

**T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**UMBLİKAL KORDONUN BİYOMEKANİK ÖZELLİKLERİ VE KORDON
KALINLIĞININ PERİNATAL SONUÇLARLA İLİŞKİSİ**

Dr.Sümeyye KANBAY ÖZTÜRK

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ABD.
UZMANLIK TEZİ**

KOCAELİ-2020

**T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**UMBLİKAL KORDONUN BİYOMEKANİK ÖZELLİKLERİ VE KORDON
KALINLIĞININ PERİNATAL SONUÇLARLA İLİŞKİSİ**

Dr.Sümeyye KANBAY ÖZTÜRK

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ABD.
UZMANLIK TEZİ**

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Aydın ÇORAKCI

Etik Onay No: KÜ GOKAEK 2019/253

KOCAELİ-2020

İÇİNDEKİLER TABLOSU

TEŞEKKÜR.....	4
BEYAN.....	5
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ.....	6
ŞEKİL DİZİNİ.....	9
TABLO DİZİNİ.....	10
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	11
2. GENEL BİLGİLER.....	13
2.1. Umblikal Kordonun Anatomisi ve Embriyolojisi.....	13
2.1.1. Anatomi.....	13
2.1.2. Embriyoloji.....	13
2.2. Anormal Umblikal Kordon Gelişimi.....	18
2.2.1. Damar sayısı anomalileri.....	18
2.2.1.a. Tek umblikal arter (SUA).....	18
2.2.1.b. Umblikal kordonun diğer sayısal anomalileri.....	19
2.2.2. Destek dokusu anomalileri (Wharton jeli yokluğu).....	19
2.2.3. Embriyonik doku kalıntıları.....	21
2.2.3.a. Omfalomezenterik kanal kalıntıları.....	21
2.2.3.b. Allantoik kistler.....	21
2.2.3.c. Meckel divertikülü.....	21
2.3. Umblikal Kordon Uzunluğu ve Sarmalı.....	22
2.3.1. Umblikal kordon uzunluğu.....	22
2.3.2. Umblikal kordon sarmalı.....	22
2.4. Gebelikte Hipertansiyon.....	23
2.4.1. Gebelikte Hipertansiyon Sınıflandırılması.....	23
2.4.2. Preeklampsi.....	25
2.4.3. İnsidans ve risk faktörleri.....	28
2.4.4. Etyopatogenez.....	29
2.4.4.a. Plasentanın anormal gelişimi.....	30
2.4.4.b. İmmunolojik nedenler.....	32
2.4.4.c. Genetik ve çevresel etmenler.....	32
2.4.4.d. Endotel disfonksiyonu.....	33
2.4.4.e. İnflamasyon ve sitokinler.....	35

2.4.5. Preeklampsi ve Kordon değişiklikleri.....	36
2.4.6. Preeklampside Doppler USG önemi.....	37
2.5. Gebelik ve Diyabetes Mellitus.....	38
2.5.1. Diyabetes Mellitus Tipleri.....	41
2.5.1.a. Tip1 Diyabetes Mellitus.....	41
2.5.1.b. Tip 2 Diyabetes Mellitus.....	41
2.5.1.c. Gestasyonel Diyabetes Mellitus.....	42
2.5.2. Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri.....	43
2.5.3. Gebelikte Diyabet Tanı ve Taraması.....	44
2.5.4. Diyabetin Perinatal Komplikasyonları.....	47
2.6. Kordon ve biyomekanik özellikler.....	50
2.6.1. Umbilikal kordonun biyokimyasal yapısı ve biyomekanik özellikler ile ilişkisi.....	50
2.6.2. Umbilikal kordonun biyomekanik değerlendirilmesi.....	51
2.6.3. Çekme test yöntemleri.....	52
2.6.3.a. Tek eksenli çekme testi.....	53
2.6.3.b. Çift eksenli çekme testi.....	54
2.6.4. Biyomekanik parametreler.....	55
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	56
4. BULGULAR.....	60
5. TARTIŞMA.....	69
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	73
7. ÖZET.....	74
8. İNGİLİZCE ÖZET.....	76
9. EKLER.....	78
10. KAYNAKLAR.....	81

TEŞEKKÜR

Tecrübesi, hekimliği, hocalığı ve zekasıyla her zaman örnek aldığım; hekimliğime ve tezime sunduğu katkıları asla geri ödeyemeyeceğim, çok sevgi ve saygı duyduğum canım hocam Prof. Dr.Aydın Çorakçı'ya;

Kliniğimizin bu denli huzurla çalışmasını sağlayan; cerrahi nosyon kazandığım, bana katkılarını unutmayacağım canım hocam Prof. Dr.İzzet Yücesoy'a;

Kadın hastalıkları ve Doğum ABD.'da görev yapan 4.5 yıllık eğitimim ve hatta toplamda 11 yıllık tıp eğitimi hayatıma sonsuz katkısı bulunan hocalarıma;

“İyi ki sizler gibi meslektaşlarım var” dediğim ve beraber çalışmanın zorluklarını aşabildiğimiz güzel, özel günleri paylaştığımız ailemden çok gördüğüm her anımda yanımda olan asistan arkadaşlarıma;

Ekip çalışmasının ne kadar önemli olduğunu bir kez daha gördüğüm, zorlu nice nöbette yanımda olan, destek aldığım başta sorumlumuz Neslihan hemşire ve Doğumhane ekibine;

Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanlığı yaparken kıymetini yüzlerce kez anladığım; beni doğuran, büyüten, emek veren hakkı ödenmez bir tanecik anneme; Sevim Büyük'e;

Hekimliği ve insanlığıyla bana küçüklükten beri örnek olan, doktor olmama vesile olan, maddi manevi her anımda bana destek olan ailemizin kıymetlisi canım dayım Doç.Dr.Yalçın Büyük'e;

Hayatıma kattığı huzur, dostluk, sevgi; her zaman bana karşı olan özveri ve anlayışı için, zor zamanlarımda hep başımı omzuna dayadığım, eğitim hayatımda hep destek olan hayat arkadaşım biricik eşim; Can Öztürk'e teşekkürlerimi sunuyorum.

Bu ülkede bir kadın ve bir hekim olabildiysem ve eğitimimi tamamlayabildiysem; bunu borçlu olduğum sonsuz sevgi duyduğum Ulu Önder Gazi Mustafa Kemal ATATÜRK'e sonsuz saygı ve minnetle teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr.Sümeyye Kanbay Öztürk

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 çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynak listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr.Sümeyye KANBAY ÖZTÜRK

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

UC: Umbilikal kordon

UA: Umbilikal arter

UV: Umbilikal ven

WJ: Wharton jölesi

CRL: Crown rump length (baş-popo mesafesi)

IUGR: Intra uterin growth retardation (intra uterin gelişme kısıtlılığı)

SUA: Single umbilical artery (Tek umbilikal arter)

PI: Pulsatilité indeksi

RI: Rezistans indeksi

S/D: Sistol/ Diastol

S: Sistolik akım

D: Diastolik akım

A: Average (ortalama) Akım

DM: Diyabetes Mellitus

ADA: American Diabetes Association

ACOG: The American College of Obstetricians and Gynecologists

DKA: Diyabetik ketoasidoz

GDM: Gestasyonel Diyabetes Mellitus

IADPSG: International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups

APG: Açlık plazma glukozu

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

WHO: World Health Organization(Dünya Sağlık Örgütü)

IFG: Impaired fasting glucose (Bozulmuş açlık glukozu)

EASD: European Associationfor the Study of Diabetes

HbA1c: Glikozillenmiş Hemoglobin düzeyi

NHBPEP :National High Blood Pressure Education Program

NDDG: National Dibaetes Data Group

RDS: Respiratuar Distress Sendromu

LGA: Large for Gestational Age

SGA: Small for Gestational Age

USG: Ultrasonografi

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

r: Yarıçap
g: Gram
mmol/L: milimol/litre
mIU/mL : Milinternationalunite / mililitre
g/dl : gram/desilitre
ECM: Ekstra sellüler matrix
MMP : Matrixmetalloproteinazlar
ε : Birim yer değiştirme
σ : Gerilme
α : Elastisite modülü
mm: Milimetre
mPa: Megapascal
N: Newton
kN: KiloNewton
MTHFR: Metilen tetrahidrofolaz redüktaz
PCOS: Polikistik Over Sensromu
IVF: İn Vitro Fertilizasyon
HLA-G : Human leukocyte antigen
F5 Leiden: Faktör 5 Leiden
AGT: Anjiotensinojen
NOS3: Endotelyal nitrik oksit
F2: Protrombin
ACE: Anjiotensinojen konverting enzim
CTLA: Sitotoksik T lenfosit ile ilişkili protein
LPL: Lipoprotein lipaz
SERPINE1 :Serin peptidaz inhibitörü
PGI2: Prostaglandin I2
TX A2: Tromboksan A2
NO: Nitrit oksit
TNF-α: Tümör Nekrozis Faktör-α
PAI-1: Plazminojen aktivatör inhibitörü
NK: Naturel Killer (Doğal öldürücü hücreler)

RAS: Renin Anjiotensin Sistemini



ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1.1. Umblikal kordonun başlangıcı

Şekil 1.2. Umblikusun erken oluşumu ve gövde sapının diferansiasyonu

Şekil 1.3: Allantoik gelişimin ileri evresi ve yolk kesesinin sıkıştırılması

Şekil 1.4. Amniyonun genişlemesi ve UC'nin sınırlandırılması

Şekil 1.5. Umblikal kordon oluşumu

Şekil 1.6. Proksimal umblikal kordon içine fizyolojik intestinal herniasyon

Şekil 1.7. Normal UC'nin yatay kesiti

Şekil.2.1. Preeklampside anormal plasentasyon

Şekil.2.2. Spiral arterlerde anormal remodelling

Şekil.2.3. Preeklampside sistemik endotelial disfonksiyon

Şekil 2.4. Gestasyonel hafta arttıkça diastolik komponentin artması

Şekil 3.1. Laboratuvarımızdaki çekme testi düzeneği ve numunenin yerleştirilmiş örneği

Şekil 3.2. Tek eksenli çekme testi makinası örnek çizimi

Şekil.3.3. Lanir ve Fung çift eksenli çekme test örneği

Şekil 3.4. Gerilme - Genleme Diyagramı ve Elastisite Modülü

Şekil.4.2.Örnek bir numunenin çekme eğrisi(gerilme-genleme grafiği)

TABLO DİZİNİ

Tablo 1.1. Gebelikte Hipertansiyon sınıflandırması

Tablo.1.2. Preeklampsi Tanı Kriterleri

Tablo.1.3. Şiddetli preeklampsi kriterleri

Tablo 2.1. Gebelikte Diyabetin Sınıflaması (Priscila White Sınıflaması)

Tablo.2.2. OGTT ile GDM tanı kriterleri

Tablo.3.1. Hastaların gruplara göre demografik özellikleri

Tablo.3.2. Gruplara göre hastaların doğum şekli

Tablo.3.3. Gruplara göre geçirilmiş gebeliklerindeki doğum şekilleri

Tablo.3.3. Grupların aciliyet durumları

Tablo.3.3. Fetal parametrelerin karşılaştırılması

Tablo.3.4. Fetüslerin doğum öncesi usg’de umbilikal arter doppler PI değerleri karşılaştırması

Tablo.3.5. Umbilikal kordon yarıçaplarının karşılaştırılması

Tablo.3.6. Hesaplanan elastisite modülü karşılaştırması

Tablo.3.7. Yenidoğan Yoğun Bakım ihtiyacına göre karşılaştırma

Tablo.3.8. Diyabetik gebelerde fetal parametreler ile kordon çapı ve elastisitenin ikili karşılaştırması

Tablo.3.9. Preeklampitik gebelerin grubunda fetal parametreler ile kordon çapı ve elastisitenin ikili karşılaştırması

Tablo.3.10. Normal grupta fetal parametreler ile kordon çapı ve elastisitenin ikili karşılaştırılması

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Umblikal kordon (UC) fetüsün anneye olan hayati bağına sağlayan bir organdır(1). Plasenta-fetüs arasındaki ilişki, umblikal kordon aracılığıyla sağlanır. UC embriyonik hayatın 3. haftasından başlayarak 12. Haftaya kadar şekillenmesini sürdüren, ilk trimestrdan itibaren ultrasonografik olarak ve genellikle tüm uzunluğu görülebilen bir organdır. İlkel umblikal kordonun öncüsü ilkel umblikal halka; amniyo-ektodermal bileşkenin ventral yansıma çizgisinden köken alır(1). Termde yaklaşık 50 – 60 cm uzunluğunda, 1,5 – 2 cm kalınlığında mezoblastik bir yapıdır(2).

UC kesitinde fetal kanı plasentaya götüren 2 adet umblikal arter (UA), oksijenize olmuş kanı plasentadan fetuse taşıyan umblikal ven (UV) ve dışını saran amion zarı ve kordonun içini dolduran lamellar yapıda, mezodermal hücrelerden yapılmış destek ve bağdokusundan oluşan Wharton jölesinden (WJ) oluşmuştur(3). Fetüsten plasental insersiyon yerine kadar 10 – 11 sarmalı tamamlar(1,2). Umblikal kordon, fetoplasental ünitenin en önemli bileşenidir ve ekstrauterin yaşamın başlangıcında belirleyici bir rol oynayan ve yaşam başladıktan sonra kaybolan tek organdır(2). Klinik deneyimler ve deneysel kanıtlar göstermiştir ki, UC'nin morfolojisi ve bileşenleri gebelik sürecini, doğum şeklini ve gebelik sonucunu etkilemektedir(4,5,6).

UC ile ilgili anatomik, histolojik, ultrasonografik çalışmalar ve veriler arttıkça önemi zamanla anlaşılmıştır. Hill ve arkadaşları henüz sonografinin yeni kullanılmaya başlandığı dönemde, ilk trimestrda sonografik umblikal kordon uzunluğu ile gestasyonel yaş ve başpopo mesafesi (CRL) arasındaki belirgin bir ilişki olduğunu bulmuşlardır (7). Literatürde, ilk ve erken trimestrda sonografik olarak umblikal kordon kalınlığı ile fetal büyüme arasındaki ilişki son yıllarda yer almıştır. Pek çok araştırmacı grubu; ikinci ve üçüncü trimestrda, değişmiş umblikal kordon morfolojisinin kötü perinatal sonuçlarla (fetal distress, fetal gelişme geriliği, gestasyonel diyabet, hipertansif bozukluklar, intrapartum komplikasyonlar ve değişmiş umblikal ven kan akımı) ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (3,4,5,6,8). Buna ek olarak gebeliğin ikinci trimestrında, ince UC varlığı, fetüsün gestasyonel yaşa göre düşük doğum ağırlıklı olmasına ve doğum sırasında distress belirtileri göstermesine neden olmaktadır (9,10). Özellikle ikinci trimestrda yapılan çalışmalarda, umblikal damarlarla WJ bileşenlerinin karşılıklı ilişkisinin gebelik prognozunu etkileyebildiği gösterilmiştir (4,8,9,10).

Gebelik sürecinde fetusun makrozomik olacağıyla ilgili öngöründe bulunmak amaçlı da değerlendirmeler yapılmış; Ghezzi ve Weisman'ın çalışmalarında umblikal kordon çap ve alan artışının fetal makrozomi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (6,11). Fetal ağırlığın tahmin edilmesi için umblikal kordonun değerlendirildiği çalışmalarda umblikal kordon çapı ve alanı ile fetal biyometrik parametreler arasında korelasyon saptanmıştır (13). Bu iki metodun kombine edilmesiyle makrozomik fetüslerin büyük oranda doğrulukla tahmin edileceği bildirilmektedir (3,6). Bu çalışmalarla diyabetik gebeliklerde fetusu bekleyen gebelik ve doğum sürecinde olası riskleri hesaplamak için UC morfometrisinin önemi farkedilmiştir.

İntrauterin gelişme kısıtlılığı (IUGR) ve preeklampsi tanısı alan gebelerde yapılan çalışmalarda, ilk bulgu olarak WJ ve UV alanlarında azalma saptanmıştır (5,12). Bu değişikliklerin en önemli yönü, fetal büyüme bozuklukları ve değişmiş UA Doppler parametrelerinin yokluğunda mevcut olmasıdır. Preeklampsi ve IUGR fetüslerde, umblikal damar alanı azalmasını lokal etkili faktörlerin değişmiş bir fonksiyonu aracılığıyla umblikal damarların vazokonstriksiyonuna bağlı olabileceğini bildirmişler. İnsan UC damarları, nöral innervasyon yoksun olduğundan, vazoaktif maddelerin eylemi umblikal kordonun damarı kontrolü için çok önemli olabilir.

Yapılan bu çalışmalar incelendiğinde; UC çapı ve içerisinde bulunan arter ve venlerin fetusun intrauterin gelişimini, doğumunu ve perinatal komplikasyon ve iyilik halini gösteren önemli bir belirteç olduğunu göstermiştir. Yapılan bir çok çalışma sonografik ve patolojik olarak UC kalınlığını değerlendirmiş ve klinik sonuçlarını incelemiştir.

Çalışmamızda UC'nin fetusun beslenmesini sağlayan oksijenize kan dolaşımını yapan arter ve venin dışını saran ve direnç oluşturan bir yapı olması ve fetal gelişimi ve intrauterin dönemde fetal iyilik halinin değerlendirmesinde bize bilgi sağlayabileceği düşüncesiyle kordonun çapı ve biyomekanik özelliklerinin perinatal sonuçlarla olan ilişkisini belirlemeyi amaçlıyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Umblikal Kordonun Anatomisi ve Embriyolojisi

2.1.1. Anatomi

UC, fetüsü plasentaya bağlayan, ortalama 50 – 60 cm (15 – 120 cm) boyunda, 1,5– 2 cm kalınlığında, mezoblastik bir yapıdır. UC'nin yapısı; fetal kanı plasentaya götüren 2 UA ile arteriolize kanı plasentaya getiren UV ve WJ olarak adlandırılan; damarları çevreleyen pelte kıvamında, lamellar yapıda, mezodermal hücrelerden oluşan bir bağ dokusundan meydana gelir.

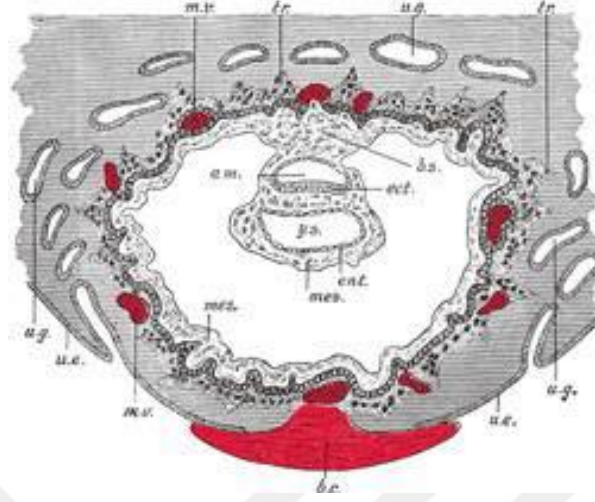
UV, fetüste duktus venosusla devam eder. UA'ler yer yer kalınlaşmalar gösterir, bu kalınlaşmış yapılar ilk kez Hobokenii tarafından tarif edildiğinden, "Hobokenii valvleri" adı verilmiştir. UA'lerin yaptıkları bu kıvrıntılar Hobokenii tarafından kapakçık olarak nitelendirilmiştir(14). Fakat bu yapıların, anatomik ve fonksiyonel olarak işlevleri olmadığı görüldüğünden valv olarak kabul edilmemiştir(15). UA'lerde yer yer var olan genişlemelere de "gemmulae" veya "noduli Hobokenii" denmiştir. UA'lerin m. müsküler tabakası iyi gelişmiş olup lamina elastika internaları yoktur, ayrıca damarların vazo vazorum içermemeleri de diğer bir özelliğidir. Fetüste UA'ler hipogastrik arterlerden köken alırlar ve deoksijene kanı fetüsten plasentaya iletirler. UV sefalik pozisyonda orta hatta ilerler, umblikustan portal venin sol dalına, oradan da duktus venosus aracılığıyla oksijenize edilmiş kanı fetüseye iletir. UC'nin fetüs ile plaseenta arasında uzanan kısmı dışında, bir de intraabdominal parçası vardır ve ince barsağı kadar uzanır. Bu kısım zamanla atrofiye olursa da, nadiren persiste ederek Meckel divertikülünü meydana getirir (15).

UC spiral şekilde sarmallaşır. Herhangi bir bükülme olursa spiral şekilde olması damarların tıkanmasını önler ve kan akımının güvenle akmasını sağlar. UA'ler kalın duvarlıdır, oksijen azlığında genişleyerek cevap verirler. Doğumdan sonra, dış ortamdaki düşük ısı ile şiddetli bir spazm ile kapanırlar (2).

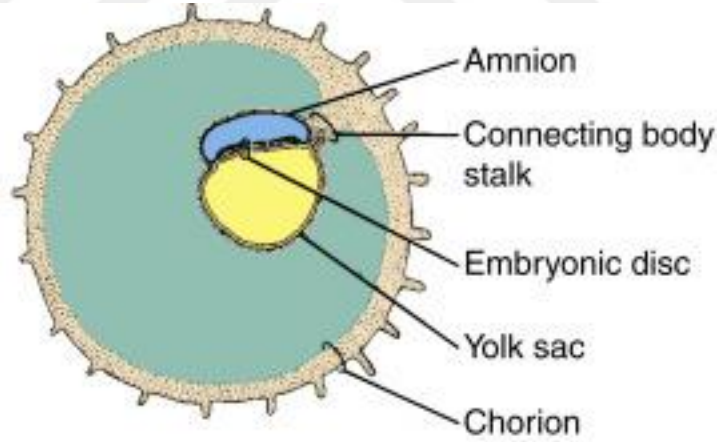
2.1.2. Embriyoloji

Embriyo, gelişiminin 3. haftasında gövde sapı (body stalk) ile plasentaya bağlanır (Şekil 1.1) (16). İntrauterin hayatın ilk bir kaç haftalık döneminde, embriyo ve ilişkin yapılar şu

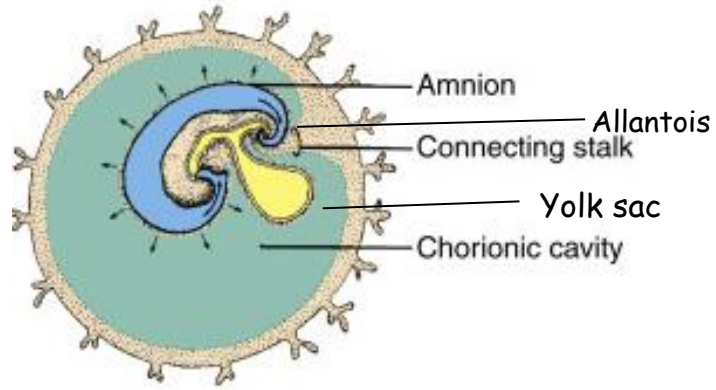
şekildedir: Arkada geniş bir amnion kesesi, bunun hemen önünde embriyo ve onun da önünde yaklaşık 25. günde oluşan yolk kesesi vardır (Şekil 1.2 ve 1.3) (16,17,18)



Şekil 1.1. UC'nin başlangıcı: Embriyolojik hayatın 21. Gününde embriyo gövde sapıyla gelişmekte olan plasentadan ayrılmaya başlar (18).

