connection* 2006, 2nd Edition. <https://pqnc-documents.s3.amazonaws.com/sivbdoc/sivbeb/8ChildbirthConnectionVaginalBirthandCesareanBirthRiskComparison.pdf>, Erişim tarihi 21.05.2018.

Vestermark V, Hogdall CK, Birch M, Plenov G, Toftager-Larsen K. Influence of the mode of delivery on initiation of breast-feeding. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991;38: 33-8.

Yaşar Ö. Primipar Kadınların Doğum Tercihleri ve Bunu Etkileyen Faktörler. A.K.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Afyon, 2006 (Danışman: Yard. Doç. Dr. F Kır Şahin).

Yektaei-Karin E, Moshfegh A, Lundahl J, Berggren V, Hansson LO, Marchini G. The stress of birth enhances in vitro spontaneous and IL-8-induced neutrophil chemotaxis in the human newborn. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:643-51.

Yossepowitch, O., Baniel, J., Livne, P. (2004). Urological Injuries During Cesarean Section: Intraoperative Diagnosis And Management. *The Journal of Urology*, 172(1): 196-199.

Zlatnik F. Normal Doğum Eylemi ve Doğum. In: SCOTT JR.. (eds), çeviri Edit. EREZ S., *Obstetrik ve Jinekoloji*, Çevik Matbaacılık, 1. Baskı, İstanbul, 1997;105-128.