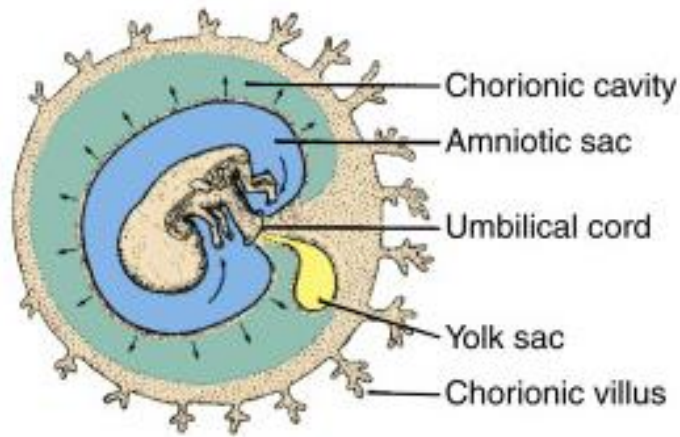


Şekil 1.2. : Umblikusun erken oluşumu ve gövde sapının diferansiyasyonu (19)



Şekil 1.3: *Allantoik gelişimin ileri evresi ve yolk kesesinin sıkıştırılması (19)*

4. ve 8. gestasyonel haftalar arasında, amniotik sıvı üretimindeki artış, amnion zarının korionik alanı doldurana dek şişmesine neden olur (16). Amnion zarı, korion zarına dokunduğunda her iki zarı döşeyen ekstraembriyonik mesoderm birleşir. Bu nedenle korionik boşluk birkaç rudimenter vezikül haricinde kaybolur (16,20). Embriyo büyüyüp kıvrıldıkça, amniyon zarı bu gelişime ayak uydurarak gövde sapı (body stalk) ve yolk kesesi çıkışı haricinde tüm embriyoyu sarar. Bu dönemde, embriyonun öne doğru kıvrılmasıyla birlikte arkadaki amnion zarı embriyoyu etraftan öne doğru sarar ve embriyonun önündeki yolk kesesini sıkıştırır (Şekil 1.4).



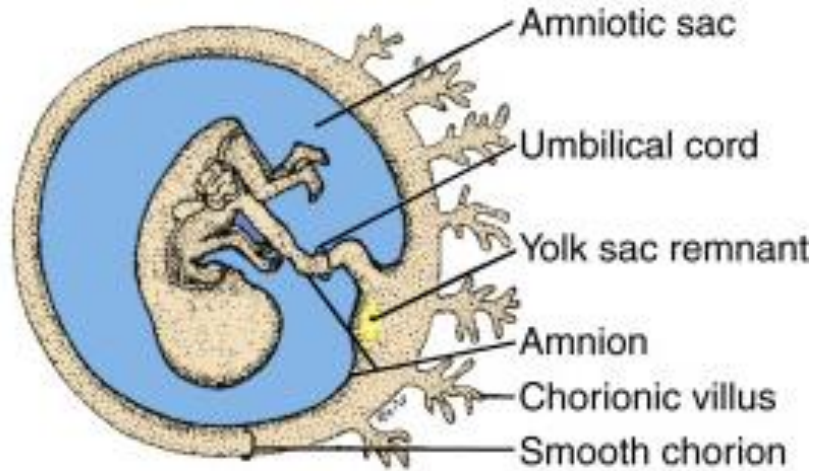
Şekil 1.4: *Amniyonun genişlemesi ve UC'nin sınırlandırılması (19).*

Embriyonun öne doğru kıvrılması ve yolk kesesinin sıkıştırılması sonucu yolk kesesi üst ve alt olarak iki bölüme ayrılır. Üst bölümün öndeki kese kısmı vitellin arter ve venini oluştururken, arkadaki sap kısmı orta barsağı (mid gut) oluşturur. Yolk kesesinin alt bölümünde ise, öndeki vücut sapı (body stalk) kısmı UV ve UA oluştururken, daha gerideki kısmı arka barsak (hidgut) ve sonradan mesaneyi oluşturacak olan Allantois kesesini oluşturur. Yolk kesesinin orta barsakla ilişkide olan, vitellin kanalı (omfalomezenterik kanal), alttaki vücut sapından gelişen umblikal damarlarla, sonradan birbirlerine yaklaşıp yapışarak fetüsün göbeğini oluştururlar(17,18).

5. haftanın sonunda primitif umblikal halka içinden;

- 1) Allantoisin (primitif boşaltım kanalı) geçtiği gövde sapı, iki adet UA ve UV
- 2) Vitellin kanal (yolk kesesi sapı)
- 3) İntra- ve ekstraembryonik çölemik boşlukları bağlayan kanalı içerir.

Embriyonik katlanma tamamlandıktan sonra, amnion zarı, vitellin kanalı ve gövde sapının köklerini saran umblikal halkadan kaynaklanır. Progresif artış gösteren amnion, vitellin kanalı ve gövde sapını çevreleyen bir amniotik zar tüpü oluşturur (Şekil 1.5). Bu karma yapı "UC" adını alır. UC uzadıkça, vitellin kanalı daralır ve yolk kesesinin armut-biçimli gövdesi umblikal kılıf içinde kalır. UC, amniyonun devamı olan ektodermal bir katmanla sarılır, içerdiği çeşitli yapılar ise embriyonik jelötinoz dokuyla, WJ ile kaplanmıştır. Vitellin damarlar ve sağ UV, atrofiye uğrayarak kaybolur. Bu nedenle UC, doğumda bir çift UA ve 1 (sol) UV içerir (18,21).



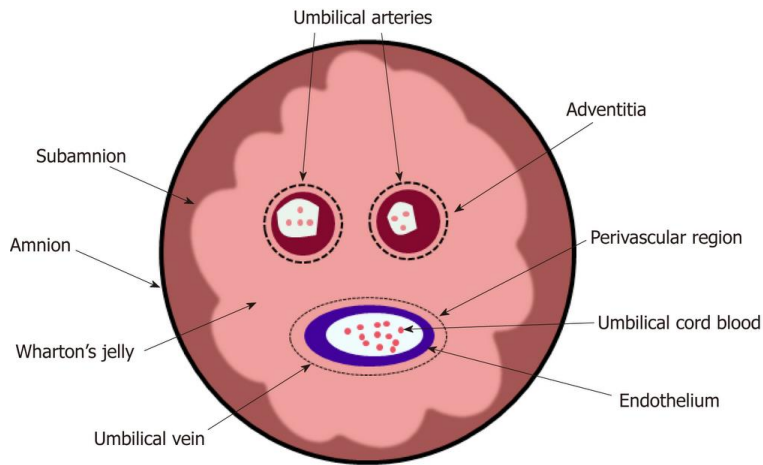
Şekil 1.5. Umblikal kordon oluşumu (19).

Embriyonik dönemin 10. haftasında gastrointestinal sistem gelişir ve umbilikal halkada çıkıntı yaparak fizyolojik herniyi oluşturur (şekil 1. 6). Normalde barsak ansları 3.ayın sonunda geriye çekilirler. Nadiren termde, özellikle UC'nin fetal ucu incelendiğinde, vitellin ve allantoik kanallar ile eşlik eden damarların kalıntılarına rastlanabilir(18,20,21).



Şekil 1.6. Proksimal umbilikal kordon içine fizyolojik intestinal herniasyon okla gösterilmektedir. (18).

UC'de normalde iki arter ve bir ven yer alır. Bu yapılar gevşek, proteoglikandan zengin bir matriks olan WJ içinde gömülüdür (Şekil 1.7). Bu jel, bir poliüretan yastık gibi fiziksel özelliklere sahiptir, dönmeye ve kompresyona dirençlidir. Bu özellik, plasenta ve fetüs arasındaki hayati vasküler yapıların korunmasını sağlar (18,19,20).



Şekil 1.7. Normal UC'nin yatay kesiti . Süngerimsi, proteoglikandan zengin matriks olan WJ'ne gömülü 2 arter, bir ven izlenmektedir(22).

WJ, metabolik olarak aktif bir doku olup amniotik kavite ve umbilikal damarlar arasında sıvı alış-verişinde rol alır. WJ, suda çözülme-yen çeşitli kollajen tiplerinin, açık zincirli suda çözülebilen polisakkaridlerin içinde oluşturdukları fibriller ağdan oluşmuştur. Bunlar içinde en çok gösterilene hyaluronik asittir, bu da büyük miktarlarda su tutulumu sağlar. WJ ekstraselüler matriksinin çok küçük bir kısmı da sülfatlı glikozaminoglikanlardan oluşur. Bu yapılar proteinlere bağlanarak proteoglikanları oluştururlar. WJ, umbilikal damarlara bağlanır ve onları sararak gebelik ve doğum süresince, basıdan ve dönmekten korur (23,24).

2.2. Anormal Umbilikal Kordon Gelişimi

UC'nin patolojik değişiklikleri oldukça nadirdir. UC'nin yapısal değişiklikleri ovumun gelişimsel defektlerinden kaynaklanır. Bu değişiklikler 3 grupta değerlendirilir:

- 1) Damar anomalileri
- 2) Destek doku (WJ) anomalileri
- 3) Embriyonik doku kalıntıları (25).

2.2.1. Damar sayısı anomalileri

2.2.1.a. Tek umbilikal arter (SUA)

Tek umbilikal arter yokluğu; hem vizüel hem de mikroskopik olarak kolayca izlenebilen, iyi bilinen bir anomalidir. SUA gelişimi, aşağıda sıralanan üç olası mekanizmayla açıklanabilir:

1. UA'lerin primer agenezi
2. Önceden normal olan arterin atrofisi veya atrezisi
3. Tek allantoik arterin persistansı

Olguların çoğunda, önceden oluşmuş UA'in atrofisi veya atrezisi söz konusudur. Prospektif, non-selektif çalışmalar tek UA insidansını %0,27 - %1,13 canlı doğum olarak bildirmiştir (25,26,27). Yaklaşık tüm umbilikal kordonların %1'inde iki yerine yalnızca bir tane arter vardır. SUA ve fetal malformasyonlar arasında, yüksek korelasyon (%20) izlenmiştir. Bu durum perinatal mortaliteyi arttırmaktadır (24). SUA izlenen olguların %15-20'sinin kardiyovasküler anomalilerle ilişkili olduğu

bildirilmiştir (25,26). Bu anomaliler tek başına genetik faktörlerin sonucu olabileceği gibi, çevresel faktörler de bir parça rol oynayabilir. Örneğin; Naeye tek SUA ve maternal sigara içiciliği arasında ilişkiyi göstermiştir (28).

Normal fetüslerde SUA varlığı, fetal sirkülasyonda ciddi sınırlama oluşturarak kan akımına karşı rezistansı arttırarak, fetüse az oksijen gitmesine neden olmaktadır. Bununla birlikte, Cederqvist SUA varlığı ile doğum kilosu ve prematürite arasında herhangi bir ilişki bulamamıştır (29). Bu durum Bryan ve Kohler'in bulgularına ters düşmektedir (25). Günümüzde antenatal sonografi ile SUA tanısı mümkündür. SUA'li fetüslerde antenatal ölüm riski arttığından, gereksiz intrauterin ölümlerden kaçınmak için riskli gebelik kapsamında izlem yapılmalıdır (25,26).

2.2.1.b. Umbilikal kordonun diğer sayısal anomalileri

Normal koşullarda sağ UV, fetal hayatın ikinci ayında regrese olur. Normal kordonda sol UV ve 2 UA bulunur. Birkaç olguda sağ UV'in persistansı rapor edilmiştir. Bu durumda kordon 2 arter ve 2 ven içermektedir. Literatürde yalnız 3 olgu bildirilmiştir (28,30,31). Olgulardan biri yapışık ikiz, ikincisi multiple anomalili ölü doğum ve diğeri term normal fetüstdür. Meyer ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada 4. bir aksesuar damarın varlığı insidansı sürpriz bir şekilde yüksek (%5) bulunmuştur (32). Bu çalışmadaki olgularda fetal kayıp ve malformasyon izlenmemiştir. Takipleri sonucu sağlıklı bebekler doğmuştur. Bu aksesuar damar, embriyonik hayatta izlenen allantois, vitellin kanalı veya sağ UV'in artığı olarak kabul edilmiştir (25,32).

2.2.2. Destek dokusu anomalileri (Wharton jeli yokluğu)

WJ'nin total veya parsiyel yokluğu nadir de olsa rapor edilmiştir. Makroskopik olarak lezyon velementöz insersiyona benzer, fakat damarlar çıplaktır ve membranlarla kaplı değildir. WJ'nin en büyük bileşeni mukopolisakkaritlerdir, bunlar hyalüronik asit ve kondroitin sülfürük asittir. Yer yer mukoid birikimi gösteren dejeneratif alanlara rastlanabilir, bu durum jel içinde küçük kistlerin oluşumuna yol açar (33). Eğer bu dejeneratif alanlar damarların üzerini soyarsa, fetüsün hayatı riske girebilir. Bu konuda birkaç tane olgu bildirilmiştir. Olgulardan biri antenatal, diğeri ikisi doğum sonrası kaybedilmiştir. Bu dejeneratif alanların oluşumuna neden olabilecek etioloji açıklanamamıştır (34). WJ içeriğindeki değişiklikler kendini en sık UC kalınlığındaki

değişikliklerle gösterir. WJ bileşimindeki değişiklikler veya farklılıkların bazı patolojik durumlarla birlikteliği tanımlanmıştır. Bunlar; hipertansif bozukluklar (36), fetal distress (3,8), gestasyonel diyabet (4,34,35) ve fetal gelişme geriliğidir (36,4).

WJ; hem umbilikal damarlarla hem de amniotik sıvıyla metabolit ve sıvı değiş-tokuşu yapabildiğinden, doğum sonrası yapılan çalışmalar WJ'nin intrauterin miktarını yansıtmamaktadır (33). Pek çok araştırmacı UC kalınlığı ve içerdiği WJ alanının büyük değişiklik gösterdiğini bildirmektedir (4,6,34,35).

Literatürde; ultrasonografik olarak intrauterin UC kalınlığı ve yatay kesit alanı ölçümlerinin fetal antropometrik parametrelerle belirgin korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (4). Özellikle 2. trimesterde, ince UC tanısı düşük doğum ağırlıklı bebek doğumu ve travay sırasında fetal distress ile ilişkilidir (4). Bunun yanı sıra, damar çapının değişmediği geniş umbilikal çap, gestasyonel diyabeti olan olgularda bildirilmiştir (6).

Raio ve arkadaşları, ince UC'nin perinatal sonuçlarını incelemişler (4). Rutin sonografik inceleme geçiren hamile kadınlar çalışmaya dahil edilmiş. Alınma kriterleri; gestasyonel yaşı 20 haftadan büyük, intakt membranlı ve tekiz gebelik olarak belirlenmiş. UC sonografik kesit alanı, fetal karın içine ekleme bitişik bir düzlemde ölçülmüş. UA Doppler dalgaları fetal apne sırasında kaydedilmiş ve fetal antropometrik parametreler ölçülmüş. Çalışma süresince, 860 hastadan %3,6'sı SGA bebek ölçütlerine uygun bulunmuş. Ultrason muayenesinde SGA fetüslerin UC'si kontrol grubuna göre daha bir ince bulunmuş (%11,5 vs %2.6, $p < 0.05$). İnce UC'si olanlarda doğumda SGA olma riski 4.4 kat daha yüksek bulunmuş. UC normal büyüklükte iken, 25. gestasyonel haftadan sonra UC ince ölçüldüğünde SGA olma riski 12.4 kat daha fazla bulunmuş. Doğumda mekonyumlu amnion sıvısı, ince UC'si olan fetüslerde daha yüksek bulunmuş (%14.6 vs %3.1, $p < 0.001$). 5. dakika Apgar skoru <7 olan bebeklerin oranı (%1,3 vs %5.2, $p < 0.05$), ince UC'si olanlarda daha yüksekmiş. Miadında, doğum anında amnion membranı intakt gebelerde oligohidroamnioz görülme oranı ince UC olanlarda yüksek saptanmış (%17.6 karşı %1.3, $p < 0.01$).

WJ oluşumu ve depolanması hakkında çok az şey bilinmektedir. Patolojik çalışmalar ve olgu sunumları ince UC'nin kötü fetal prognozla ilişkili olduğunu göstermiştir (3,8,36).

Labarrere ve ark. azalmış WJ miktarı ile fetal-neonatal ölüm arasındaki ilişkiyi açıklamışlardır (12). WJ miktarında azalma, WJ depolanmasında bozukluk oluşturan kalıtsal bir hastalık sonucu oluşabilir ki; bu durum fetal hastalıktan ziyade umbilikal dolaşımı etkilere daha duyarlı hale getirebilir. Ayrıca aynı ailede primer WJ yokluğu sonucu UC torsiyonu gelişen ardışık fetal kayıp olguları rapor edilmiştir (36).

2.2.3. Embriyonik doku kalıntıları

2.2.3.a. Omfalomezenterik kanal kalıntıları

Erken embriyonik hayatta omfalomezenterik kanal, midgut'la yolk kesesi arasında ilişkiyi sağlayan bir görev üstlenir. Omfalomezenterik kanal, 8. gestasyonel haftada genelde kapanır (37). Omfalomezenterik kanal kalıntıları kistik yapılar oluştururlar, bu kistlerin duvarları müsin salgılayan kolumnar epitelle döşelidir. Ayrıca bu kistler gastrik, kolonik, pankreatik veya ince barsak epiteli içerebilirler(25). Patologlar, UC'yi mikroskop ile incelediğinde, makroskopik olarak görülemeyen, omfalomezenterik kanal ve allantoisin kalıntısı olduğuna inanılan küçük kistleri görebilirler. Bu kistlerin hiçbir klinik önemi yoktur (25).

2.2.3.b. Allantoik kistler

Allantois, yolk kesesinden gövde sapına (body stalk) doğru bir divertikül olarak gelişir. Allantois kısmen embriyo gövdesinin bir parçası haline gelir, burada hindgut'ın ön yüzeyine tutunmaktadır. Allantoisin ekstraembriyonik kısmı, 6. gestasyonel haftada UC gelişimi tamamlanınca dejenere olur. Allantoisin mikroskopik kistleri sıklıkla görülebilir. Bu kistler genellikle tek katlı yassı epitelle döşenmiş damarların arasında yerleşir(25). Klinik olarak belirgin allantoik kistler, 4 kez rapor edilmiştir. Bu olgulardan bir tanesine ultrasonografik olarak antenatal tanı konulmuştur ve sağlıklı canlı bir bebek sezeryanla doğurtulmuştur. Diğer bir olgu, distal genitoüriner obstrüksiyona sekonder gelişen patent urachuslu fetüs, ölü doğumla sonuçlanmıştır. Diğer ikisi canlı yenidoğanlarda rastlanmıştır (25,37,38).

2.2.3.c. Meckel divertikülü

Daha önce belirtildiği üzere, barsak ansları 3. ayın sonuna dek kordonun proksimal kısmında bulunabilir (Şekil 1.6) (19). Bu gerileme gerçekleşmezse peritoneal içeriğin

herniasyonu terme dek persiste eder. Bu durum Meckel divertikülü adıyla anılır. Nadiren de vitellin kanalın çok küçük bir kısmı terme kadar kalır, vitellin kisti veya fistülü oluşturabilir, doğum sonrası cerrahi eksizyonu gerektirir (25).

2.3. Umblikal Kordon Uzunluğu ve Sarmalı

2.3.1. Umblikal kordon uzunluğu

UC'nin uzunluğu bir yandan genetik olarak belirlenirken, diğer yandan fetal hareketlere bağlıdır. Daha çok hareket, daha uzun kordon gelişimini sağlarken, daha az fetal hareket kısa kordon oluşumuna neden olur. Bu teori hayvanlar üzerinde yapılan deneylerde gösterilmiştir: fetal kas paralizisi uygulananlarda UC uzunluğunun azaldığı izlenmiştir. Kısa bir UC, daha az aktif fetüs, fetal malformasyonlar, myopatik ve nöropatik hastalıklar, Down Sendromu ve oligohidroamniosla ilişkili olabilir (1,39). Kısa UC; kordon rüptürü, hemoraji ve striktüre neden olabilir. Yetersiz uzunluktaki kordonlar; makat geliş ve diğer prezentasyon anomalilerine, doğumun 2. evresinin uzamasına, dekolman ve uterin inversiyona neden olabilir (40).

Normalde UC termde 60-70 cm'ye ulaşır. UC uzunluğunun fetal kan akımında, intrinsik bir etkisi olmamakla birlikte; uzun bir kordon düğümüne, fetüs çevresine dolanmaya ve doğum sırasında prolapsusa daha eğilimlidir. Bu durumlardan herhangi biri intrauterin ölüme neden olabilir (41). UC uzunluğu ile mental-motor gelişim arasındaki ilişki Naeye tarafından araştırılmıştır (42). Çok merkezli perinatal çalışmanın bir parçası olarak; Naeye UC uzunluğu, demografik ve sosyal özellikleri karşılaştırılmıştır. Kısa UC azalmış zeka derecesi ve anormal motor davranışlar ile diğer yandan çok uzun kordon ise davranış kontrolsüzlüğü ve hiperaktiviteyle ilişkilendirilmiştir (42).

2.3.2. Umblikal kordon sarmalı

İntrauterin hareket, UC kalınlığını belirlemesi yanında, kordon sarmalını da belirler. Kordonun sarmallaşması gerilme, baskı ve düğümlenme gibi güçlere karşı dayanıklılığı sağladığı düşünülür. Kordon sarmallaşması 6. gestasyonel hafta kadar erken görülebilirken, 9. gestasyonel haftada iyice belirginleşir. Sarmal saat yönünde (sağ) veya ters yönde (sol) olabilir. Fakat sola sarmallaşma yaklaşık 7: 1 oranında daha sıktır (44). Sarmal oluşturmayan kordonlar yüksek perinatal morbidite ve mortalite, IUGR, oligohidroamnios,

preterm doğum ve fetal ölümlerle ilişkilidir. Açık olan şudur ki; sarmalın derecesi intrauterin hareketle ilişkilidir ve kısa kordona sarmallaşma az olduğundan fetüsün etkilenme riski yüksektir. Sonuç olarak süper-sarmallaşmada da WJ'nin kapasitesi aşılarak fetal damarlar komprese olarak fetal ölüme neden olabilir (10).

2.4. Gebelikte Hipertansiyon

Gebelerde hipertansiyon, maternal ve perinatal mortalitenin önde gelen nedenlerindedir. Hipertansiyon, sistolik kan basıncının 140 mmHg'nın, diyastolik kan basıncının ise 90 mmHg'nin üzerinde olmasıdır. Gebelerin % 8- 15'inde görülmekte ve önemli bir gebelik komplikasyonu olarak ortaya çıkmaktadır(69). Gebelikteki hipertansif durumlar intrauterin gelişme geriliği, plasenta dekolmanı, dissemine intravasküler koagülasyon, intraserebral hemoraji, karaciğer veya akut böbrek yetmezliği gibi anne ve fetüsün morbidite ve mortalitesini arttıran çeşitli komplikasyonlara yol açmaktadır(70). Kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsi sendromu en tehlikelidir. Gelişmiş ülkelerde, maternal ölümlerin %16'sı hipertansif hastalıklara bağlıdır. Bu oran diğer önde gelen ölüm nedenlerinden 3 kat daha fazladır (69).

Hipertansiyonun gebelikte sınıflandırılmasının en önemli amacı, hipertansiyonun gebelik öncesi veya bunun gebeliğe bağlı tansiyon yüksekliği olup olmadığını tanımlamaktır.

Preeklampsi; gebeliğe özgü endotel disfonksiyonu ve vazospazma sekonder organ hipoperfüzyonu ile seyreden, multisistemik bir bozukluktur (70).

2.4.1. Gebelikte Hipertansiyon Sınıflandırılması

Gebelikteki hipertansif bozuklukların sınıflaması, hastalığın prognozunu belirlemesi, maternal ve fetal risklerin tespiti açısından son derece önemlidir. 2000 yılında NHBPEP (National High Blood Pressure Education Program) çalışma grubu gebelerde görülen hipertansiyonu, hipertansiyonun başlangıç zamanlamasına göre sınıflandırmıştır (Tablo1.1) (74).

Bu sınıflamaya göre 4 tip hipertansif hastalık tanımlanmıştır:

1. Gestasyonel hipertansiyon
2. Preeklampsi- Eklampsi

3. Kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsi
4. Kronik hipertansiyon

Tablo 1.1. Gebelikte Hipertansiyon sınıflandırması(ACOG 2016)

Gestasyonel HT	<ul style="list-style-type: none"> • Kan basıncının ilk kez gebelikte sistolik kan basıncı için 140 ve üzeri veya diastolik kan basıncı için 90 ve üzeri olması ve proteinüri saptanmamış olması • Postpartum 12 haftadan önce kan basıncının normale dönmüş olması • Kesin tanı sadece postpartum konulabilir • Preeklampsinin diğer belirtileri ve semptomları olabilir (trombositopeni veya epigastrik ağrı gibi)
Preeklampsi	<p><i>Minimum kriterler:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 20. gebelik haftasından sonra $\geq 140/90$ mm Hg ölçülen kan basıncı(en az 4 saat arayla iki kez ölçülmüş) • Sistolik kan basıncının ≥ 160 mmHg yada diastolik kan basıncının ≥ 110 mmHg olması durumunda antihipertansif tedaviye zamanında başlamak için kısa süre içerisinde (dakikalar) hipertansiyon tanısı doğrulanabilir. <p><i>VE PROTEİNÜRİ;</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 24 saatlik idrarda ≥ 300 mg ya da dipstick ile $\geq 1+$ proteinüri saptanması ya da Protein/Kreatinin Oranı $\geq 0,3$ olması (her biri mg/dL cinsinden olmalı) <p><i>VEYA Proteinüri Yoksa, Yeni Başlayan Hipertansiyon ile Birlikte Aşağıdakilerden Birinin Yeni Başlaması Durumunda;</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Serum kreatinin konsantrasyonu $> 1,1$ mg/dL yada başka bir böbrek hastalığının yokluğunda serum kreatinin konsantrasyonunun iki kat artması • Trombosit < 100000 • ALT veya AST yüksekliği(2 kat) • Persistan baş ağrısı veya diğer serebral veya görsel bozukluklar • Persistan epigastrik ağrı
Eklampsi	<ul style="list-style-type: none"> • Preeklampsi olan bir gebede diğer nedenlerle açıklanamayan konvülsiyon gelişmesi

Kronik hipertansiyon üzerine süperempoze preeklampsi	<ul style="list-style-type: none"> • Gebeliğin 20. haftasından önce proteinüri olmayan hipertansif gebede yeni başlayan proteinüri (24 saatlik idrarda ≥ 300 mg) VEYA • Gebeliğin 20. haftasından önce hipertansiyonu olan gebede diğer preeklampsi bulgularından herhangi birinin eklenmesi
Kronik hipertansiyon	<ul style="list-style-type: none"> • Kan basıncının gebelikten önce ya da gebeliğin 20. haftasından önce $\geq 140/90$ mmHg saptanması ya da • Hipertansiyonun ilk kez gebeliğin 20. haftasından sonra saptanması ve postpartum 12. haftadan sonra da devam etmesi

2.4.2. Preeklampsi

Preeklampsi neredeyse her organı etkileyebilen gebeliğe özgü bir sendrom olarak tanımlanmaktadır. Önceden kan basıncının normal olması koşuluyla 20. gebelik haftasından sonra en az 4 saat arayla yapılan 2 ölçümde; sistolik kan basıncının ≥ 140 ve/veya diastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg ve üzerinde olduğu ve buna proteinüri ve/veya çoklu organ disfonksiyonunun eşlik ettiği gebelere preeklampsi tanısı konulur. 24 saatlik idrarda 300 mg ve üzeri protein, idrarda protein: kreatinin oranının 0.3 veya rastgele alınan bir idrar örneğinde persistan protein (300m g/dl, 1+ dipstik) olması proteinüri olarak tanımlanmaktadır (74).

Proteinüri olmayanlarda yeni başlangıçlı hipertansiyonla aşağıdaki parametrelerin olması da preeklampsi tanısı koydurur. Bunlar; trombosit sayısının <100000 , renal hastalık yokluğunda serum kreatinin konsantrasyonunun 2 katına çıkması veya serum kreatinin konsantrasyonunun 1.1 mg/dL üzerinde olması, karaciğer enzim konsantrasyonlarının normalin 2 katına çıkması (sağ üst kadranda veya epigastrik bölgede medikal tedaviye cevap vermeyen ağrı olabilir), pulmoner ödem, serebral veya görme ile ilgili semptomların olmasıdır (75). Preeklampsinin tanı kriterleri tablo 1.2’de gösterilmektedir.

Tablo.1.2.Preeklampsi Tanı Kriterleri (137);

Kan Basıncı	<ul style="list-style-type: none">• 20. gestasyonel haftadan sonra ortaya çıkan sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg olması veya diastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olması ve en az dört saat ara ile yapılan iki ölçümde kan basıncı yüksekliğinin devam etmesi veya• 20. gestasyonel haftadan sonra ortaya çıkan sistolik kan basıncının ≥ 160 mmHg olması veya diastolik kan basıncının ≥ 110 mmHg olması ve
Proteinüri	<ul style="list-style-type: none">• 24 saatlik idrar örneğinde ≥ 300 mg proteinüri• Protein: kreatinin $\geq 0,3$• Dipstick yöntem ile $\geq 1+$ protein

Ya da proteinüri yokluğunda, yukarıdaki tansiyon değerleriyle birlikte aşağıdakilerden herhangi birinin varlığı;

Trombositopeni	<ul style="list-style-type: none">• Trombosit sayısı $< 100.000/\mu\text{L}$
Renal Yetersizlik	<ul style="list-style-type: none">• Serum kreatinin düzeyinin $> 1,1$ mg/dL olması ya da serum kreatinin konsantrasyonunun renal hastalığın olmadığı durumlarda normalin iki katına çıkması
Karaciğer fonksiyon bozukluğu	<ul style="list-style-type: none">• Karaciğer transaminaz değerlerinin normal konsantrasyonlarının iki katına çıkması
Pulmoner ödem	
Serebral ve vizüel semptomlar	<ul style="list-style-type: none">• Başağrısı, sinek uçuşması görme, çift görme, bulanık görme vb.

Hipertansiyonun şiddeti arttıkça preeklampsi tanısı da o derece kesinlik kazanır. Aynı zamanda bunlara eşlik eden bir dizi faktör de değerlendirilerek hastalığın şiddeti hakkında

değerlendirme yapılabilir (74). Preeklampside hastalığın şiddetinin belirlenmesinde kullanılan kriterler Tablo 1.3'te gösterilmiştir. Bu bulgular ve semptomlar ne kadar şiddetliyse, ihmal etme olasılığı da o kadar azalır ve gebeliğin sonlandırılma gerekliliği de o kadar artar (75).

Tablo.1.3. Şiddetli Preeklampsi kriterleri (75)

- Antihipertansif tedavinin başlanmadığı durumda, gebe yatak istirahatinde iken 4 saat ara ile yapılan iki ölçümde sistolik kan basıncının ≥ 160 mmHg yada diyastolik kan basıncının ≥ 110 mmHg olması durumu;
- Trombositopeni olması (Trombosit sayısı < 100.000 /mikrolitre);
- Karaciğer fonksiyonlarının bozulması (Karaciğer enzimlerinin kan düzeylerinin normal sınırların iki kat üzerine çıkması), Başka bir tanı ile açıklanamayan süregelen şiddetli sağ üst kadranda ağrısının varlığı yada tedaviye yanıt vermeyen epigastrik ağrının olması veya her ikisinin birlikte olması;
- Progressif Böbrek Yetmezliğinin olması (Serum kreatinin konsantrasyonunun $>1,1$ mg/dL olması yada başka bir böbrek hastalığının yokluğunda serum kreatinin konsantrasyonunun iki kat artması);
- Pulmoner Ödem
- Yeni başlayan serebral ve görme bozukluklarının olması

Preeklampsi olan bir gebede konvülsiyonların (başka nedenlere bağlanmayan) başlaması eklampsi olarak tanımlanmaktadır. Eklamptik konvülsiyon hayatı tehdit eden ölümcül bir komplikasyondur. Prenatal tanı ve tedavinin etkisiyle konvülsiyon gelişimi azalmış, eklampsiye bağlı anne ölümleri artık çok nadir görülmektedir. Eklampsi genellikle baş ağrısı, görme bozuklukları, epigastrik ağrı, göğüste kasılma hissi, endişe gibi uyarıcı belirtilerden önce gelir. Konvülsiyonlar görünüşte stabil olan, kan basıncında belirgin bir yükselme olmadan aniden ve uyarı olmadan ortaya çıkabilir (74). Çoğu eklamptik nöbet doğumdan önce, doğum sırasında veya doğumdan sonra görülür. Çok nadir olarak doğumdan 48 saat sonra meydana gelen nöbetler de bildirilmiştir (76).

2.4.3. İnsidans ve risk faktörleri

Preeklampsi, sıklıkla genç ve nullipar gebeleri etkileyen bir sendrom olsa da ileri yaş gebeliklerde kronik hipertansiyon zemininden preeklampsi gelişme riski daha yüksektir. İnsidansı ırk, etnisite ile ilişkili olup, çevresel, sosyoekonomik ve hatta mevsimsel olarak değişebilir (77). Yapılan çalışmalarda daha önce doğum yapmamış, nullipar gebelerde multipar gebelere göre preeklampsi insidansı daha yüksek saptanmıştır. Bununla birlikte ölü doğum riskinin multipar gebelerde nullipar gebelere göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (80).

Maternal kilo ve preeklampsi riski arasında ilişki progresiftir. Vücut kitle indeksi (VKİ) $>35 \text{ kg/m}^2$ gebelerde preeklampsi insidansı, VKİ $<20 \text{ kg/m}^2$ olan gebelere göre belirgin artmıştır (74). Kronik hipertansiyon, önceki gebeliğinde preeklampsi öyküsü, pregestasyonel diyabetes mellitus, çoğul gebelik ve önceki gebeliklerde kötü sonuç (intrauterin büyüme kısıtlılığı, ablasyo, fetal ölüm) varlığında da preeklampsinin insidansı artar (77).

Hipertiroidi, hiperemezis, epilepsi, Afrika ve Amerika kökenli olmak, vasküler hastalıklar, bağ dokusu hastalıkları, otoimmün hastalıklar, yüksek rakım, preeklampsiyle ilişkilendirilen diğer risk faktörleri arasındadır. Faktör-5 Leiden mutasyonu, homozigot MTFR (metilen tetrahidrofolat redüktaz) gen mutasyonu, hiperhomosistinemi, antifosfolipid antikor varlığı ve trombofilinin arttığı birçok hastalıkta risk artmıştır (78). Kontrasepsiyon yöntemi olarak bariyer yöntemi kullanan kadınlarda risk artmaktadır. Partner değişimi veya gebelik öncesi seksüel aktivite süresinin uzun olması ise preeklampsi açısından koruyucu olduğu görülmüştür (79).

Aşağıdaki durumlarda gebeliğin hipertansif hastalıkları için risk artışı saptanmıştır.

*Nulliparite

*Önceki gebelikte preeklampsi öyküsü

*Yaş <18 veya >40

*Preeklampsi için aile öyküsü

*Kronik böbrek hastalıkları

*Kronik hipertansiyon

*Otoimmün hastalıklar (antifosfolipid sendromu, sistemik lupus eritematozis)

- *Vasküler patolojiler
- *Diyabetes Mellitus (pregestasyonel ve gestasyonel)
- *Çoğul gebelik
- *Siyah etnik köken
- *Obezite
- *Hidrops fetalis
- *Önceki gebelikte IUGR gelişmesi, ablasyo plasenta, fetal kayıp öyküsü
- *Önceki gebelik normotansif ve iki gebelik arası uzamış süre
- *Önceki gebelik hipertansif ve iki gebelik arası kısalmış süre
- *Düşük doğum ağırlığı(SGA) ile sonuçlanan doğumlar
- *F5 Leiden mutasyonu, MTHFR gen mutasyonu
- *Polikistik Over Sendromu(PCOS) öyküsü
- *IVF gebelik

2.4.4. Etyopatogenez

Preeklampsinin etyolojisi ve patofizyolojisi yapılan birçok çalışmaya rağmen hala net olarak açıklanamamıştır.

Gebeliğinde,

- o İlk kez koryon villusları ile karşılaşanlar,
- o İkiz gebelik ve mol hidatiformda olduğu gibi çok fazla koryon villus ile karşılaşanlar,
- o Daha önce böbrek veya kardiyovasküler hastalığı olanlar,
- o Gebelik sırasında hipertansiyon gelişimi için genetik yatkınlığı olanlar, preeklampsiye karşı daha duyarlı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (69).

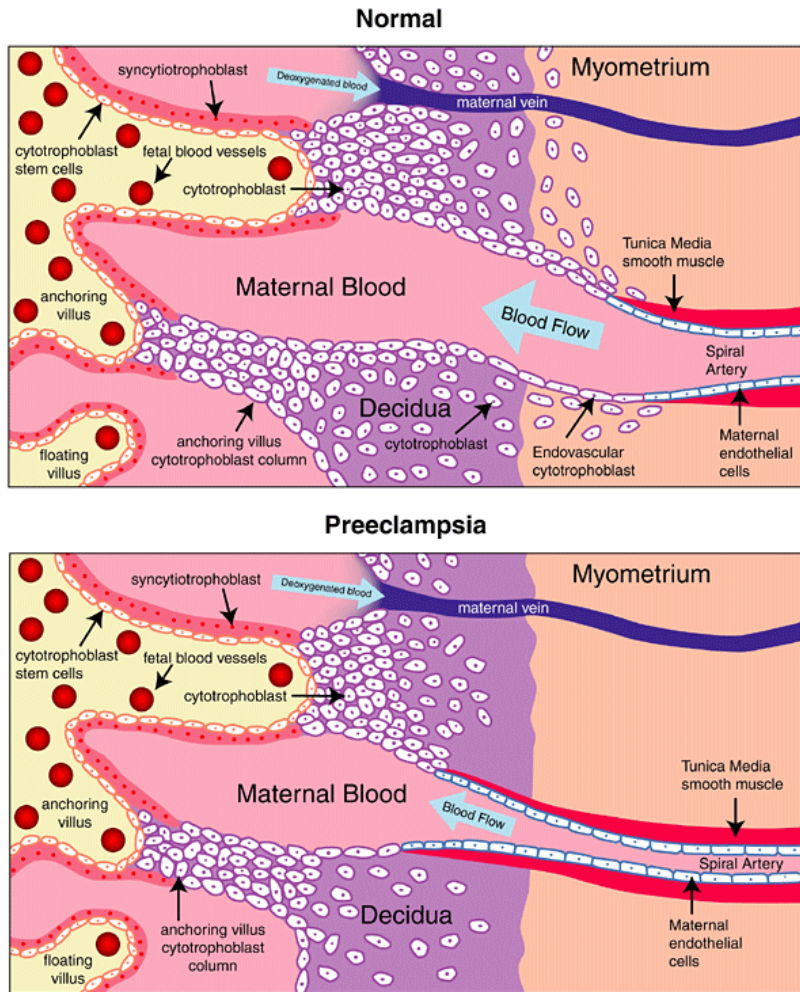
Preeklampsi patofizyolojisi için öne sürülen hipotezlerden özellikle erken gebelik döneminde bozulmuş plasental fonksiyon üzerinde durulmaktadır. Hamileliğin erken dönemlerinde plasental vaskülarite oluşumunda meydana gelen bozukluklar sonucu plasental hipoperfüzyon/hipoksi meydana gelir. Meydana gelen hipoksi antianjiogenik faktörlerin salınmasını sağlayarak hipertansiyon ve diğer son organ disfonksiyonu bulgularına neden olur. Bununla birlikte, anormal plasental gelişimi neyin tetiklediği ve bunu takip eden olaylar kaskatı bilinmemektedir (80).

Patofizyolojide rol alan etkenler arasında ;

- Plasentanın anormal gelişimi
- İmmunolojik nedenler
- Genetik ve çevresel etmenler
- Sistemik endotelial disfonksiyon
- İnflamasyon ve sitokinler yer almaktadır

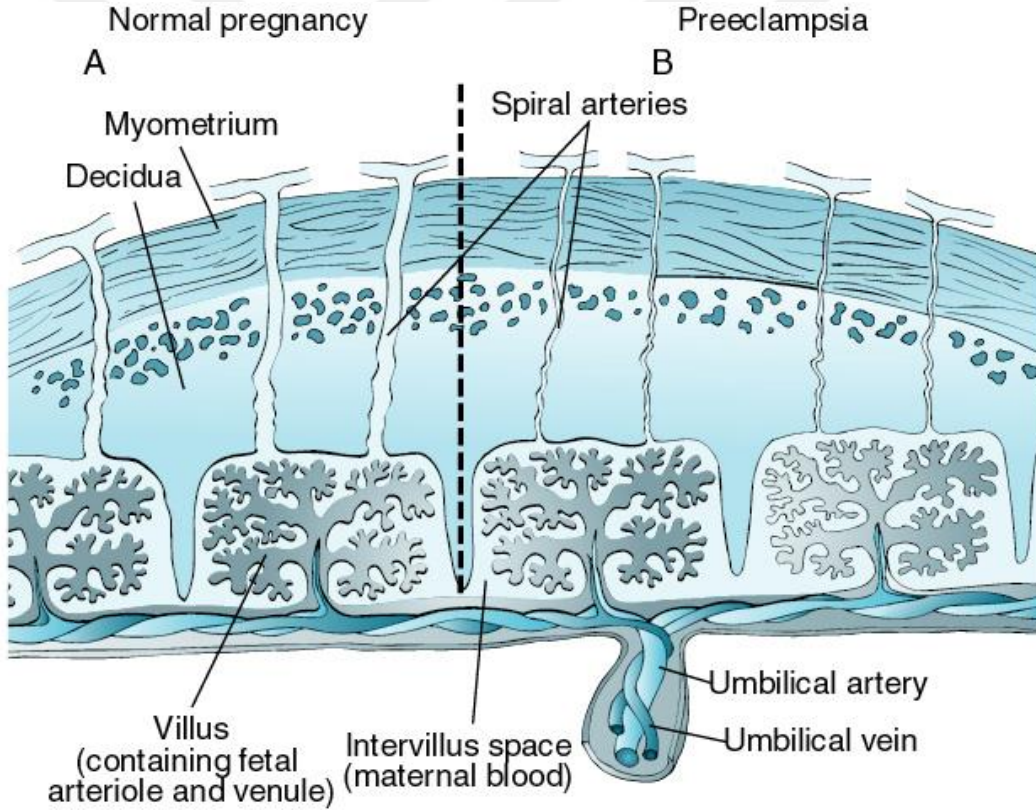
2.4.4.a. Plasentanın anormal gelişimi

Preeklampsi gelişimi için plasental dokunun varlığı şarttır. Preeklampsinin tek tedavi yöntemi plasentanın çıkarılmasıdır. Preeklampitik gebelerden elde edilen plaseenta yatak biyopsilerinde spiral arterlerde meydana gelen fizyolojik değişikliklerin anormal olduğu görülmüştür (Şekil.2.1) (81).



Şekil.2.1. Preeklampside anormal plasentasyon

Sağlıklı gebeliklerde, plasentadaki sitotrofoblast hücreleri, desidua ve myometriuma doğru, maternal spiral arterlerin, endotel ve muskuler tunika media tabakalarını invaze ederek göç etmektedir. Bu invazyon ile spiral arterler endotelyumlarının ve kas liflerinin çoğunu kaybeder (83). Bunun sonucunda spiral arterler, gelişen fetus ve plasenta için yeterli kan akımını sağlamak için, daha geniş kapasiteli, düşük dirençli ve düşük basınçlı uteroplental damarlara dönüşerek gebelik öncesi boyutlarına göre 4-6 kat daha fazla genişlerler (Şekil 2.2.) (84). Uterusun diğer alanlarıyla karşılaştırıldığında, plasentaya olan kan akımı büyük ölçüde kolaylaşır (85). Preeklampitik gebelerde ise, spiral arter duvarında yetersiz trofoblastik invazyon görülür. Damar çevresinde intertisyal dokuda çok hücreli, damara invaze olamamış trofoblastların sayısında artış olduğu saptanmış, spiral arter duvarları kalın ve lumen içinde tromboz ve ateroskleroz plakları gözlenmiştir (81).



Şekil.2.2. Spiral arterlerde anormal remodelling

Yetersiz trofoblastik invazyonun tam olarak nedeni hala bilinmemektedir. Yetersiz invazyonun nedeni olarak, interstisyel trofoblastların invaziv karakter kazanmadan erken olgunlaşması olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (84). İntegrinler, VE-cadherin, matriks metalloproteinazlar gibi adezyon moleküllerinin trofoblastların invaziv karakter

kazanmasında rol oynar (86). Ayrıca çeşitli sitokinler, örneğin TGF- β ve TNF- α , trofoblast invazyonunu engelleyerek trofoblastların invaziv karakter kazanmasında etkilidir (87). Trofoblastik invazyondaki bozulmalar ve maternal spiral arterin yeniden yapılanmasında ki yetersizlikler, plasental iskemi ve hipoksiyle sonuçlanmaktadır (89). Hipoksi, anormal plasental gelişimin bir sonucudur. Hipoperfüzyon, hipoksi ve iskemi sonucunda plasentadan maternal dolaşıma çeşitli faktörler salınmakta, maternal endotel hücre fonksiyonu değişmekte ve preeklampsinin karakteristik sistemik bulguları ortaya çıkmaktadır (88).

2.4.4.b. İmmünolojik nedenler

Maternal arayüzünde bağışıklık yanıtındaki değişikliklerin preeklampsiye nasıl yol açabileceğine dair araştırmalar, plasental ve maternal hastalık arasındaki bağlantıyı ele almaktadır. Sınıflandırılmamış insan lökosit antijeni HLA-G (human leukocyte antigen) normal plasental dokulardan eksprese edilir ve immünolojik olarak yabancı plasentaya maternal bağışıklık cevabının düzenlenmesinde rol oynar (94,95). Preeklampsi ile komplike olan gebeliklerden elde edilen plasental dokulardan daha az HLA-G proteini veya farklı HLA-G proteinlerini eksprese edebilir, bu da plasentaya karşı maternal toleransın bozulmasına neden olur (89). Sitotrofoblastlarca ortaya koyulan insan lökosit antijeni (HLA-G) muhtemelen plasentayı rejeksiyondan korumaktadır (95). Yapılan çalışmalarda preeklampside plasenta ve maternal dolaşımda inflamatuvar sitokin düzeyleri, doğal öldürücü hücreler ve nötrofil aktivasyonunu arttığı gösterilmiştir (90). Preeklampside kompleman faktörleri C3-C4 komponentlerinin de azalmış olarak bulunması kompleman kullanılmasının arttığına bir göstergesi olarak kabul edilebilir (91).

2.4.4.c. Genetik ve çevresel etmenler

Preeklampsi multifaktöryel poligenik bir hastalıktır. Ailede preeklampsi öyküsü bulunan primigravid bir gebelerde preeklampsi riski 2-5 kat artmıştır (92,93). Yapılan bir çalışmada preeklampitik annelerin kızlarında preeklampsiye özgü riskin %20 ile %40, kızkardeşlerinde %11 ile %37 ve ikiz 15 çalışmalarında %22 ile %47 arasında olduğunu belirtmiştir (96). Daha önceki gebeliğinde preeklampsi geçiren gebelerde preeklampsi gelişme riski 7 kat artmış bulunmuştur (88).

Preeklampsiyle ilişkili olabileceği düşünülen yüzlerce gen mevcuttur. Preeklampsiyle pozitif ilişki olabilecek genler ; MTHFR (Metilen tetrahidrofolaz redüktaz), F5 Leiden (Faktör 5 leiden), AGT (Anjiotensinojen), HLA (İnsan lökosit antijeni), NOS3 (Endotelial nitrik oksit), F2 ,(Protrombin), ACE (Anjiotensinojen konverting enzim), CTLA4 (Sitotoksik T lenfosit ile ilişkili protein), LPL (Lipoprotein lipaz), SERPINE1 (Serin peptidaz inhibitörü) (96).

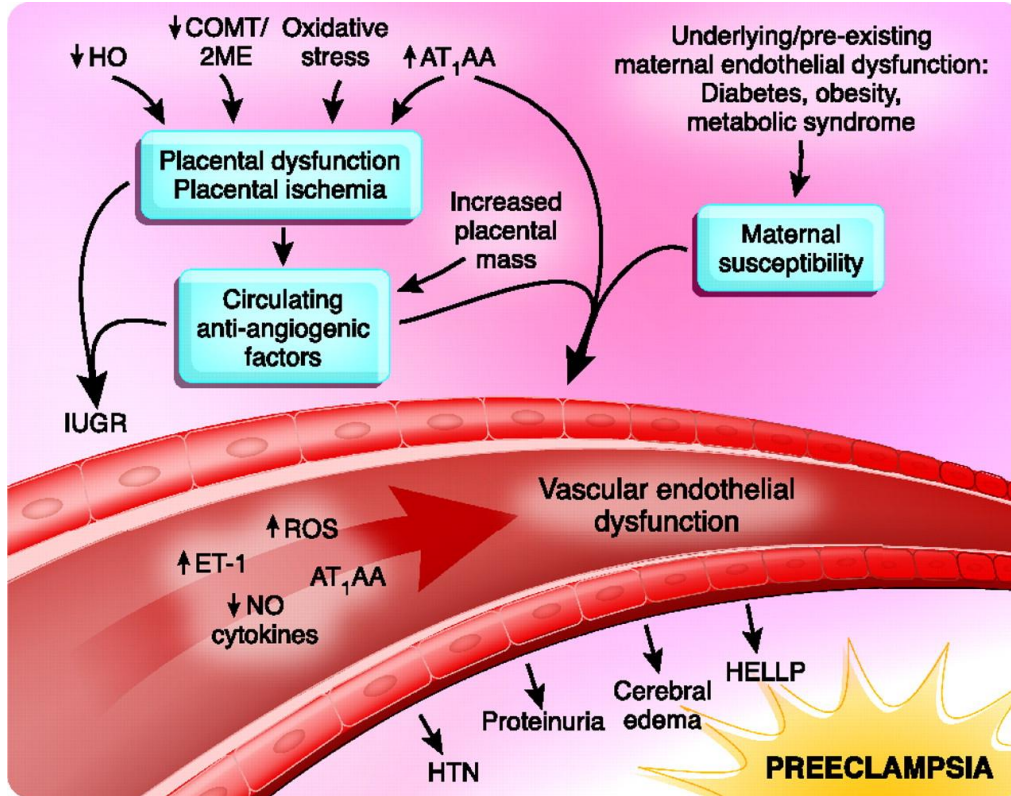
Preeklampsi eğiliminin 18. Kromozomdaki fetal genler ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (97). Preeklampsi riski, fetal kromozom anomalilerinde ve mol hidatiform da artmıştır (98,99). Anneye ait genler dışında, paternal genlerin de etkili olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur. Preeklampsi riski preeklampitik annelerden doğan babaların çocuklarında da artmış olarak bulunmuştur.

Preeklampsinin önlenmesinde ve tedavisinde beslenme ile ilişkili faktörlerin önemli rolü vardır. Beslenmenin preeklampsi üzerine etkisine dair birçok hipotez olsa da bunlar üzerine çok az çalışma yapılmıştır. İkinci ve üçüncü trimesterde verilen vitamin C ve vitamin E desteğinin preeklampsi gelişme riskini azalttığını bildiren yayınlar olsa da rutin antioksidan replasmanının preeklampsiyi önlediği yönünde yeterli kanıt bulunmamaktadır (100,101). Diyetle düşük kalsiyum alanların diyetine kalsiyum ilavesi yapıldığında perinatal mortaliteyi düzelttiğini söyleyen çalışmalar mevcuttur (102). Günümüzde preeklampsiyi önlemede düşük doz aspirin profilaksisi kabul gören bir uygulama olmakla birlikte aspirin üzerine çalışmalar devam etmektedir.

2.4.4.d. Endotel disfonksiyonu

İnflamatuar değişikliklerin birçok yolla hatalı plasentasyona neden olduğu düşünülmektedir. İskemik değişikliklerin veya herhangi bir uyarıya bağlı olarak salgılanan plasental faktörlere yanıt olarak olaylar zinciri başlar ve antianjiogenik ve metabolik faktörler ile diğer inflammatuar araçlar endotel hücre hasarına neden olur (11). İntakt endotel, antikoagülan etkiye sahiptir. Endotel hücreleri nitrik oksit salgılayarak damarın düz kas hücrelerinin agonistlere karşı yanıtını azaltır. Zarar görmüş ya da aktive olmuş endotel hücreleri daha az nitrik oksit üretir ve pıhtılaşmayı tetikleyen ve vazopressörlere duyarlılığı arttıran maddeler salgırlar. Endotel hücre fonksiyon bozukluğu maternal dolaşımda bulunan lökositlerin aşırı aktivasyonu nedeniyle meydana geldiği

düşünülmektedir (103). Aktive olan nötrofiller içeriğinde subendotelyal matriksi ve endotelyal hücre bütünlüğünü zedeleyebilecek elastaz ve proteazlar vardır. Ayrıca, membran lipid peroksidasyonuna, endotelyal hücre lizisine ve vasküler permeabilite artışına sebep olan toksik oksijen serbest radikaller de salınır (104). Vasküler hasara, makrofajlar, T-lenfositler, aktive olan kompleman ve koagülasyon sistemi ile trombositlerin etkileşimi katkıda bulunmaktadır. (Bkz. Şekil.2.3)



Şekil.2.3. Preeklampside sistemik endotelyal disfonksiyon

Endotelyal disfonksiyon sonucu prostaglandin I₂ (PGI₂) salınımı azalır ve subendotelyal kollagenin açığa çıkması tromboksan A₂ (TX A₂) salınmasına ve trombosit agregasyonuna neden olur. Tromboksan A₂ lehine bozulmuş, PGI₂/ TX A₂ dengesi preeklampsideki patofizyolojik mekanizmanın merkezinde bulunan vazokonstrüksiyon ve hipertansiyonun gelişimine katkıda bulunur (105). Normal gebelerde, vazopressörlere karşı bir direnç artışı vardır. Preeklampsili gebelerde ise norepinefrin, anjiyotensin II ve vazopressin gibi vazopressörlere karşı duyarlılığın artmış olduğu açıkça gösterilmiştir (11). Normal gebelikte vazopressör yanıtı kısmen prostaglandin sentez aracılığı ile sağlanmaktadır. Preeklampside endotelyal PGI₂ üretiminin azalması ile anjiyotensin II

infüzyonuna duyarlılık artar ve vazokonstriksiyon oluşur (106). Nitrit oksit (NO), endotel hücreleri tarafından NO sentetaz tarafından L-argininden sentezlenen vazodilatator bir maddedir. Gebeliğe bağlı hipertansif hastalıklarda, NO'in yokluğu veya azalmış konsantrasyonunun rol oynadığı düşünülmektedir. Preeklampitik kadınlarda, NO yıkım ürünlerinin arttığı ve uteroplasental ünitedeki azalmış kan akımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (107). PGI ve NO yokluğunda, endotel hasarı ile ortaya çıkan trombosit aktivasyonu oluşmakta ve böylece spiral arterlerdeki endotel hasarı ile trombositlerin yapışması ve agregasyonu meydana gelmektedir.

2.4.4.e. İnflamasyon ve sitokinler

Gebelikte uterus perfüzyonunda azalma preeklampsinin temel noktalarından birisidir. Hipoksiye cevap olarak artan inflamatuvar sitokinler kardiyovasküler ve renal disfonksiyon ile ilişkilidir (108). Sağlıklı gebelikte ilk trimesterde TNF- α (tümör nekrozis faktör- α) düşüktür. Preeklampitik kadınlarda plasental dokularda TNF- α antijeni ve mRNA düzeyleri artmıştır (109).

TNF- α 'nın;

- İnsülin sinyalizasyonunu bozabileceğinden, lipoprotein lipazı inhibe edebilir,
- PAI-1'i (Plazminojen aktivatör inhibitörü) indükleyebilir ve
- Doğrudan endotelial disfonksiyona katkıda bulunabilmesi bu sitokin preeklampsinin patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (110).

Gebe sıçanlarda yapılan çalışmada IL-6'nın kronik infüzyonunun renin anjiyotensin sistemini (RAS) uyardığını gösterilmiştir (108).

Doğal öldürücü (NK) hücreler, dendritik hücreler ve makrofajlar doğal bağışıklığın araçlarıdır. Makrofajlar ve dendritik hücreler uterustaki ana antijen sunan hücrelerdir ve embriyonun reddedilmesini önlemek için immün yanıtın adaptasyonunu kolaylaştırırlar (111). Preeklampitik gebelerdeki plasentalarda makrofaj ve dendritik hücrelerin sayısında artış saptanmıştır (112,113). Ayrıca preeklampsili kadınların plasentalarında sitokinlerin konsantrasyonunda, makrofajları yakalayabilen moleküller ve dendritik hücrelerde bir artış bulunmuştur (111). Preeklampitik plasentalarda sitokinler, makrofajlar ve dendritik hücrelerin sayısının artışı preeklampsinin patogenezinde inflamatuvar bir ortamın ortaya çıktığı hipotezini desteklemektedir (112).

2.4.5. Preeklampsi ve Kordon değişiklikleri

Primer trofoblast invazyonu plasentasyonun tamamlanması (12-14 hafta) ile sona ererken ekstravillöz sitotrofoblastların maternal spiral arterlerdeki düz kas hücrelerini tahrip ederek onların yerine geçtiği ve bu damarların adrenerjik denervasyonunu oluşturduğu ve bu damarları daha geniş ve elastik arterlere dönüştürdüğü sekonder trofoblast invazyonu 20. hafta civarına kadar devam eder.

Preeklampsi ve IUGR fetüslerde umblikal damar alanı azalmasını lokal etkili faktörlerin değişmiş bir fonksiyonu aracılığıyla umblikal damarların vazokonstriksiyonuna bağlı olabileceğini bildirmişler. İnsan UC damarları nöral innervasyondan yoksun olduğundan, vazoaktif maddelerin aktivitesi UC'nin içerisinde yer alan arterler ve venin kontrolü için çok önemli olabilir. IUGR ve preeklampside trofoblastlar ve plasenta kan damarlarında gözlenen yapısal değişiklikler; nitrik oksitin potansiyel vazodilatör madde üretimini düşürmesiyle beraber değişmiş bir dengenin sonucu olarak açıklanmıştır (58,59,60). Bu kısmen normal UA Doppler parametreleri ile IUGR fetüslerde gözlenen vazokonstrikte UC damarlarının histolojik bulgularını açıklayabilir (3,61,62). Gerçekten de, nitrik oksit plasenta içinde değil, aynı zamanda umblikal damar endotelial hücrelerde, özellikle de insan UV içinde tespit edilmiştir (63). Langille; damar gelişiminin gebelik boyunca kan akış veya basınç bağımlı olduğunu bildirmiştir (64). UA doppler parametreleri kötüleştikçe UV alanında önemli bir azalma bulunmuştur. UA alanı, UA'deki kan akımının hemodinamik değişiklikleriyle ilgili değildir.

Raio ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ilk bulgu; WJ morfometrik değişikliklerin, erken başlangıçlı preeklampsiye sahip fetüslerin kordonunda mevcut olmasıdır (47). Preeklampsi tanısı alan grupta WJ alanı daha küçük ölçülmüş. Bu değişikliklerin en önemli yönü, fetal büyüme bozuklukları ve değişmiş UA Doppler parametrelerinin yokluğunda mevcut olmasıdır. WJ, amniotik kavite ve umblikal damarlar arasındaki sıvı değişimi ile ilgili metabolik olarak aktif bir dokudur. Biyokimyasal çalışmalar, preeklamptik kadınların UC ekstrasellüler matriksinde değişiklikler olduğunu gösterdi. Bankowski arkadaşları ve Pawlicka arkadaşları, preeklamptik kadınlarda WJ'sinde, sülfatlanmış glikozaminoglikanlar ve tip III kollajende önemli bir artış ve hyaluronik asit de ise azalma saptanmışlar (48,49). Bu bulgular preeklampside, WJ'nin azalmış hidrasyon ile karakterize

olduğunu düşündürmektedir. İkinci bulgu ise UV alanının, sağlıklı gebelere göre preeklampatik kadınlarda daha küçük olmasıdır.

2.4.6. Preeklampside Doppler USG önemi

1842 yılında Christian Johann Doppler ilk olarak sonradan kendi adıyla anılan Doppler efektini tarif etmiştir. Buna göre bir ses kaynağından çıkan ses dalgasını algılayan alıcı ile ses kaynağı arasındaki mesafenin değişmesine bağlı olarak ses dalgasının frekansında meydana gelen değişme Doppler efekti olarak bilinmektedir.

Doppler akımları 3 türlü değerlendirilebilir. Bunlar:

- 1- Kantitatif
- 2- Kalitatif
- 3- Semikantitatif yöntemler

Kantitatif değerlendirme hız ölçümlerini içerir. Bunlar arasında maksimum pik sistolik hız, minimum diastolik hız gibi ölçümler yer alır. Kantitatif yöntemler açı ölçümü, çap ölçümü ve damar içi akım karakteristiğinin ölçümünde hatalar yapıldığı için klinik uygulamada pratik değildir bu nedenle günümüzde pek kullanılmamaktadır. Sadece araştırma amacıyla kullanılabilir. Kalitatif yöntemler diastol sonu akım azalması, diastol sonu akım kaybı, diastolik çentiklenme ve ters akımın değerlendirilmesidir. Semikantitatif olarak Doppler akımının değerlendirilmesi ise pulsatilite indeksi (PI), Rezistans indeksi (RI) ve Sistol / Diastol (S/D) oranını içerir. Bu indeksler açı düzeltilmesinden bağımsız olması ve damar çapının ölçülmesine gereksinim göstermediği için daha avantajlıdır (65).

Genel akım indeksleri akım şeklinin hatlarını kullanır. Burada gösterilenler:

S: Pik sistolik akım

D: End diyastolik akım (aynı zamanda bu akım şeklindeki minimum akımdır)

A (Average): Ortalama maksimum akım hızı

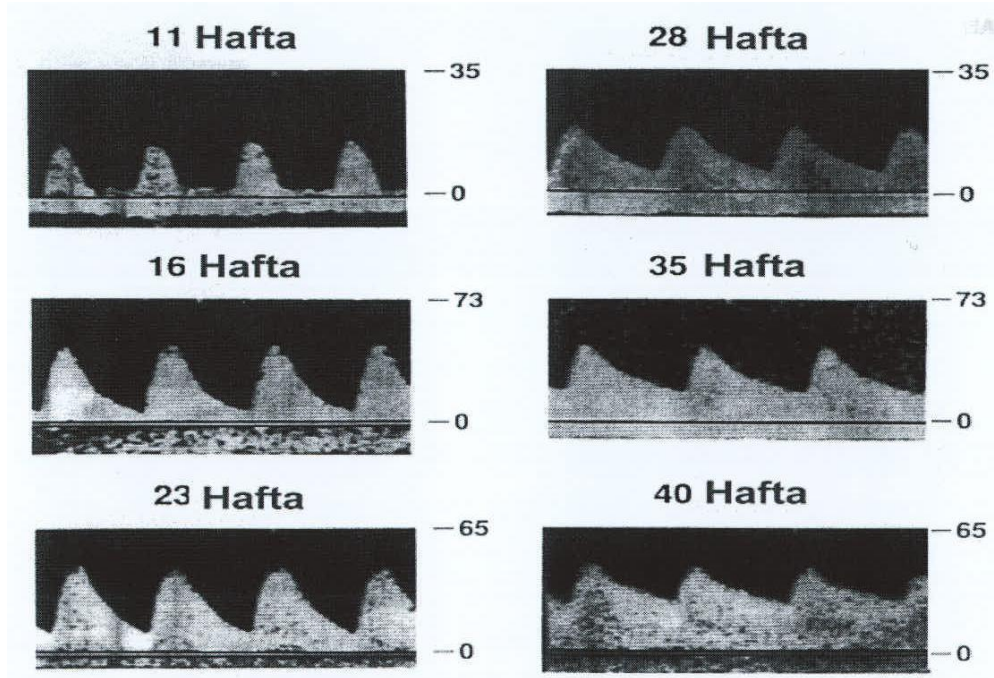
Bunlar aşağıdaki indeksleri oluşturmak için kullanılırlar:

PI= S-D/A

RI= S-D/S

1) Umblikal arterler

UA'da kan akım hızı gebelik yaşı ilerledikçe artmaktadır. Kan akımına direnç de, artmış sistolik ve diastolik kan akımına bağlı olarak sürekli düşmektedir. Diastol sonu akım genellikle ilk trimesterde izlenmezken, gebelik yaşının artmasıyla diastolik komponent belirginleşmektedir (Şekil 2.4) (66,67)



Şekil 2.4. Gestasyonel hafta arttıkça diastolik komponentin artması (68).

2.5. Gebelik ve Diyabetes Mellitus

DM tanımı olarak hiperglisemi ile seyreden karbonhidrat metabolizma bozukluğunun neden olduğu çeşitli hastalıkları tanımlar. İnsülin salgılanmasında göreceli veya mutlak bozulma ile birlikte çevre dokularda insülin etkisine periferik direnç mevcuttur. Birkaç yılda bir diyabet toplulukları tanı ve tedaviyi standardize etmek için çeşitli klinik araştırma ve deneyimlerden elde edilen bilgiler doğrultusunda diyabet tanı, tarama ve sınıflama önerilerini yeniden gözden geçirmektedir. American Diabetes Association (ADA) tarafından DM tanı kriterleri 1997 ve takiben 2003 ve 2010'da yayınlamıştır (117,118). Diyabetin çok farklı etiyolojik faktörler içeren kompleks bir hastalık olması sebebiyle, zaman içinde farklı şekillerde sınıflandırılmış ve adlandırılmıştır. Yaklaşık 50 yıl önce Priscilla White hastalığın başlama zamanına, süresine ve vasküler patolojilerin varlığı ya da

yokluğuna göre diyabetikleri sınıflandırmıştır. Daha sonraları ise mevcut Priscila White sınıflaması modifiye edilmiştir. Gebelik boyunca obstetrik komplikasyonlar açısından yüksek riskli gebeleri tespit etmekte yüksek prediktif değere sahip olması sebebi ile Priscila White sınıflaması yaygın kabul görmüştür. (Tablo 2.1.)

Sınıf	Başlangıç	Açlık kan şekeri	2. saat tokluk	Tedavi
A1	Gestasyonel	< 105 mg/dl	< 120 mg/dl	Diyet
A2	Gestasyonel	≥ 105 mg/dl	≥ 120 mg/dl	İnsülin
Sınıf	Başlangıç yaşı (yıl)	Başlangıç yaşı (yıl)	Vasküler hastalık	Tedavi
B	> 20	<10	Yok	İnsülin
C	10 – 19	10 – 19	Yok	İnsülin
D	< 10	> 20	Benign retinopati	İnsülin
F	Herhangi	Herhangi	Nefropati	İnsülin
R	Herhangi	Herhangi	Proliferatif retinopati	İnsülin
H	Herhangi	Herhangi	Kalp	İnsülin

Tablo 2.1. Gebelikte Diyabetin Sınıflaması (Priscila White Sınıflaması) (14)

A1 grubu hastalar, diyabetik diyet tedavisi ile açlık ve 2.saat tokluk kan glukoz düzeylerinin fizyolojik normal sınırlarda tutulabildiği gebeliğe özgü bir diyabet türüdür. A2 grubu diyabette ise diyetle rağmen tekrarlayan açlık ve tokluk kan glukoz düzeylerine yükseklik olması ve insülin ve/veya oral antidiyabetik tedavisi gerektiren gebelik diyabetidir (116,117). ACOG (The American College of Obstetricians and Gynecologists) ve ADA'nın desteklediği 2'inci ve 3'üncü Uluslararası gebelik diyabeti çalıştayında GDM'nin sınıf A yerine, ilk kez gebelikte ortaya çıkan veya ilk defa mevcut gebelikte tanı konulan farklı şiddette seyreden karbonhidrat intoleransı olarak tanımlanması önerilmiştir (116,117).

Bu tanımlamaya göre tedavide sadece diyet veya insülin kullanılması ve diyabetin gebelik sonrasında devam edip etmediği göz önüne alınmaz. Daha önceden mevcut olan fakat fark edilmemiş veya gebelikte başlayan glukoz intoleransını ayırt etmez. Gebelik diyabeti tedavide diyet veya diyet ve insülin tedavisini ayırmada başarısızdır. Bu ayırım önemlidir çünkü takipte kan glukoz düzeylerinin normal seyretmesi perinatal mortalite oranını önemli ölçüde azaltır. Tedavide insülin ihtiyacı olan GDM'li gebeler, sadece diyet ile kontrol altında olan diyabetik gebelere kıyasla daha kötü perinatal morbidite ve mortalite riskine sahiptir. İnsülin tedavisi gereken gebelik öncesi diyabeti olan hastalar; B, C, D, R, F, H ve T harfleri ile sınıflanır (119).

DM son olarak ADA tarafından 2010 yılında şu şekilde sınıflandırılmıştır (117).

- Tip I DM (Beta hücre harabiyeti ve insülin yetmezliği mevcuttur.)
 - a. İmmünolojik tip
 - b. İdiyopatik tip
- Tip II DM (İnsülin direnci veya insülin salgı bozukluğu mevcuttur.)
- GDM (Gebelikte glukoz intoleransının başlangıcı veya tanınmasıdır)
- Prediyabet: BGT ve Impaired Fasting Glucose (IFG) (Açlık glukoz seviyesi veya glukoz toleransı test sonuçları normalin üzerinde ancak diyabet için tanısal değil.)
- Diğer spesifik tipler:
 - a. Beta hücre işlevlerini bozan genetik nedenler
 - b. İnsülin etki mekanizmasındaki genetik nedenler
 - c. Pankreas salgısal (ekzokrin) hastalıkları

- d. Endokrinopatiler
- e. İlaç veya kimyasal maddelere bağlı gelişen DM
- f. İmmün aracılı diyabetin şekilleri
- g. Diyabete eşlik edebilecek bazı genetik sendromlar (75).

2.5.1. Diyabetes Mellitus Tipleri

2.5.1.a. Tip 1 Diyabetes Mellitus

Tip 1 DM mutlak insülin eksikliğine sebep olan pankreatik beta hücrelerinin hasarı ile karakterizedir (117).

Tip 1 DM Tip 1A ve Tip 1B olmak üzere ikiye ayrılır. Tip 1A'da pankreatik beta hücrelerinde genelde otoimmün bir hasar söz konusudur. Serumda island cell antibodies (ICA) veya diğer (antiglutamik asit dekarboksilaz-GAD65, insülin ve tirozinfosfataz, insülinoma ilişkili protein 2-IA-2, çinko transporter-ZnT8) antikorların ölçümü tanıda yardımcı olabilir. Müsbet sonuçlar immün aracılı ya da Tip 1A diyabeti gösterir. Fakat pankreatik otoantikor yokluğu Tip 1 DM olasılığını ekarte ettirmez (117,118,119,120,121). Mutlak insülin eksikliği olan bazı hastalarda otoimmünite ya da diğer beta hücre defektleri bulunmaz bunlar idiyopatik veya Tip 1B DM olarak adlandırılır. Tip 1 DM ile HLA arasında güçlü bir ilişki mevcut olup, DQA ve DQB genleri ile bağlantılıdır. Beta hücre hasarı değişken derecelerde olup bazı hastalar ketoasidoz tablosu ile başvururken bir kısım hastalar da açlık kan şekerinde hafif yükseklik ile ortaya çıkabilir. Tip 1 DM hastalar Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı, Addison hastalığı, Çölyak hastalığı, vitiligo, otoimmün hepatit, myastenia gravis ve pernisiyoz anemi gibi ototimmün bozukluklara yatkındır. Tip1 DM'nin genel popülasyonda görülme oranı %0.1-0.4 arasında seyretmektedir. Tip 1 DM hastaları genellikle 30 yaş altı hastalar olmak ile birlikte Tip1 DM her yaşta saptanabilen bir hastalıktır. Bu hastalarda ise diyabetik ketoasidoz (DKA) sık rastlanan bir komplikasyondur (117,118,119,120,121).

2.5.1.b. Tip 2 Diyabetes Mellitus

Erişkinlerde görülen en sık diyabet tipidir. Hiperglisemi, insülin eksikliği ve direnci ile karakterizedir. Diyabetik hasta grubunun ise yaklaşık %90-95'ini teşkil eder. Prevelansı artan obezite sıklığına bağlı olarak giderek artmaktadır. İnsülin eksikliği ve direnci genetik

ve çevresel etkenler ile oluşmakta olduğundan her hasta için kesin bir neden belirlenmesi güçtür. Hipergliseminin kendisi de pankreas beta hücre fonksiyonlarını bozar ve insülin direncini artırır. Tip 2 DM hastaları genelde hiperglisemi ile başvursalar da ketoasidoz görülebilir. DKA Tip 1 DM ile benzer mekanizma ile oluşur. Tip 1 DM aksine Tip 2 DM genellikle daha ileri yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Tip 1 DM'ye kıyasla genellikle insülin tedavisine çok ihtiyaç duymazlar. DKA Tip 2 DM'de sık rastlanan bir bulgu değildir. Tip 2 DM'de tanımlı hastalarda daha çok non-ketotik hiperosmolar koma görülür. Aile anamnezleri ise dikkat çekicidir (117,122,123).

2.5.1.c. Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM)

Mevcut gebelikte başlayan ya da ilk kez gebelik esnasında tanı alan çeşitli derecelerdeki glukoz metabolizma bozuklukları GDM olarak adlandırılmaktadır. Fakat bu tanımlama gebelik öncesi var olan tanısı konulmamış bir DM'yi dışlamaz (124). Gebeliklerin %7 gibi bir oranı GDM ile komplike hale gelmektedir. Farklı popülasyonlarda ise GDM oranı %1 ile %14 arasında değişebilmektedir (117). Fetal anomali görülme insidansı aşikar diyabetin aksine GDM'de artmamıştır. Ayrıca intrauterin fetal ölümler aşikar diyabeti olan gebelerde GDM'ye kıyasla daha yüksek bir oranda görülmektedir (125). International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) önerisi ise gebeliğin ilk başlarında ilk prenatal muayene esnasında tanı konulan diyabet olgularına GDM değilde pregestasyonel DM denilmesini, ikinci yarısında tanı alanlara ise GDM denilmesini önermiştir (126).

Diyabetle komplike olmuş gebelikler normal gruba göre artmış birtakım maternal ve fetal riskler içermektedir. GDM'de normal kan glukoz seviyeleri sağlanamaz ise annede sezaryen ile doğum ve ileriki yaşamda aşikar diyabet gelişimi riski artarken, bu annelerden doğan bebeklerde makrozomi, doğum travması, neonatal morbidite, hipoglisemi ve ileriki yaşlarda obezite ve Tip 2 DM görülme olasılığı artmaktadır. GDM iyi kontrol altına alınır ise preeklampsi ve benzeri gebelik komplikasyonları ve/veya makrozomi gibi yenidoğan dönemine ait olumsuz sonuçların görülme riski belirgin olarak azalmaktadır. GDM taramasının faydalarına bakıldığında, başarılı tedavi edilmiş GDM olgularında özellikle makrozomi, omuz distosisi ve preeklampsi gibi maternal ve fetal morbiditede ciddi azalma olduğu gösterilmiştir. 2013 yılına ait bir meta analizde uygun gebelik diyabeti tedavisinin, preeklampsi riskinin, doğum ağırlığı >4000 gram olması riskini ve omuz distosisi riskini

anlamli şekilde azaltdığı ve bunun yanında gebelik diyabeti tedavisinin tek olumsuz yanının ise prenatal muayene sayısındaki artış olduğu bildirilmiştir (127).

2.5.2. Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Aşık DM (Tip1 DM ve/veya Tip 2 DM) tanısı koymak için hiperglisemi klasik semptomları ile birlikte random bakılan kan glukoz değeri 200 mg/dl veya üzerinde ise aşık diyabet tanısı konur (128).

Asemptomatik bireylerde diyabet tanısı aşığıdaki kriterlerden herhangi birinin varlığında konur:

- 8 Saat açlık sonrası bakılan açlık plazma glukozu (APG) ≥ 126 mg/dl (≥ 7.0 mmol/L)
- 75 gr glukoz ile yapılan Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) sırasında 2'inci saat glukoz değerin ≥ 200 mg/dl (≥ 11.1 mmol/L)
- HbA1c ≥ 6.5 olması koşulları aranmaktadır.

Hiperglisemi semptomları uyumsuz ise diyabet tanısını destekleyen test tekrar edilmelidir (128,129).

DM tanı kriterleri glukoz düzeyi ile retinopati gelişme riski arasındaki ilişkiye dayanılarak belirlenmiştir. APG ≥ 126 mg/dl; OGTT'de 2'inci saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dl; HbA1c ≥ 6.5 değerleri artmış retinopati prevalansı ile ilişkilidir (116).

2006'da World Health Organization (WHO) diyabeti APG ≥ 126 mg/dl, OGTT'de 2'inci saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dl olarak tanımlamıştır. 2011'de HbA1c ≥ 6.5 değerinin diyabet tanısında kullanılabileceği kararını vermiştir. HbA1c'nin 6.5 altındaki değerleri plazma glukoz düzeyi ile konan diyabet tanısını dışlamamaktadır (88).

APG < 110 mg/dl ise normal fakat 110-126 mg/dl arasında ise impaired fasting glucose; bozulmuş açlık glukozu (IFG) olarak tanımlanır. IFG belirlendiğinde kesin tanı için OGTT yapılması gerekir. OGTT sırasında 2'inci saat plazma glukozu < 140 mg/dl ise normal fakat 140-200 mg/dl ise BGT olarak yorumlanır (116).

ADA Kriterleri; 2003 yılında ADA diyabet tanısında APG ve 75 gr OGTT testinin kullanılmasını önermiştir. 2009 yılında uluslararası uzman komitesi HbA1c \geq %6.5 değerini tanı kriterlerine eklemesini önermiş, ADA, European Association for the Study of Diabetes (EASD) ve WHO bu kararı onaylamıştır (116,129,130,131).

ADA Bildirisindeki Tanımlar:

1. Normal sınırlar:
 - APG <100 mg/dl (<5.55 mmol/L)
 - 2'inci saat OGTT <140 mg/dl (<7.77 mmol/L)
2. Diyabet riski artmış grup:
 - IFG: APG 100 ile 125mg/dl arası (5.55-7 mmol/L)
 - BGT: 75 gr OGTT 2'inci saat glukoz değeri 140-199 mg/dl arası (7.77-11 mmol/L)
 - HbA1c %5.7-6.4 arası
3. Diyabetes mellitus:
 - APG \geq 126 mg/dl (\geq 7.0mmol/l)
 - 2'inci saat OGTT \geq 200 mg/dl (\geq 11.1 mmol/L)
 - HbA1c \geq %6.5 olarak belirtilmiştir (27,51-53).

2.5.3. Gebelikte Diyabet Tanı ve Taraması

Gebelikte saptanan değişik derecelerdeki karbonhidrat intoleransının çok büyük bir çoğunluğunu GDM oluşturmaktadır. GDM ilk kez gebelik sırasında başlamış veya saptanmış olan çeşitli derecelerdeki karbonhidrat intoleransı olarak tanımlanır.

GDM için artmış risk faktörleri düşünüldüğü zaman önceki gebelikte BGT varlığı yada GDM hikayesi mevcut olması öncelikli risk faktörleri olarak sayılabilir. Yine yüksek Tip 2 DM prevalansına sahip popülasyona mensup olma ve birinci derece akrabalarda DM öyküsü olması risk faktörleri arasındadır. Gebenin vücut ağırlığının gebelik öncesi olması gerekenden %110 kadar fazla olması veya VKİ >30 kg/m² olması ayrıca gebelik öncesinde, mevcut gebelikte ve gebelikleri arasında aşırı kilo alımı olması risk faktörlerindedir. İleri maternal yaş (35 yaş üzeri), iri bebek (>4000 gr) doğurmak, annenin doğum ağırlığının az yada çok olması (>4000 gr veya <2700 gr), daha önceden sebebi

bilinmeyen intrauterin ex öyküsü olması, anomalili bebek doğurma anamnezi olması risk faktörleri arasındadır. Gebenin ilk prenatal kontrolünde glukozüri saptanması, steroid kullanımı, polikistik over sendromu öyküsü, metabolik sendrom ve hipertansiyon öyküsü ise diğer risk faktörlerindedir.

Taramada amaç tanı değil risk altındaki grubu saptamaktır. Önceleri tarama için gebenin kişisel ve ailesel hikayesi kullanılıyordu. Ailede diyabet öyküsü olan veya daha önceki gebeliklerde ölü doğum, makrozomik bebek hikayesi olanlar tanısız 3 saatlik 100 g OGTT'ye yönlendiriliyordu. Ancak bu şekilde hikayeye dayalı tarama ile GDM' lilerin %50 si tanınabiliyordu. Daha sonra O'Sullivan ve arkadaşları tarama için 1 saatlik 50 g yükleme testini ortaya attılar (135,137,140).

O'Sullivan'ın yapmış olduğu orijinal çalışmasında venöz tam kanda saptanan plazma glukoz eşik değeri 130 mg/dl'dir. Bu 130 mg/dl değeri referans olarak alındığı zaman 50 gr OGTT'nin sensitivitesi %79, spesifitesi ise %87 olarak bildirilmiştir. Bu çalışma bu alanda yapılmış en değerli çalışmadır. Çalışmanın önemi ise çalışmaya dahil edilen hastalara 50 gr OGTT ile tarama testi yapılması ve altın standart olarak kabul edilen 100 gr OGTT ile tanı testi yapılmış olmasıdır. Laboratuvarlarda glukoz ölçümünün tam kan yerine plazma örneklerinden ve Somogy-Nelson metodu yerine, daha spesifik enzimatik metodlarla yapılmaya başlamasıyla, eşik değerler de yeniden gözden geçirilmiştir. Tam kandan ölçülen 130 mg/dl olan eşik değeri, plazmada 148 mg/dl değerine tekabül etmektedir. Plazmadan bakılan glukoz değeri tam kandan yaklaşık olarak %14 daha yüksektir. Somogy-Nelson metodu glukoz haricinde diğer indirgeyici maddeleride tespit etmektedir. Somogy-Nelson metodunda bu sebep ile yaklaşık 5 mg/dl civarında bir yanlış yükseklik söz konusu olmaktadır. Enzimatik metodlarda bu durum olmadığı ve daha hassas olduğu için 5mg/dl kadar daha düşük glukoz değerleri tespit edilmektedir. Bu mevcut duruma bağlı düzeltmeler yapıldığı vakit O'Sullivan'ın eşik değeri olan 130 mg/dl değeri 142 mg/dl olarak değiştirilmiştir (137,141,142).

GDM tanı ve taramasında çok farklı yaklaşımlar mevcuttur. İki basamaklı yaklaşım modelinde ilk etapta 50 gr OGTT yapılarak hastalar tanısız test endikasyonu açısından değerlendirilirler. 50 gr OGTT'nin içilmesinden sonra 1'inci saatte PG ölçümü yapılır. Glukoz ölçüm sonucu >140 mg/dl olan hastalara GDM tanısı için doğrulama testi olan 100

gr OGTT ile 3 saatlik tanı testi yapılır. Tek basamaklı tarama modelinde ise 50 gr OGTT ile tarama yapılmadan direkt olarak 75 gr glukoz ile 2 saatlik OGTT ile tanısal test yapılır. 50 gr OGTT’de son yemek yenilen zamandan bağımsız olarak günün herhangi bir vaktinde gebelere 50 gr glukozlu sıvı içirildikten 1 saat sonra PG düzeyi değerlendirilir. Ölçüm sonucu >140 mg/dl olan hastalara GDM tanısı koymak için tanısal testler olan 100 gr ya da 75 gr OGTT yapılmalıdır. 50 gr OGTT yüklemesinde 1’inci saat PG >180 mg/dl olması ise GDM tanısı konulması için yeterlidir. Bu durumda doğrulama için OGTT yapmaya gerek yoktur (133).

100 gr OGTT için bir takım şartlar gereklidir. Öncelikle 50 gr OGTT aksine 100 gr OGTT için gebenin aç olması gerekmektedir. Hatta üç gün öncesinden başlamak üzere günde en az 150 mg karbonhidrat tüketimi olmadır. Test sabah uygulanmalı, test süresince ise gebe oturur pozisyonda olmalıdır. Test esnasında sigara tüketimi olmamalıdır. 100 gr OGTT sonucunda en az iki değer yüksekliğinde GDM tanısı konulmaktadır. 100 gr OGTT sonucunda yüksek değerler için National Diabetes Data Group (NDDG) tarafından önerilen ya da Carpenter ve Coustan tarafından önerilen referans değerleri kullanılır. Bu değerler ise açlık 95 mg/dl, 1’inci saat glukoz değeri 180 mg/dl, 2’inci saat glukoz değeri 155 mg/dl ve 3’üncü saat glukoz değeri ise 140 mg/dl olarak belirtilmiştir (133,135). 75 gr OGTT sonucunda tek bir değer yüksekliği saptanması GDM açısından tanı değerine sahiptir. IADPSG tarafından önerilen referans değerler testi yorumlamak için kullanılmaktadır. Bu referans değerler ise açlık kan glukozu 92 mg/dl, 1’inci saat glukoz değeri 180 mg/dl ve 2’inci saat glukoz değeri 153 mg/dl olarak baz alınır. 75 gr OGTT, 100 gr OGTT’ye kıyasla daha duyarlı ve gebeler için daha iyi tolere edilebilen daha uygun bir testtir. Olumsuz sonuçlar açısından riskli gebelerin saptanmasında gayet duyarlı bir testtir.

Bu duyarlılığın daha yüksek olma sebebi ise, testin pozitif olarak kabulü için yüksek tek bir değer varlığının yeterli olmasıdır. Yapılma şekli ve test öncesi gerekli hazırlık ile şartlar ise 100 gr OGTT ile aynıdır. 75 gr OGTT ve 100 gr OGTT değerleri detaylı olarak tablo 2.2 de verilmiştir (146).

Tablo.2.2. OGTT ile GDM tanı kriterleri (99,100)								
Kriterler	Yıl	Basa mak	Tanı İçin Kullanılan Glukoz sayısı	Glukoz Yükleme Dozu	Glukoz düzeyi(mg/dl)			
					açlık	1.sa	2.sa	3.sa
O'Sullivan	1964	2	2	100	90	165	145	125
NDDG	1974	2	2	100	105	190	165	145
Coustan ve Carpenter	1982	1	2	100	95	180	155	140
WHO	1999	1	1		126	-	140	-
IADPSG	2010	1	1		92	180	153	-

2.5.4. Diyabetin Perinatal Komplikasyonları

Diyabetik gebelerde mevcut perinatal mortalitede ki azalma 1922 yılında insülinin bulunması ve tedavide kullanımı ile azalmıştır. Gerek insülinin keşfi olsun, gerek obstetri alanındaki ve yenidoğan yoğun bakım alanındaki gelişmeler olsun mevcut gelişmelere bağlı perinatal mortalitede yaklaşık 30 kat gibi bir azalma olmuştur. Maternal glisemik kontrole ulaşmadaki gelişmelere bağlı olarak DM tanılı gebeler miada kadar takip edilmiştir. Diyabetik gebelerin miada kadar takip edilmesi iyatrojenik Respiratuar Distress Sendromu (RDS) oranlarını bariz bir şekilde azaltmıştır. Tüm bu gelişmelere rağmen hala diyabetik gebelerdeki perinatal mortalite oranları normal gebelere kıyasla iki kat fazladır (147,148).

Pregestasyonel DM tanılı gebelerde saptanan fetal ve neonatal komplikasyonlar hastanın glisemik kontrolü ile doğrudan ilişkilidir. Hatta prekonsepsiyonel dönemden başlayıp doğuma kadar olan süreçte, gebenin glisemik kontrolün çok iyi sağlanması, diyabete bağlı konjenital malformasyonları, fetal ve neonatal riskleri neredeyse diyabeti olmayan

gebelerin seviyesine indirir. Konjenital malformasyonlar, pregestasyonel diyabeti olan gebelerde 2-4 kat daha fazla görülür ve direkt olarak perikonsepsiyonel dönemdeki hipergliseminin derecesi ile ilişkilidir. Tip 1 DM olan gebelerde %2.9-7.5 Tip 2 DM olan gebelerde ise %2.1-12.3 oranında malformasyonlar gözlenir (147,148).

Abortus : Diyabetik kadınlarda özellikle perikonsepsiyonel dönemde glisemi kontrolü yetersizse spontan düşük oranlarının daha fazla olduğu saptanmıştır. Ayrıca sınıf C, D, F' ye doğru çıktıkça abortus sıklığı artmaktadır. Perikonsepsiyonel dönemde iyi glisemi kontrolüyle düşük riski normal popülasyondaki oranlara iner. Bu dönemde HbA1c değerlerine bakılmalı, eğer yüksekse hasta daha sıkı takip edilmelidir (151,152,153).

Konjenital Anomaliler : Genel popülasyonda %1-2 sıklığında görülen konjenital anomaliler özellikle pregestasyonel aşikar diyabeti olanlarda 4-8 kat dahafazladır ve diyabetik gebeliklerdeki en önemli perinatal ölüm nedenidir (151,152,154,155). Her sistemde anomaliler görülebilse de diyabetik anne bebeklerinde başlıca kardiyak ve merkezi sinir sistemi anomalileri görülür. Kaudal regresyon sendromu ise nadir görülen ama diyabete özgü bir anomalidir. Paternal diyabet, normoglisemik anne veya birinci trimestr sonrası gelişen gestasyonel diyabet varlığında konjenital anomali oranında artış saptanmaması embriyogenez dönemindeki glisemik kontrolün patogeneze ana rolü üstlendiğini göstermektedir. Birinci trimesterde HbA1c düzeyi yüksek saptanan gebelerde konjenital anomalilere daha sık rastlanmaktadır. HbA1c düzeyi arttıkça anomali görülme oranı da artmaktadır (152).

Hipergliseminin hangi mekanizma ile anomalilere neden olduğu net değildir. inositol, prostaglandinler ve serbest oksijen radikallerinin metabolizmalarını etkilediği düşünülmektedir. Nitekim birer antioksidan olan vitamin E ve C nin hayvan deneylerinde hiperglisemiye bağlı anomalileri azalttığı gösterilmiştir. Benzer şekilde prostaglandinlerle de aynı sonuç görülmüştür (157). Gebeliğin 3. - 6. haftaları embriyonun teratojenlere en duyarlı olduğu haftalardır. Eğer bu dönemde uygun glisemik kontrol sağlanırsa anomali oranları genel popülasyon seviyesine inebilmektedir. Gebe kalmayı düşünen diyabetik kadınlar bu konuda özellikle bilgilendirilmelidir (156).

Makrozomi ve LGA : Makrozomi gestasyonel yaştan bağımsız olarak 4000 g üzerindeki fetüsü tanımlar (4500 gr ve üstünü kabul edenler de vardır). Large for Gestational Age

(LGA) ise doğum kilosunun gebelik haftasına göre 90. persentilin üstünde olmasıdır (152,158,159). Normoglisemiklerle karşılaştırıldığında makrozomi diyabetiklerde üç kat daha fazladır ve bu durum diyabetik anne bebeklerindeki birçok morbidite ile ilişkilidir. Bu bebeklerde tipik olarak fetal iskelet sistemi aşırı gelişmeden etkilenmezken özellikle omuz ve gövdelerinde aşırı yağ birikimi olur. Normoglisemik annelerin makrozomik bebekleriyle karşılaştırıldığında bu bebeklerde baş/omuz oranı azalmış, omuz genişliği ve üst ekstremitte cilt altı kalınlığı artmıştır. Diyabetik anne bebeklerindeki bu anormal antropometri aynı kilodaki diğer bebeklere oranla omuz distosisi riskini daha da arttırmaktadır (161,162). Makrozomi gelişimindeki ana unsur maternal hiperglisemiye cevap olarak gelişen fetal hiperinsülinemi gibi görünmektedir. Maternal glikoz seviyelerinin yaklaşık %80'i fetüste de olur. Böylece hiperglisemik annelerin fetüsleri daha fazla insülin sentezlerler. Fetüste insüline duyarlı dokular olan karaciğer, yağ dokusu, kas dokusu, kalp, adrenal glandlar, pankreas gibi dokular hipertrofi ve hiperplaziye uğrar. Beyin, böbrekler ve femur boyunda ise aynı değişim görülmez.

Benzer şekilde diyabetiklerdeki insülin rezistansı ve hipoinsülinemik durum sonucu maternal aminoasit kullanımı azalmakta ve dolaşımdaki artmış olan aminoasitlerin fetüse geçerek insülin sekresyonunu uyarması sonucu fetal gelişim hızlanmaktadır(151). Diyabetin yanı sıra iri bebek öyküsü, gebelik öncesi kilo, gebelikte alınan kilo, multiparite, erkek fetüs, 40 haftayı geçen gebelikler, maternal boy ve 100g OGTT'si negatif ancak 50 g taraması pozitif olması makrozomi için diğer risk faktörleridir (161).

Fetal Gelişme Kısıtlılığı : Daha çok pregestasyonel diyabetiklerde görülür. Diyabete bağlı mikro ve makrovasküler komplikasyonu gelişmiş gebelerde uteroplasental yetmezliğe bağlı olarak gelişir (156).

İn Utero Mort Fetalis : Nedeni tanımlanamayan ölü doğumlar aşikar diyabet ile komplike olmuş gebeliklerde rastlanan bir durumdur. Bu infantlar tipik olarak yaşına göre büyüktür ve genellikle yaklaşık 35 hafta veya sonrasında doğumdan önce ölürlür. İnsidansı %1 civarındadır (163). Buradaki mekanizma tam bilinmemekle beraber, glikozun fetal eritrositlere bağlanmasıyla ortaya çıkan hipoksi veya glikoz hareketleriyle, su ve elektrolitlerdeki ani yer değişimlerinden şüphelenilmektedir (162). Optimum glisemik kontrol ve yakın izlem ile bu duruma daha nadir rastlanılması sağlanabilmektedir.

Doğum Yaralanmaları : Omuz takılması ve brakial pleksus yaralanmalarını içeren doğum yaralanmaları diyabetik anne bebeklerinde ve makrozomik bebeklerde daha sık rastlanmaktadır. Normal gebelerde %0.3 - %0.5 oranında omuz distosisi gelişirken bu oran diyabetiklerde 2-4 kat daha fazladır. Omuz distosislerinin yarısı normal kilolu bebeklerin doğumu sırasında oluşmakla beraber 4000 g üstünde insidans 10 kat artmakta ve eğer maternal diyabet mevcutsa 4000 g üzerindeki her 250 gr için risk 5 kat daha artmaktadır (152).

2.6. Kordon ve biyomekanik özellikler

2.6.1. Umbilikal kordonun biyokimyasal yapısı ve biyomekanik özellikler ile ilişkisi

Umbilikal kordon içinden geçen arter ve venleri mekanik etkilerden koruyan bir mekanizmadır diyebiliriz. Fetusun kardiyak dolaşımının devamı olan uterin arterler ve ven fetusun sağlık durumunu anlamamızı sağlayan bir aracı olarak düşünülebilir. Kordonun biyomekanik, biyokimyasal ve biyomoleküler yapısını kompleks değerlendirdiğimizde fetal iyilik halinin devamını sağlamada bazı bozuklukları engelleyebiliriz (164). Bu multidisipliner yaklaşım gebelik sonuçlarını iyileştirmede katkı sağlayacaktır.

Umbilikal kordonun içindeki umbilikal arterler internal elastik membran içermezler, ancak az miktarda duvarında elastin içerirler. Umbilikal vende ise subintimal elastik tabaka mevcuttur. Kollajen mekanik yapıyı sağlayan ana protein; damar direncinde destek sağlayan en önemli bileşendir. Buna karşılık elastin ise uzamayı sağlayan ana bileşendir. Birçok arter duvarında elastik fiberler damar duvarını sararak dokunun mekanik yant vermesini sağlar. Buna karşılık olarak damar duvarındaki kan basıncına yanıt oluşturarak elastik genişleme sağlarlar. Kardiyovasküler damarlarda adventisya tabakası gözlenmemiştir. Umbilikal kordonda ise adventisya görevi yapan katı ve mekanik etkilere karşı görev yapan wharton jölesi bulunmaktadır. WJ; ekstrasellüler matrix içeren gözenekli bir dokudur. Bu fibröz ve gözenekli doku, elastin ve kollajen içererek kordonun sağlam bir kablo gibi olmasını sağlar. WJ içerisindeki bu gözenekli yapılar oldukça yoğun hiyalüronik asit, proteoglikanlar ve WJ'nin mukoid ve vizköz bir yapı olmasını sağlayan bazı molekülleri içerir. Bu yapısı sayesinde damarların çevresel etkenlerle çevresine müdahalesini ve damar yapısının korunmasında mekanik desteği oluşturur (164,167,168).

Miyofibroblastlar; düz kas hücreleri ve fibroblastlardan oluşurlar, WJ'deki protein ve kollajen yapılarla beraber umblikal kordon kan akımının düzenlenmesini sağlayan güçlü bir yapı oluştururlar. Arter ve venlerin damar duvarlarındaki endotel hücreleri normalden farklı şekilde organelden oldukça zengindir; ki bu durum amniotik sıvı formasyonunda rol oynuyor olabilir (164).

2.6.2. Umblikal kordonun biyomekanik değerlendirilmesi

Birçok yayın kordondan kesit alarak, onun basınç altında biyomekanik davranışını incelemiştir. Umblikal kordon intrauterin nadiren direkt yoğun basınca maruz kalır. Örneğin fetusa birkaç kez dolandıysa veya doğum sırasında direkt basınca maruz kalır. Kordonda ciddi basınç maruziyeti sonucunda rüptür gibi kötü sonuçları çok nadir görüyoruz (168,169). Bu dayanımı açıklamak için biyomekanik özellikleri ve gebelerin farklı bozukluklarında kordondaki mekanik değişimleri gözlemlemek gereklidir.

Kordonun tek-eksenli çekme testleriyle dayanıklılık, dayanım, elastisitesi ölçülebilir. Bu değerlendirmelerle WJ gözenekli yapısıyla mekanik davranış arasında ilişki gözlenmiştir (169). Geniş gözenekli, içerisinde su seven moleküller içeren, yapısında hyaluronik asit ve GAG, proteoglikan miktarıyla ilişkili olarak WJ yoğunluğu değişir. Preeklampsi gibi hipertansiyon olgularında ECM bileşenleri mekanoreseptörlerde değişim gözlenmiştir. Kordon alanında azalma, ECM'de azalma ve WJ'de azalma, umblikal ven alanında azalma izlenmiştir. Elastin ve kollajen miktarında azalma olduğu bulunmuş, damar duvarında düz kas hücrelerinde kalınlaşma izlenmiştir. Arter duvarından salınan Matrixmetalloproteinazlar (MMP); MMP-1 (collagenase 1), MMP-2 (gelatinase A), MMP-3(stromelysin 1), ve MMP-9 (gelatinase B) kollajenaz enzimlerini aktive eder; kollajen miktarını azaltır. Preeklampside elastin-kollajen miktarında azalma gözlenir. Bununla birlikte artmış proteoglikanlar beraberinde hyaluronik asitin azalmasına neden olur; bu durum WJ'nin su emme gücünü azaltır, dayanıklılığını ve basınca karşı direncini azaltır. Preeklampsi hemodinamik süreçlerle umblikal kordonda biyomoleküler değişiklikler yaparak aslında mekanik olarak kordonda değişimlere bu şekilde neden olur. (164)

Kordonun mekanik davranışlarını incelerken örneklerde WJ, umblikal arter ve ven kesitte yer alır, bu nedenle homojen bir materyal olmadığı için mekanik davranışını açıklarken multifaktöryel düşünölmelidir.

2.6.3. Çekme test yöntemleri

Kordonun mekanik davranışının testlerini in vitro olarak değerlendirebiliriz. Bu yöntemle dokunun mukavemetini değerlendirmek için yıkıcı çalışmalar yapılabilir. Bu çalışmalarda en sık kullanılan yöntem çekme testidir. Bu yöntem ile kordonun anizotropik, doğrusal olmayan ve viskoelastik davranışları incelenebilir.

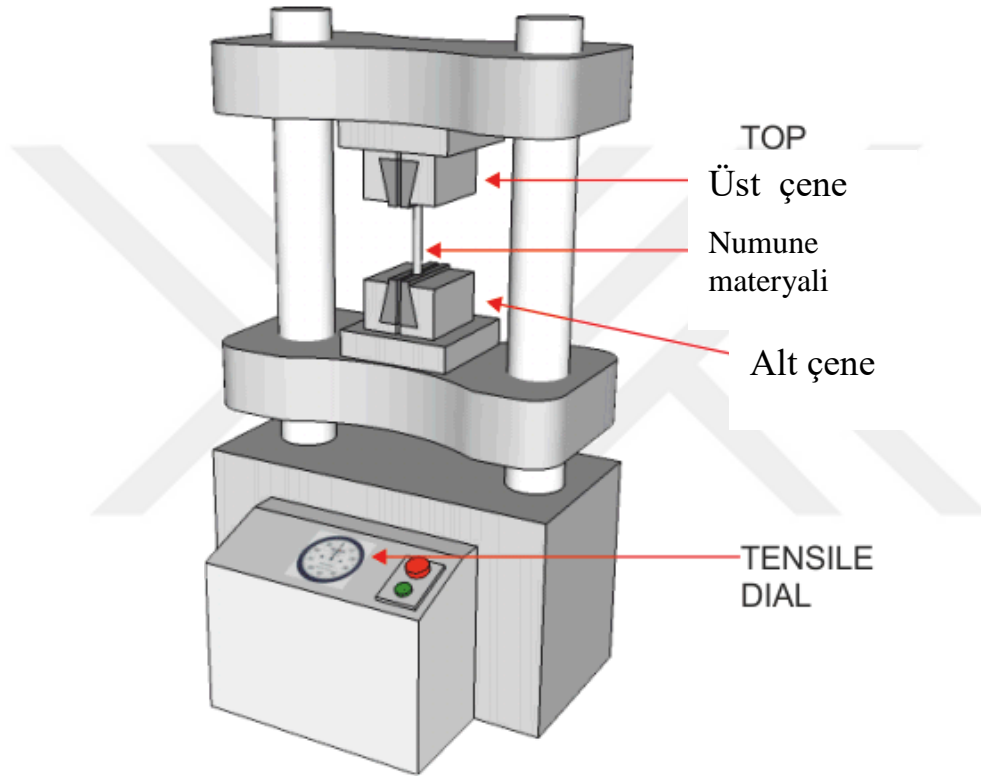
Çekme deneyi (test), çekme deneyi makinesi ve numuneden oluşan bir düzendir. Çekme deneyi numunesi, mekanik özellikleri kontrol edilecek malzemeden parça alınarak ilgili standarda uygun şekilde belirli bir geometride deneye hazır hale getirilen örnektir. Çekme deneyi makinesi, aşağı veya yukarı yönde hareket edebilen çenelerinin arasına bağlanan numuneyi kopana kadar sabit hız ile çekebilen cihazdır. İlave olarak kullanılan yazılım, deney esnasında uygulanan kuvveti ve uzama miktarını aynı anda kaydeder. Şekil 3.1’de çekme deneyi makinesi ve deney sırasında çenelere bağlı halde bulunan bir numune gösterilmektedir (165).



Şekil 3.1. *Laboratuvarımızdaki çekme testi düzeneği ve numunenin yerleştirilmiş örneği*

2.6.3.a. Tek eksenli çekme testi

Tek eksenli çekme testi umblikal kordonun mekanik özelliklerini araştırmada kullandığımız tekniktir. Kullanımı kolay ve eksenel mekanik etkilerin ölçümü için çok uygundur. Kordonun mekanik davranışının anlaşılmasını sağlar ancak 3 boyutlu davranışı anlamak için çift eksenli testler daha uygundur.(165)



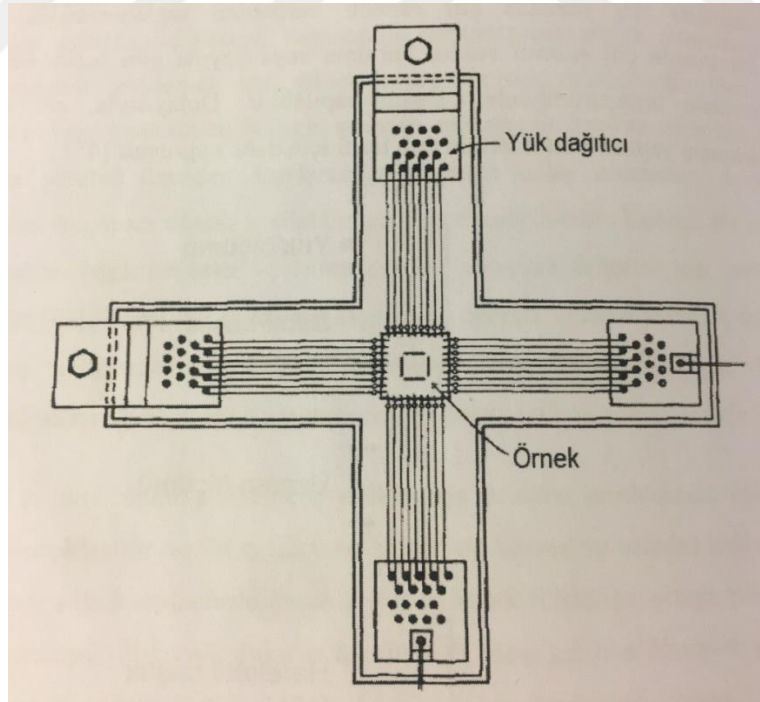
Şekil 3.2. Tek eksenli çekme testi makinası örnek çizimi

Tek eksenli gerilim testi, malzeme karakterizasyonunu anlamada temel bir test biçimidir. Amaç, her iki ucundan veya bir ucundan çekerek bir numunenin uygulanan yüklemeye veya yer değiştirmeye nasıl tepki vereceğini değerlendirmek ve uzama direncini ölçmektir. Çekme testleri, elastisite modülü, çekme mukavemeti, kopma uzaması ve akma dayanımı gibi bir malzemenin çeşitli mekanik özelliklerini belirlemek için kullanılır. Hooke yasasına göre, elastik davranış gösteren bir materyal eksenel deformasyona doğrusal tepki verecektir (165).

2.6.3.b. Çift eksenli çekme testi

Kordon gibi 3 boyutlu yapısal modellerde malzeme parametrelerinin elde edilmesi için çift eksenli mekanik testler uygulanabilir.

Lanir ve Fung kare şeklindeki yumuşak dokularda çeşitli mekanik özellikleri ölçebilecek bir çift eksenli cihaz tasarımı geliştirmiştir (Şekil 3.3) (166). Bu tasarımla doku örneği üzerine çeşitli yüklemeler elde edilmiştir: gerilme-şekil değiştirme ilişkisi, bir ekseninde sabit bir yer değiştirmeyi korurken diğer bir eksen üzerinde yer değiştirmeyi değiştirerek veya her iki ekseninde yer değiştirmeyi dinamik olarak eşzamanlı değiştirerek ölçmüştür. Gerilme gevşemesi, yer değiştirmede hızlı bir artıştan sonra kuvvetteki değişim oranı olarak ölçülürken, sünme, sabit bir kuvvet uygulandığında yer değiştirmedeki değişim oranı olarak ölçülmüştür. Daha sonra geliştirilen çift eksenli sistemler de Lanir ve Fung sistemine dayanmaktadır. Mitchell ve arkadaşları cilt gibi yumuşak dokulara, kullanıcı tarafından belirlenmiş birim şekil değiştirmeleri uygulamak için kullanılabilecek bir çift eksenli cihaz sunmuştur (166).



Şekil.3.3. Lanir ve Fung çift eksenli çekme test örneği

2.6.4. Biyomekanik parametreler

Gerilme; bir madde içindeki dış yüklerden veya kuvvetlerden kaynaklanan birim başına kuvvet (veya basınç) olarak tanımlanabilir.

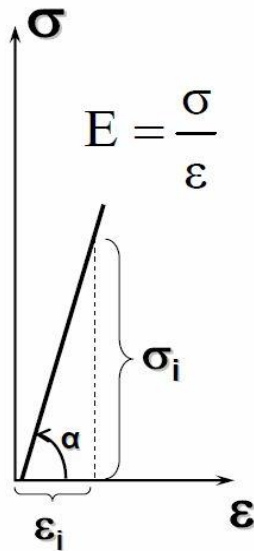
Birim şekil değiştirme; uzunluktaki değişimin orjinal uzunluğa bölünmesiyle elde edilir.

Elastik bölge; yük veya gerilme altında deforme olmuş bir malzemenin gerilme ortadan kalktığında orijinal şekline döneceği gerilme-genleme eğrisinin doğrusal bölgesidir. Elastik bölgenin eğimi elastisite modülüdür. (Young modülü)

Elastisite Modülü; malzemeye uygulanan gerilmenin, uygulanan gerilmeden dolayı meydana gelen birim şekil değişimine oranıyla elde edilir. Bir malzemenin elastisite modülü ne kadar yüksek ise plastik yani kalıcı şekil değişimine uğramadan dayanabileceği kuvvet o kadar yüksek veya elastik uzama oranı o kadar düşüktür. ($E = \sigma / \epsilon$) (şekil.3.4.)

Viskozite; nesnenin kuvvet ile deforme olması ancak kuvvet kaldırıldıktan sonra orijinal haline dönmemesi nedeniyle elastisitenin zıttıdır.

Viskoelastisite; viskozite ve elastikiyet özelliklerine sahip malzemeleri tarif eder. İnsan vücudunda örneği deri, örneğin umbilikal kordon viskoelastiktir (170).



ϵ : Birim yer değiştirme (mm)
 σ : Gerilme (mPa)
 α : Elastisite modülü

Elastisite modülü hesaplaması yapılırken kullanılan birkaç adet metot vardır biz çekme cihazından elde ettiğimiz verileri kullanarak Teğet (tanjant) modülünü kullandık. Teğet modülü, belirtilen herhangi bir gerilme ya da birim uzama değeri için gerilme-birim uzama eğrisinin eğimidir. Teğetin açısı gerilme-birim uzama eğrisinin elastik bölgesinde elastisite modülüne eş değerdir ($E = \tan \alpha$).

Şekil 3.4. Gerilme - Genleme Diyagramı ve Elastisite Modülü

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik araştırmalar Etik kurulu'nun KÜ GOKAEK 2019/253 nolu onayı alınarak, Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum abd. ve Teknoloji Fakültesi, Biyomekanik Laboratuvarında gerçekleştirildi.

Bu çalışmada Eylül 2019-Aralık 2019 tarihleri arasında kliniğimizde doğum yapan olgular prospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastalardan onam alınarak, umblikal kordon kesitleri; gruplar arası özellikleri değerlendirmek ve karşılaştırmak üzere 3 gruba ayrıldı. İstatiksel power analiz yapılarak her bir gruptan 30 hasta toplam 90 hasta incelenmesi planlandı. Diyabetik olan gebeler, Preeklampşik gebeler ve ek hastalığı bulunmayan sağlıklı gebeler olarak 3 grupta kordonlar toplandı. Toplamda 90 hastanın verileri değerlendirmeye dahil edilmiştir.

Çoğul gebelikler, tek umblikal kordonlular ve diyabetik olup aynı zamanda preeklampsi gelişenler çalışma dışı bırakıldı.

Olguların çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 1- 22-41 hafta arası 500 gram üstü sağlıklı bebek doğum yapmış olan hastalar
- 2- Diyabetik gebeler
- 3- Preeklampsi tanısı konmuş olan gebeler
- 4- Ek hastalığı bulunmayan sağlıklı gebeler
- 5- Bebeklerde anomali olmaması
- 6- Diyabetik grupta tansiyon yüksekliği olmaması
- 7- Normal umblikal kordon morfolojisi (iki arter bir ven)
- 8- Tekil gebelik

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;

- 1- Çoğul gebelik
- 2- Kromozomal anomalili veya konjenital gross malformasyonlu fetüse sahip gebeler
- 3- Diğer umblikal kordon anomalileri eşlik edenler

22-41 hafta arasındaki hastalardan onam alınarak, hastaların bilgilerine; demografik özellikleri, fizik muayene sonuçları, ultrasonografi bulguları, laboratuvar değerleri ve doğum kayıtları hasta dosyalarından ve hastane bilgisayarlı bilgi sisteminden ulaşılmıştır.

Hastaların doğumdan önce yapılan ultrasonografisinde umbilikal arter PI değerleri ölçüldü. Yenidoğanların doğumdaki umbilikal arter kan gazı ph değerleri, hemoglobin düzeyi not edildi, 1.ve 5. dk APGAR skorları ve doğum ağırlığı ve boyu not edildi, postnatal dönemde yenidoğan ybü ihtiyacı olup olmadığı bilgileri not edildi.

Hastaların doğum esnasında umbilikal kordonlarından 10'ar cm kesilerek %5 formaldehit sıvısında saklandı. Her bir kordon yaklaşık 20 gün formaldehitte bekledikten sonra çalışılmak üzere biyomekanik laboratuvarına götürüldü.

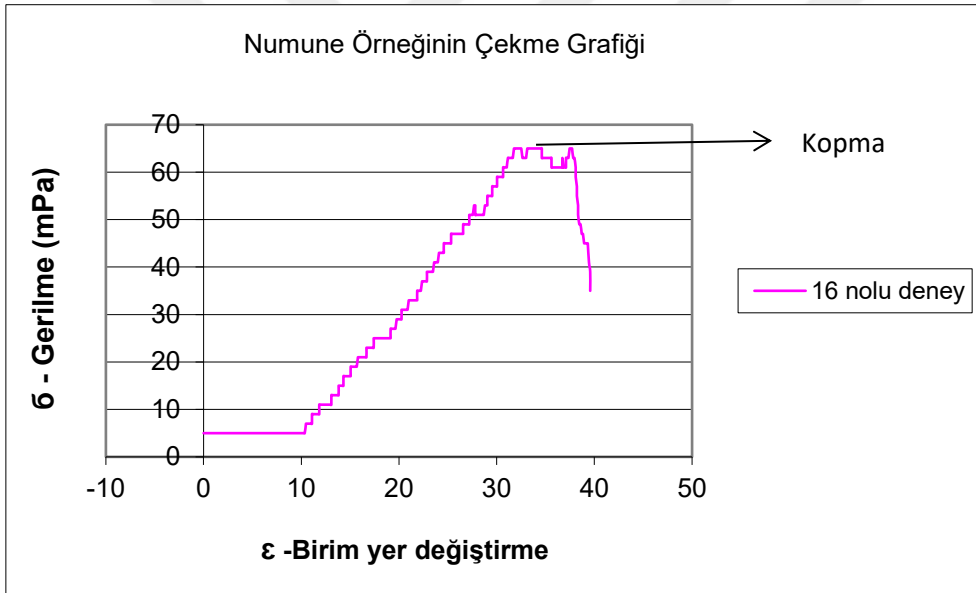


Şekil.4.1. Örnek kordon numunesi

Umbilikal kordon kalınlığı hesaplamasında ; kordonun çevresi ölçüldü ve $2\pi r$ formülüyle r(yarıçap) hesaplanarak yarıçap değeri kullanıldı. Kordon alanı πr^2 formülüyle (mm^2) hesaplanarak, elastisite modülü hesaplamasında kullanıldı.

Biyomekanik laboratuvarında her bir kordona tek eksenli çekme işlemi uygulandı. Tüm kordonlar oda ısısında (22° C) her bir numunenin uzun eksenine paralel, tek gerilimde test edildi. Bir universal test makinesi kullanılarak her kordon numunesi için çekme testi yapıldı ve yük 20kN yük hücresi ile ölçüldü. Numuneler her iki ucundan test cihazının her iki çenesine yerleştirildi ve aralarında 2'şer cm bırakarak ortalama mesafe ayarlandı. Çeneler arasında yerleştirildiğinde gevşeme durumunda olan kordonları gevşeme durumundan çıkarmak için 5 N'luk bir önyük gerilimi uygulandı. Gerilme-gerinme testi için, numuneler kopmaya kadar 60 mm/dk'lık yer değiştirme hızında test edildi.

Deplasman (yer değiştirme;mm) ve yük (Maximum kuvvet, N) olmak üzere kordonlara ait veriler test cihazından sağlandı. Gerçekleştirilen her çekme testi için bir kuvvet-yer değiştirme eğrisi elde edildi. (Bknz.Şekil.4.2.)



Şekil.4.2.Örnek bir numunenin çekme eğrisi(gerilme-genleme grafiği)

Elastisite modülü hesaplaması; her bir test edilen numunenin gerilme-genleme diyagramı elde edildi ve teğet modülüyle elastisite modülü hesaplandı. Elastisite modülü hesaplaması yapılırken formüldeki birim yer değiştirme değeri(ϵ) çekme testimizde kordonun uzadığı mesafe(mm) olarak alındı. Gerilme ise (σ) kordonun kopma anındaki kuvvet(mPa) olarak alındı. Formül; $E = \sigma / \epsilon$ üzerinden her bir veri için hesaplama yapılarak elastisite modül değeri bulundu.

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk testi Shapiro Wilk Testi ile değerlendirildi.

Normal dağılım gösteren nümerik değişkenler; yaş, boy, açlık kan şekeri değeri, kordon çapı; ortalama \pm standart sapma; normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler; gebelik haftası, kilo,bmi,doğum boyu, hemoglobin, kangazı, Hba1c, doğum tartısı, umbilikal arter dopper PI, proteinüri, Maximum kordon kuvvet değeri, kordon deplasmanı,elastisite değeri; medyan (25. - 75. persentil), kategorik değişkenler frekans (%) olarak verildi.

Gruplar arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olan nümerik değişkenler için Tek Yönlü Varyans analizi ve Tukey çoklu karşılaştırma testi ile normal dağılıma sahip olmayan nümerik değişkenler için Kruskal Wallis Tek Yönlü Varyans Analizi ve Dunn's çoklu karşılaştırma testi ile kategorik değişkenler için Yates ve Monte Carlo kıkare testi ile test edildi. İki yönlü hipotezlerin testi için $p < 0.05$ istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmada Eylül 2019 - Aralık 2019 arasında doğum yapan; 30 Diyabetik gebe, 30 Preeklampitik gebe, 30 sağlıklı gebe toplam 90 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların demografik bilgileri Tablo 3.1.de gösterilmiştir.

Tablo.3.1. Hastaların gruplara göre demografik özellikleri

	Diyabetik	Preeklampitik	Kontrol	p
Yaş	33,16 ± 5,11	28,96 ± 5,33	30,70 ± 5,62	=0,012^o
Doğum haftası	37 (36-38)	35 (28-36)	38 (37-39)	<0,01^{om}
Gravida	3 (2-3,25)	2 (1-3)	2 (1-3)	0,137 NS
Parite	1 (0,75-2)	0 (0-2)	1 (0-2)	0,197 NS
Abortus	0 (0-1)	0 (0-0,25)	0 (0-0)	0,549 NS
Yaşayan çocuk	1 (0-2)	0,50 (0-1,25)	1 (0-2)	0,524 NS
Boy	1,62 ± 5,84	1,61 ± 5,50	1,63 ± 6,40	0,324 NS
Kilo	86 (76-100)	73 (66-83)	75 (67-87)	=0,006^t
BMI	33,50 (23-49)	28,95 (25,30-32,17)	28,30 (24,87-34,07)	<0,01^p

^o : Diyabet ile Preeklampsi arasında fark vardır.

^t : Diyabet ile normal grup arasında fark vardır

^m : Preeklampsi ile normal grup arasında fark vardır.

NS : No-Significance (fark yok)

Hastaların ortalama yaşı diyabetik grupta 33,16 ± 5,11 ; en düşük 22, en yüksek 43 olarak bulundu. Preeklampitik grupta ortalama yaş 28,96 ± 5,33; en düşük 18, en yüksek 39 olarak bulundu. Normal grupta yaş ortalama 30,70 ± 5,62; en düşük 21, en yüksek 45 olarak bulundu. Diyabetik ve preeklampitik gruplar arasında olguların yaşlarında istatistiksel anlamlılık bulundu (p<0,05;p=0.012).

Olguların haftası ortalama diyabetik grupta 37 (36-38) (medyan-[25p-75p]), preeklampitik grupta 35 (28-36), normal grupta 38 (37-39) olarak bulundu. Preeklampitik grupta doğum haftası diyabetik ve normal gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (p<0,001).

Hastaların gravidaları ortalama diyabetik grupta 3, preeklampitik grupta 2, kontrol grubunda 2 olarak bulundu. istatistiksel anlamlılık izlenmedi (p=0,137) .

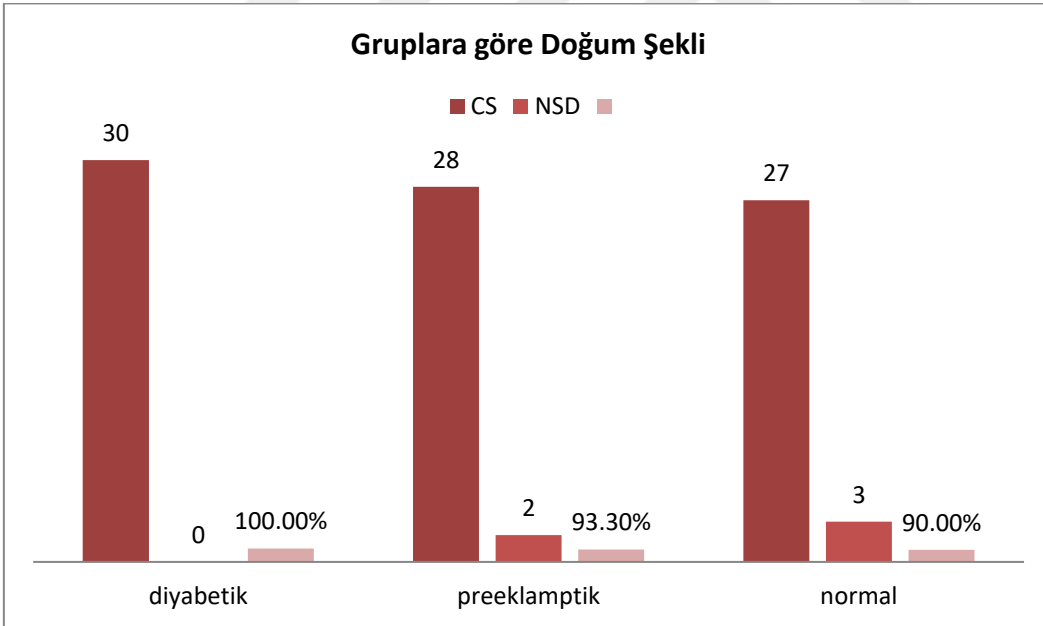
Pariteleri sırasıyla; 1,0,1 olarak bulundu. Preeklampatik grupta ilk gebelik olduğu izlendi ancak istatistiksel anlamlılık saptanmadı (p= 0,197).

Olguların boyları ortalama diyabetik grupta $1,62 \pm 5,84$,preeklampatik grupta $1,61 \pm 5,50$, kontrol grubunda $1,63 \pm 6,40$ olarak izlendi; gruplar arasında istatistiksel anlamlılık izlenmedi (p=0,324).

Olguların kiloları ortalama diyabetik grupta 86 (76-100) (medyan-[25p-75p]), preeklampatik grupta 73 (66-83), kontrol grubunda 75 (67-87) olarak izlendi ve diyabetik grupta preeklampsi ve kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,006).

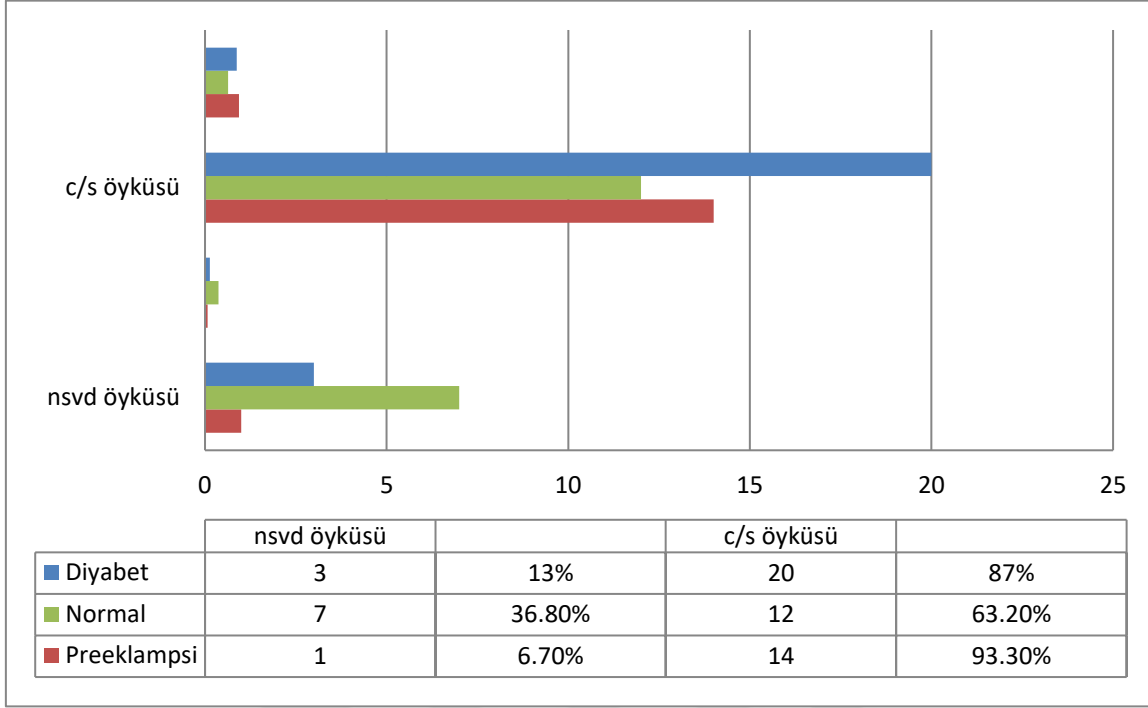
Olguların BMI'ları diyabetik grupta ortalama 33,50 (23-49), preeklampatik grupta ortalama 28,95 (25,30-32,17), kontrol grubunda 28,30 (24,87-34,07) olarak bulundu. Diyabetik grupta diğer gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p<0,01).

Tablo.3.2.Gruplara göre hastaların doğum şekli



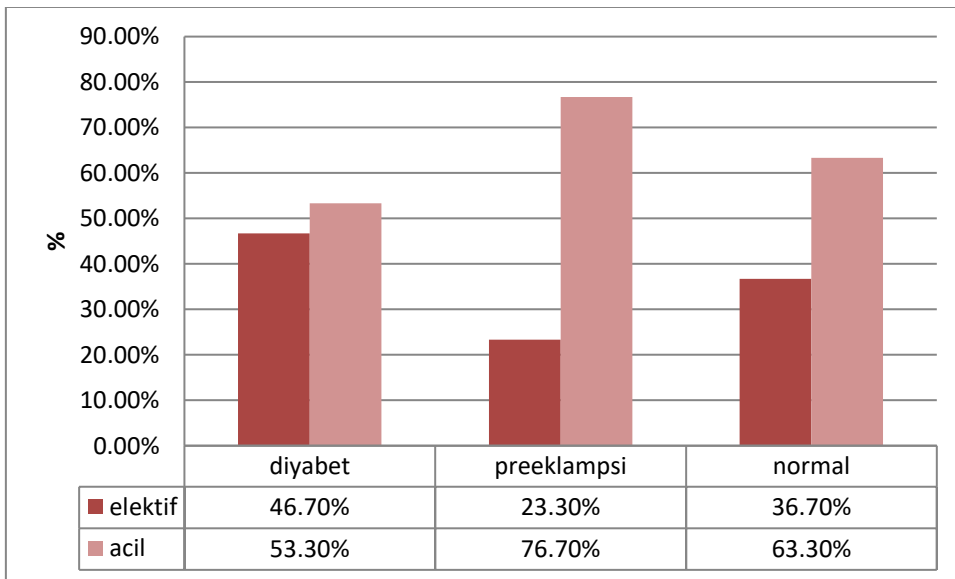
Grupların doğum şekline baktığımızda (bknz.Tablo.3.2.) diyabetik grupta hastaların %100 sezaryenle doğum yaptığı izlendi. Preeklampsi grubunda 30 hastanın 28i %93,3'ü sezaryenle doğum yapmıştı, normal grupta 27'si %90'ı sezaryen ile doğum yapmış olarak bulundu. Sezaryen oranı 3 grupta da anlamlı olarak yüksek olarak bulundu (p<0,05).

Tablo.3.3.Geçirilmiş gebeliklerindeki doğum şekilleri;



Grupların geçirilmiş gebeliklerindeki doğum şekillerinde baktığımızda (bkz.Tablo.3.3.); sezaryen geçirmiş olma oranı normal spontan vajinal doğumdan anlamlı olarak yüksektir ($p<0,05$). Bu nedenle hastalarımızın sezaryenle doğum oranlarının (tablo.3.2.) anlamlı olarak yüksek bulunduğunu düşünüyoruz.

Tablo.3.3.Grupların aciliyet durumları



Hasta gruplarının aciliyet durumlarına baktığımızda; (bknz.Tablo.3.3.) diyabet grubunda %53,3, preeklampsi grubunda %76,7, normal grupta %63,30 . Preeklampsi grubunda aciliyet oranı anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$).

Tablo.3.3. Fetal parametrelerin karşılaştırılması;

	Diyabetik	Preeklampitik	Kontrol	p
Apgar 1.dk	8 (7-8)	7 (4,75-7,25)	8 (7-8)	<0,01^o
Apgar 5. dk	9 (9-9)	8 (7-9)	9 (9-9)	<0,01^o
Doğum tartısı(gr)	3532 (2775-3635)	2265 (1082-3055)	3295 (3062-3410)	<0,01^o
Doğum boyu(cm)	50 (49-51)	45 (38-48)	50 (48-51)	<0,01^o
Hemoglobini(gr/dl)	18,7(17,1-19,2)	18 (16,3-19,4)	19(18-19,5)	0,096 NS
Kan gazı pH	7,35(7,32-7,37)	7,33(7,29-7,38)	7,37 (7,33-7,38)	0,078 NS

^o ; Diyabet ile Preeklampsi arasında fark vardır.

[†] ; Diyabet ile normal grup arasında fark vardır.

^o ; Preeklampsi ile normal grup arasında fark vardır.

NS: No-Significance (fark yok)

Yenidoğan iyilik halini gösteren parametreleri karşılaştırdığımızda; gruplar arasında anlamlı farklar gözlemlendi.Tablo 3.3.de değerler gösterilmiştir.

Yenidoğan APGAR 1. ve 5. dk skorları diyabetik grupta 8 (7-8) ve 9 (9-9) ; preeklampitik grupta 7 (4,75-7,25) ve 8 (7-9) ; kontrol grubunda 8 (7-8) ve 9 (9-9) olarak bulundu. Preeklampitik gebelerin yenidoğanlarında 1. ve 5. dk APGAR skorları diyabetik ve kontrol grubuna kıyasla ileri düzeyde anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0,01$).

Yenidoğan doğum tartısı diyabetik grupta ortalama 3532,5 (2775-3635) gr, preeklampitik grupta 2265 (1082-3055) gr, kontrol grubunda 3295 (3062-3410) gr olarak bulunmuştur. Preeklampsi grubunda diyabetik ve kontrol grubuna kıyasla anlamlı düşük bulundu ($p<0,01$). Diyabetik grupta ise diğer gruplara kıyasla anlamlı yüksek bulundu ($p<0,01$).

Yenidoğan boyları arasında ortalamalara bakıldığında; diyabetik grupta 50 (49-51) cm, preeklampitik grupta 45 (38-48) cm, kontrol grubunda 50 (48-51) cm olarak bulundu. Preeklampsi grubunda diğer 2 gruba kıyasla anlamlı düşük olduğu bulunmuştur ($p<0,01$).

Yenidoğan kan gazında çalışılan hemoglobin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık izlenmedi (p=0,096). Diyabetik grupta ortalama 18,7(17,1-19,2) gr/dl , preeklampitik grupta 18 (16,3-19,4) gr/dl, kontrol grubunda ise 19(18-19,5) gr/dl olarak bulunmuştur.

Kan gazı ph değerlerine bakıldığında ise diyabetik grupta ortalama 7,35(7,32-7,37), preeklampitik grupta 7,33(7,29-7,38), kontrol grubunda ise 7,37 (7,33-7,38) olarak bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel anlamlılık izlenmemiştir (p=0,078).

Tablo.3.4. Fetusların doğum öncesi usg’de umbilikal arter doppler PI değerleri karşılaştırması;

	Diyabetik	Preeklampitik	Kontrol	p
Umbilikal arter PI	0,80 (0,73-0,94)	1,07(088- 1,28)	0,7 (0,58-0,87)	<0,01^{0m}

⁰ ; Diyabet ile Preeklampsi arasında fark vardır.

^t ; Diyabet ile normal grup arasında fark vardır.

^m ; Preeklampsi ile normal grup arasında fark vardır.

NS: No-Significance (fark yok)

Hastaların doğum öncesi bakılan usg’de umbilikal arter doppler PI değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında fark izlendi. Preeklampsi grubunda ortalama PI; 1,07(088- 1,28) diyabetik grupta 0,80 (0,73-0,94), kontrol grubunda 0,7 (0,58-0,87) olarak hesaplandı. Preeklampitik gebelerde PI istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı yüksek bulundu (p<0,01). Diyabetik gebeler ve kontrol grubu arasında fark izlenmedi.

Tablo.3.5. Umbilikal kordon yarıçaplarının karşılaştırılması;

	Diyabetik	Preeklampitik	Kontrol	p
Kordon yarıçapı (cm)	1,03 ± 0,29	0,74 ± 0,14	0,86 ± 0,21	<0,01^{0m}

⁰ ; Diyabet ile Preeklampsi arasında fark vardır.

^t ; Diyabet ile normal grup arasında fark vardır.

^m ; Preeklampsi ile normal grup arasında fark vardır.

NS: No-Significance (fark yok)

Kordon kalınlığı incelendiğinde preeklampitik grubun en küçük çapa sahip olduğu izlendi. Ortalama 0,74± 0,14 cm, kontrol grubu 0,86 ± 0,21 cm diyabetik grup ise 1,03 ±

0,29 cm ve diyabetik hastaların kordon çapının artmış olduğu preeklampside ise kordonun ince olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,01$).

Tablo.3.6. Hesaplanan elastisite modülü karşılaştırması;

	Diyabetik	Preeklampitik	Kontrol	p
Elastisite modülü	0,12 (0,8-0,30)	0,28 (0,22-0,34)	0,14(0,12-0,34)	<0,01^{θη}

^θ ; Diyabet ile Preeklampsi arasında fark vardır.

^ı ; Diyabet ile normal grup arasında fark vardır.

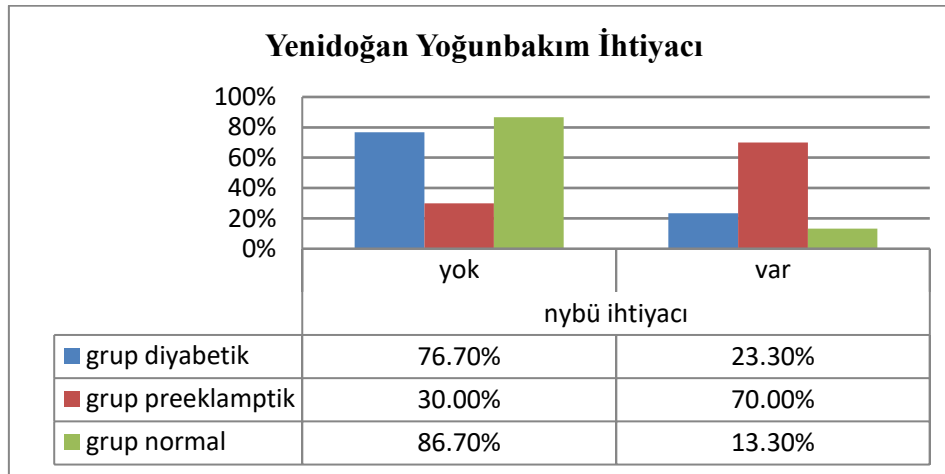
^η ; Preeklampsi ile normal grup arasında fark vardır.

NS: No-Significance (fark yok)

Numunelerin çekme testleri sunucunda oluşturulan grafiklerden elde edilen elastisite modülü değerleri karşılaştırıldığında diyabetik grupta 0,12 (0,8-0,30), Preeklampitik grupta 0,28 (0,22-0,34), kontrol grubunda ise 0,14(0,12-0,34) olarak bulundu. Preeklampsi grubunda elastisitenin artmış olduğu yani esnekliğinin azalmış olduğu, kırılma geriliminin fazla olduğu istatistiksel olarak diyabetik ve kontrol grubuna göre anlamlı bulundu ($p<0,01$).

Diyabetik grup ve kontrol grubu arasında fark bulunmadı ($p=0,84$).

Tablo.3.7. Yenidoğan Yoğun Bakım ihtiyacına göre karşılaştırma;



Yenidoğanların yoğunbakım ihtiyacına bakıldığında; diyabetik grubun %23,30'u, preeklampitik grubun %70'i, kontrol grubunun ise %13,30'unun yoğunbakım ihtiyacı olduğu bulundu. Preeklampitik annelerin bebeklerin daha fazla yoğunbakıma ihtiyaç duyduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$).

Tablo.3.8. Diyabetik gebelerde fetal parametreler ile kordon çapı ve elastisitenin ikili karşılaştırması

	p	Hafta	APGAR skoru 1.dk	APGAR skoru 5.dk	Tartı	Kangazı ph	UA doppler PI	Kordon çapı
Diyabetik	Hafta	xx	p=0,125	p=0,156	(+) p=0,004**	p=0,099	p=0,707	p=0,707
	APGAR skoru 1.dk	p=0,125	xx	(+) p<0,01**	p=0,362	p=0,070	p=0,592	p=0,427
	APGAR skoru 5.dk	p=0,156	(+) p<0,01**	xx	p=0,305	(+) p=0,02*	p=0,701	p=0,390
	Tartı	(+) p=0,004**	p=0,362	p=0,305	xx	(+) p=0,042*	p=0,061	(+) p=0,020*
	Kangazı ph	p=0,099	p=0,070	(+) p=0,027*	(+) p=0,042*	xx	p=0,244	p=0,085
	UA doppler PI	p=0,707	p=0,592	p=0,701	p=0,061	p=0,244	xx	p=0,547
	Kordon çapı	p=0,707	p=0,427	p=0,390	(+) p=0,020*	p=0,085	p=0,547	xx
	Elastisite modülü	p=0,486	p=0,246	p=0,066	(-) p=0,03*	p=0,801	p=0,820	(-) p<0,01**

** : $p < 0,01$ anlamlılık değeri

(+) pozitif kolerasyon vardır.

* : $p < 0,05$ anlamlılık değeri

(-) negatif kolerasyon vardır

Gruplar içerisinde parametrelere baktığımız (bknz: Tablo.4.8.) zaman diyabetik grupta ; gebelik haftası ve doğum tartısı arasında pozitif korelasyon vardır ($p < 0,01$ **). Apgar skoru 1. dk ile 5. dk arasında pozitif korelasyon vardır ($p < 0,01$ **). 5. dk. APGAR skoru ile fetal kangazı pH'ı arasında pozitif korelasyon vardır. ($p < 0,05$ *) Doğum tartısıyla kangazı pH değeri arasında pozitif korelasyon vardır. ($p < 0,01$ **). Doğum tartısıyla kordon çapı arasında pozitif korelasyon vardır ($p < 0,05$ *).

Kordon çapı ile umbilikal arter PI değeri arasında diyabetik gruptaki hastalarda anlamlı korelasyon bulunamadı ($p = 0,547$). Aynı şekilde kordon çapı ile Apgar skoru 1. ve 5. dk , kangazı ph arasında ilişki bulunamadı.

Elastisite modülü ile doğum tartısı arasında negatif bir korelasyon olduğu bulundu ($p < 0,05$ *). Kordon çapı ile de negatif korelasyon olduğu izlendi. ($p < 0,01$ **)

Tablo.3.9. Preeklampitik gebelerin grubunda fetal parametreler ile kordon çapı ve elastisitenin ikili karşılaştırması

	p	Hafta	APGAR skoru 1.dk	APGAR skoru 5.dk	Tartı	Kangazı ph	UA doppler PI	Kordon çapı
Preeklampisi	Hafta	xx	p=0,091	(+) p<0,01**	(+) p<0,01**	p=0,128	(-) p=0,03*	(+) p<0,01**
	APGAR skoru 1.dk	p=0,091	xx	(+) p<0,001**	p=0,101	(+) p=0,008**	p=0,051	p=0,388
	APGAR skoru 5.dk	(+) p=0,004**	(+) p<0,01**	xx	(+) p=0,04*	(+) p=0,004**	p=0,076	p=0,252
	Tartı	(+) p<0,01**	p=0,101	(+) p=0,040*	xx	(+) p=0,025*	(-) p=0,006**	(+) p<0,001**
	Kangazı ph	p=0,128	(+) P<0,01**	(+) p<0,01**	(+) p=0,02*	xx	(-) p<0,05*	p=0,08
	UA doppler PI	(+) p=0,033*	p=0,051	p=0,076	(-) p=0,006**	(-) p=0,011*	xx	p=0,120
	Kordon çapı	(+) p=0,003**	p=0,388	p=0,252	(+) p<0,01**	p=0,088	p=0,121	xx
	Elastisite modülü	p=0,058	p=0,107	p=0,230	(-) p<0,01**	p=0,493	p=0,118	(-) p<0,01**

** : p<0,01 anlamlılık değeri

* : p<0,05 anlamlılık değeri

(+) pozitif kolerasyon vardır.

(-) negatif kolerasyon vardır.

Preeklampitik gebeleri kendi içerisinde değerlendirdiğimizde (bkz.Tablo 3.9); gebelik haftası ile 5.dk APGAR skoru arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (p<0.01**).

Gebelik haftası ile doğum tartısı arasında pozitif korelasyon vardır (p<0,01**). UA doppler PI değeriyle gebelik haftası arasında negatif korelasyon bulunmuştur (p<0,05*). Gebelik haftası arttıkça PI değerinin düşük olduğu bulunmuştur.

Gebelik haftası ile kordon çapı arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (p<0,01**). APGAR 1. ve 5. dk arasında pozitif korelasyon vardır (p<0,01**). APGAR 1.dk skoru ile kan gazı pH arasında pozitif kolerasyon bulundu (p<0,01**). 5. dk APGAR skorunun doğum tartısı ve gebelik haftası ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (p<0,001**, p<0,05*). Kangazı ph ile 5.dk APGAR arasında pozitif korelasyon mevcuttur (p<0,01**).

Doğum tartısı ile umbilikal arter PI değerinin negatif kolerasyon gösterdiği izlendi (p<0,01**). Kordon çapıyla ise pozitif korelasyon mevcuttur (p<0,01**).

Kordon çapıyla UA doppler PI arasında ise ilişki bulunamadı ($p=0,121$).

Elastisite modülü ile kordon çapı ve doğum tartısı arasında negatif korelasyon olduğu bulunmuştur ($p<0,01^{**}, p<0,01^{**}$).

Tablo.3.10. Normal grupta fetal parametreler ile kordon çapı ve elastisitenin ikili karşılaştırılması

	p	Hafta	APGAR skoru 1.dk	APGAR skoru 5.dk	Tartı	Kangazı ph	UA doppler PI	Kordon çapı
normal	Hafta	xx	$p=0,350$	$p=0,585$	(+) $p<0,05^*$	$p=0,653$	$p=0,61$	$p=0,298$
	APGAR skoru 1.dk	$p=0,350$	xx	(+) $p<0,01^{**}$	$p=0,785$	$p=0,150$	$p=0,108$	$p=0,447$
	APGAR skoru 5.dk	$p=0,585$	(+) $p<0,01^{**}$	xx	$p=0,856$	$p=0,869$	$p=0,418$	$p=0,544$
	Tartı	(+) $p<0,05$	$p=0,785$	$p=0,856$	xx	$p=0,425$	(-) $p<0,05^*$	$p=0,541$
	Kangazı ph	$p=0,653$	$p=0,150$	$p=0,869$	$p=0,4251$	xx	$p=0,914$	$p=0,840$
	UA doppler PI	$p=0,61$	$p=0,108$	$p=0,418$	(-) $p<0,05^*$	$p=0,914$	xx	$p=0,321$
	Kordon çapı	$p=0,298$	$p=0,447$	$p=0,544$	$p=0,541$	$p=0,840$	$p=0,321$	xx
	Elastisite modülü	$p=0,401$	$p=0,631$	$p=0,148$	$p=0,646$	$p=0,493$	$p=0,518$	(-) $p<0,01^{**}$

** : $p<0,01$ anlamlılık değeri

* : $p<0,05$ anlamlılık değeri

(+) pozitif korelasyon vardır.

(-) negatif korelasyon vardır.

Normal gebelerde doğum tartısı ile UA PI değeri arasında negatif korelasyon olduğu izlendi ($p<0,05^*$).

Kordon çapı ile fetal iyilik parametreleri arasında ilişki izlenmedi.

Elastisite modülü ile kordon çapı arasında negatif korelasyon olduğu bulunmuştur ($p<0,01^{**}$).

5. TARTIŞMA

Umblikal kordon gebeliğin ilk anından itibaren fetal hayatın devamı için en önemli faktör olmakla birlikte fetal hayatın iyiliğini bize gösteren en önemli parametrelerden biridir. Bu nedenle kordondaki değişimleri, farkları ve kordonun multifaktöryel özelliklerini tanımlamak fetal hayatı anlamak açısından fayda sağlayacaktır.

Bu çalışmadaki amacımız; umblikal kordon alanının (bizim değerlendirmemizde çapı ölçülerek değerlendirmeye alındı) ve kordonun biyomekanik bazı özelliklerinin gebelerin özellikleriyle fetal sonuçlar arasında bir farka neden olup olmadığını anlamak ve ilişkisini tanımlamaktır. Umblikal kordona ait morfolojik çalışmalar neticesinde umblikal kordon ve bileşenlerinin gebelik süreci ile neonatal sonuçlar üzerine etkili olduğu bulunmuştur (4,5,6). İntrauterin kayıp, gestasyonel diyabet, preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği, doğum sırasında fetal distress ve mekonyumlu fetüsler ile umblikal kordon arasındaki ilişki son zamanlarda birçok araştırmacının dikkat ve ilgisini çekmiştir (4,5,6,8,171).

Biyomekanik değerlendirmeler birçok çalışmada yapılmış olup; fetal sonuçlarla ve annenin özellikleriyle, klinik yansımaları arasındaki ilişki çalışmayla ilgili az çalışma mevcuttur.

Preeklampsi ve diyabet günümüz komplike gebeliklerinin çoğunu oluşturmaktadır. Perinatal dönemde hem fetal hayatı hem anne hayatını olumsuz etkileyebilen önemli durumlar olduğu gerçeği yadsınamaz. Bir çok çalışmada gösterildiği üzere biliyoruz ki; kordon yapısındaki biyomoleküler yapılar; histolojik, biyomekanik, anatomik özelliklerini etkileyerek kordonlarda değişikliklere neden olmaktadır (164).

Raio ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ince umblikal kordona sahip fetüslerde, gestasyonel haftaya göre düşük doğum ağırlığı ve fetal distress oranının arttığını bulmuştur. İnce umblikal kordon varlığının düşük doğum ağırlığı ve fetal distress için marker olarak kullanılmasını önermiştir. Yine Goodlin fetal distress nedeniyle sezeryan yapılmış aynı zamanda mekonyumlu bebeklerin ince umblikal kordona sahip olduğunu bildirmiştir (4,5,8).

Ghezzi ve Weisman'ın çalışmalarında ise kalın umbilikal kordon ile gestasyonel diyabet ve makrozomi ilişkisi araştırılmış ve umbilikal kordonu kalın olan fetüslerde doğum ağırlığının daha fazla olduğu bulunmuştur. Gestasyonel diyabetlilerde kontrol grubuna göre umbilikal kordonun kalınlığının anlamlı olarak arttığını ve umbilikal kordonu kalın olarak ölçülen bir gebede gestasyonel diyabetin araştırılmasını önermişlerdir (6,11). Bizim çalışmamızda da diyabetik gebelerle; preeklampitik ve normal grup gebelerin kordon kalınlıklarının arasında anlamlı düzeyde fark olduğu izlenmiştir ($p<0,01$). Diyabetik gebelerde anlamlı olarak kordon kalınlığı daha yüksektir.

Kordon bileşenleri ile fetal makrozomi arasındaki anlamlı ilişki diyabetli grup ile diyabeti olmayan kontrol grubu arasında farklılık göstermediği bulunmuştur. Ghezzi çalışmasında, diyabetik gebelerde diyabetik olmayanlara göre kordon alanı ve özellikle wharton jeli alanının makrozomik bebek doğuranlarda daha büyük olduğunu belirtmektedir. Weisman ve arkadaşları da benzer olarak diyabetik gebelerde doğum ağırlığı ve kordon çapı arasında anlamlı birliktelik olduğunu ifade etmişlerdir (3). Bizim çalışmamızda da diyabetik gebelerde kordon çapı ile doğum tartısı arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu izlendi ($p<0,05$).

Barbieri ve arkadaşları; 13-40 hafta arasında düşük riskli gebeliklerde, WJ alanı referans eğrisi inşa etmek ve tahmini fetal ağırlığı (EFW) ile ilişkisini değerlendirmek için araştırma yapmışlar (113). 2.189 düşük riskli gebeliklerin, tahmini WJ alanı, USG ve üçüncü derece polinom regresyon prosedürü kullanılarak, 10. 50. ve 90. persantil olarak hesaplanmış. USG ile ölçülen EFW ve WJ alanı, korele saptanmış. WJ alanı, gestasyonel haftaya göre lineer artmış ($R^2 = 0.64$), 32. haftadan itibaren stabilize seyretmiş. WJ alanı ile EFW arasında 26. gestasyonel haftaya kadar anlamlı lineer korelasyon ($R = 0.782$) varmış. Ayrıca literatürde; UC çapının 32-36. haftaya dek belirgin olarak gestasyonel yaşla beraber artış gösterdiğini, sonrasında bu büyüklüğün azaldığı bildirilmektedir (4,6,172).

Ayrıca literatürde; UC çapının 32-36. haftaya dek belirgin olarak gestasyonel yaşla beraber artış gösterdiği, sonrasında bu büyüklüğün azaldığı bildirilmektedir (5,6,172). Predanic yaptığı nomogramda bu sınırı 32. hafta, Weissman 36. hafta ve Raio ise 34. hafta olarak vurgulamaktadır. Çalışmamızda, tüm gruplarda gebelik haftası ile UC çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptandı ($p<0,05$).

Literatürde multiparite, erkek fetüs ve yaş gestasyonel diyabet için risk faktörü olarak belirtilmektedir (161). Çalışmamızda diyabetik gebelerin yaş ortalaması $33,16 \pm 5,11$, diğer gruplara kıyasla anlamlı yüksek bulundu ($p < 0,01$). Ancak fetal cinsiyetler arasında anlamlı fark yoktu. Diyabetik grupta kız %46,7, erkek %53,7, diğer gruplarda da kız-erkek oranı %53-%47 ve %55-%45 olarak bulundu. Gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi ($p = 0,61$).

Raio ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, ilk bulgu WJ morfometrik değişiklikler, erken başlangıçlı preeklampsiye sahip fetüslerin kordonunda mevcut olmasıdır. Preeklampsi tanısı alan grupta WJ alanı daha küçük ölçülmüş. Bu değişikliklerin en önemli yönü, fetal büyüme bozuklukları ve değişmiş UA Doppler parametrelerinin yokluğunda mevcut olmasıdır (47).

Biyokimyasal çalışmalar, preeklampitik kadınların UC ekstrasellüler matriksinde değişiklik olduğunu gösterdi. Bankowski arkadaşları (48) ve Pawlicka arkadaşları (49), preeklampitik kadınlarda WJ'sinde, sülfatlanmış glikozaminoglikanlar ve tip III kollajende önemli bir artış ve hyaluronik asit de ise azalma saptamışlar. Bu bulgular preeklampsi, WJ azaltılmış hidrasyon ile karakterize olduğunu düşündürmektedir. İkinci bulgu ise kordon kalınlığı, sağlıklı gebelere göre preeklampitik kadınlarda daha küçük olmasıdır. Bizim çalışmamızda da diyabetik gebelerle preeklampitik gebelerin arasında kordon kalınlığının anlamlı düzeyde farklı olduğu izlenmiştir ($p < 0,01$). Preeklampitik gebelerin normal gebelere oranla kalınlığının azalmış olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,01$).

UA Doppler ile antepartum fetal izlem, IUGR ve preeklampsi gibi komplike gebeliklerde, fetal risk belirlemede önemli tanısal etkinlik göstermiştir. Anormal Doppler indeksleri ile fetal hipoksi, fetal asidoz ve olumsuz perinatal sonuçlar arasında anlamlı bir ilişki vardır (176). Ayrıca, randomize klinik çalışma ve meta-analizlerde, perinatal mortaliteyi azaltan etkinliği gösterilmiştir. Fetal iyilik halini anlamada etkinliği, en yüksek olan antepartum fetal testtir (177). Biz de çalışmamızda 3 grupta da umbilikal arter dopplerinde PI değeri karşılaştırması yaptık. 3 grup karşılaştırıldığında preeklampitik grupta PI değeri anlamlı yüksek bulundu ($p = 0,012, p < 0,05$). Preeklampitik grupta ikili korelasyonlara baktığımızda PI değerleriyle kangazı ph değeri ve doğum tartısı arasında anlamlı negatif korelasyon saptadık ($p < 0,05, p < 0,01$).

Virginia ve ark. preeklampitik gebelerde yaptığı biyomekanik, histolojik, biyomoleküler testlerde kordondaki ECM’de kollajen ve elastin azalmasına bağlı elastisite modülünün artmış olduğunu (yani esnekliğinin azalmış olduğunu gösterir) bulmuşlar (122). Bizde çalışmamızda preeklampitik gebelerde diyabetik ve kontrol grubuna kıyasla anlamlı fark olduğunu, elastisite modülünün artmış olduğunu bulduk ($p<0,05$). Bu da bize preeklampitik gebelerde kordon esnekliğinin azalmış olduğunu göstermektedir. Diyabetik gebelerde kontrol grubuna kıyasla anlamlı fark izlenmedi ($p=0,12$).

Umblikal kordon ile ilgili verilerin fetal sonuçlarla ilgili bize bilgi verdiği yapılan multidisipliner çalışmalarla ve bizim çalışmamızda da sonuçları değerlendirdiğimizde göze çarpmaktadır. Kordon çapı,alanı,kalınlığı, kordon içerisindeki damar çapları ultrasonografik olarak gebelik sürecinde ölçülebilir. Bu verilerin fetal iyilik parametrelerine olan etkileri daha fazla hasta sayılı çalışmalarla daha iyi anlaşılacaktır.Biz çalışmamızda ultrasonografik ölçüm kullanmadık bu nedenle damar çapları çalışma dışı bırakılmıştır.

Diyabetik gebelerde makrozomi öngörülmesi veya kordon çapı büyük ölçülen gebelerde diyabet taraması yapılması geniş seri çalışmalarla desteklenerek ileri dönem için öngörülebilir.

2.ve 3. trimestr kordonu ince ölçülen gebelerde doppler verileriyle beraber kordon çapı preeklampsi öngörüsünde kullanılabilir.

Biyomekanik değerlendirmelerin dokunun mekanik yapısını anlamamıza fayda sağlayarak moleküler düzeyde tedaviler açısından preeklampsi gibi ciddi fetal ve maternal komplikasyonları olan sorunlarda kordon patolojilerini engellememize ilerleyen yıllarda fayda sağlayıcı olacağını düşünüyoruz.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Umblikal kordon gebeliğin ilk anından itibaren fetal hayatın devamı için en önemli faktör olmakla birlikte fetal hayatın iyiliğini bize gösteren en önemli parametrelerden biridir. Bu nedenle kordondaki değişimleri, farkları ve kordonun multifaktöryel özelliklerini tanımlamak fetal hayatı anlamak açısından fayda sağlayacaktır.

Umblikal kordona ait morfolojik çalışmalar neticesinde umblikal kordon ve bileşenlerinin gebelik süreci ile neonatal sonuçlar üzerine etkili olduğu bulunmuştur.

Biz de çalışmamızda umblikal kordon çapının diyabetik gebelerde preeklampsili gebeler ve kontrol grubuna kıyasla anlamlı yüksek olduğunu bulduk. Diyabetik gebelerde kordon çapı ile doğum tartısı arasında anlamlı korelasyon olduğunu saptadık.

Preeklamptik gebelerde umblikal arter doppler PI değeri ve kordon çapı arasında anlamlı negatif korelasyon olduğunu çalışmamızda tespit ettik. Kordon çapı ile doğum tartısı arasında pozitif korelasyon olduğunu saptadık.

Elastisite modülü hesaplamamızda preeklamptik gebelerin diyabetik ve normal gruba kıyasla elastisite modülü artmış bulundu. Bu değer artmış olması kordonun elastikiyetinin azalmış olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda kısıtlı sayıda hasta yer alması diyabetik gebe grubunda makrozomi ve fetal sonuçlarla kordon elastikiyeti ve çapı arasında ilişkiyi açıklamamızı sınırlandırdı. Daha geniş serilerde çalışma yapılmasının; sonuçlarda ek verilerin bulunmasını sağlayabileceğini düşünüyoruz.

Ultrasonografik olarak ölçülen kordon çap ve alanı, umblikal arterler ve venin çaplarının, elastikiyet verilerinin çalışmaya dahil edilmemiş olması çalışmamızdaki eksik gördüğümüz parametrelerdir.

Biyomekanik verilere ultrasonografik, histolojik, biyokimyasal ve immünohistokimyasal verilerin kombine edilmesiyle daha geniş seri çalışmaların kordon morfolojisiyle birlikte fetal iyiliği değerlendirebileceğimiz yeni parametreler olabileceğini düşünüyoruz.

7. ÖZET

Umbilikal kordonun biyomekanik özellikleri ve kordon kalınlığının perinatal sonuçlarla ilişkisi

Giriş ve Amaç: Diyabetik, preeklampitik ve kontrol gruplarında umbilikal kordon çapı ve biyomekanik testlerle özelliklerinin belirlenmesi ve perinatal sonuçlarla ilişkisini anlamak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde Eylül-Aralık 2019 tarihleri arasında doğum yapan diyabetik, preeklampitik ve sağlıklı kontrol grubu olmak üzere 3 grup altında hasta verileri toplandı. Power analiz sonucu her grup için 30 toplam 90 hasta verisi elde edildi. Gebelerin doğum öncesi demografik verileri, gebelik bilgileri, ultrasonda gelişim ve doppler verileri kaydedildi. Doğum esnasında kordonlarından numuneler alınarak çapı ölçüldü kesit hazırlandı ve %5 formaldehit sıvısında 20 gün bekletildi. Doğum sonrasında yenidoğan parametreleri not edildi. Ardından biyomedikal mühendisliği laboratuvarına numuneler götürülerek çekme test işlemi uygulandı. Veriler hesaplanarak elastisite modül formülünden elastisite modül verileri elde edildi. Elde edilen veriler IBM SPSS Statistics 20.0 istatistiksel veri programı ile değerlendirildi. P değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmamızda diyabetik gebelerin yaş ortalaması diğer gruplardan anlamlı yüksek bulundu. Diyabetik gebelerin kordon çapı preeklampitik gebelerden anlamlı yüksek bulundu. Preeklampsi grubunda kordon çapı diğer gruplara kıyasla anlamlı düşük bulundu. Diyabetik grupta gebelerin kordon çapı ile fetal ağırlık arasında pozitif korelasyon izlendi. Elastisite modülüyle kordon çapı arasında negatif korelasyon izlendi. Preeklampsi grubunda da kordon çapı ve tartı arasında pozitif korelasyon, elastisite modülü arasında negatif korelasyon izlendi. Preeklampitik gebelerin elastisite modülü diğer gruplara kıyasla anlamlı yüksek bulundu.

Sonuç: Umbilikal kordona ait morfolojik, mekanik ve histolojik çalışmalar neticesinde umbilikal kordon ve bileşenlerinin gebelik süreci ile neonatal sonuçlar üzerine etkili olduğu bulunmuştur. Biyomekanik verilere ultrasonografik, histolojik, biyokimyasal ve immünhistokimyasal verilerin kombine edilmesiyle daha geniş seri çalışmaların kordon

morfolojisiyle birlikte fetal iyiliđi deęerlendirebileceđimiz yeni parametreler olabileceđini dűşűnűyoruz.

Anahtar sűzcűkler: Umblikal kordon, Preeklampsi, Diyabet, Elastisite



8. ABSTRACT

Biomechanical properties of umbilical cord and cord thickness relationship with perinatal outcomes

Objective : It is aimed to determine the properties of umbilical cord diameter and biomechanical tests in diabetic, preeclamptic and control groups, to understand its relationship with perinatal outcomes.

Material and Method: Patients data were collected under 3 groups in our clinic: diabetic, preeclamptic and healthy control group giving birth between September-December 2019. A total of 90 patient data were obtained for each group as a result of power analysis. Prenatal demographic data, pregnancy information, ultrasound development and doppler data of pregnant women were recorded. Samples were taken from the cords during delivery, the diameter was measured, the section was prepared and kept in 5% formaldehyde liquid for 20 days. Newborn parameters were noted after delivery. Tensile testing was then carried out by taking samples to the biomedical engineering laboratory. By calculating the data, elasticity module data were obtained from the elasticity module formula. The data obtained were evaluated with IBM SPSS Statistics 20.0 statistical data program. P value <0.05 was considered statistically significant.

Results: In our study, the average age of diabetic pregnant women was significantly higher than other groups. Cord diameter of diabetic pregnant was found significantly higher than preeclamptic pregnant. Cord diameter was significantly lower in preeclampsia group compared to other groups. In the diabetic group, a positive correlation was observed between the cord diameter of the pregnant women and the fetal weight. Negative correlation was observed between elasticity module and cord diameter. In the preeclampsia group, there was a positive correlation between the cord diameter and the scale, and a negative correlation between the modulus of elasticity. The elasticity modulus of preeclamptic pregnant was found to be significantly higher compared to other groups.

Discussion: As a result of the morphological, mechanical and histological studies of the umbilical cord, the umbilical cord and its components were found to be effective on the pregnancy process and neonatal results. We think that by combining ultrasonographic, histological, biochemical and immunohistochemical data into biomechanical data, larger

series studies may be new parameters in which we can evaluate fetal well-being with cord morphology.

Keywords: umbilical cord, preeclampsia, diabetes, elasticity

9. EKLER

EK.1. Olgu rapor formu

HASTANIN DEMOGRAFİK BİLGİLERİ

HASTANIN ADI SOYADI:	
YAŞ:	
HASTA NO:	
TELEFON:	
ADRES:	

HASTANIN GEBELİK BİLGİLERİ

GEBELİK HAFTASI:		Doğum şekli:		travay süresi:	
GRAVİDA:	PARİTE:	ABORTUS:	D/C:	YAŞAYAN:	
GEÇİRİLMİŞ GEBELİK ÖYKÜSÜ:					
ŞUAN Kİ GEBELİĞİNDE EK HASTALIKLARI:					
Acil / Elektif?					
SİGARA? :					
BOY/ KİLO:		BMI:			

BEBEK BİLGİLERİ:

APGAR SKORU(1./5. dk):	DOĞUM TARTISI:		BOY:	Karın çevresi:	
YD hb:	NYBÜ ihtiyacı?:		Cinsiyet(K/E) :		
Kordon ph:					

GRUP 1- (DİYABETİK)

TİP? (Pre-GDM/ GDM):

HBA1C:

EK FETAL BULGU? (POLİ-MAKROZOMİ-ANOMALİ???)

DOPPLER: UMBLİKAL CORD (S/D)- (PI) :

Kord yarı çapı: (mm)

İNSÜLİN KULLANIYOR MU?

AKŞ:

ELASTİKİYET TESTLERİ:

GRUP 2- (IUGR)

UMBİLİKAL KORD DOPPLER (S/D)- PI:

FETAL ÖZELLİKLERİ:(OLİGOHİDRAMNİOS, FETAL ANOMALİ?)

PLASENTAL ÖZELLİK?

Kordon yarıçapı: (mm)

ELASTİKİYET TESTLERİ:

GRUP-3 (NORMAL)

DOPPLER:

EK PLASENTAL BULGU?

UMBİLİKAL KORD DOPPLER (S/D)- PI:

Kordon yarıçapı: (mm)

ELASTİKİYET TESTLERİ:

EK.2. Gönüllü bilgilendirme formu;



T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU



GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU:

1. Çalışmanın adı:

Bebeği besleyen göbük kordonunun esneklik,direnç ve dayanıklılık özellikleri ve kalınlığının bebeğinin gelişimi ve sağlık durumuyla olan ilişkisini anlamak.

2. Araştırmacıların adları, kurumları ve iletişim numaraları;

"Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Abd'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak Prof. Dr. Aydın Çarakçı danışmanlığında yürütülmektedir

Araştırmacı;

Araşt.gör. Dr.Sümeyye Kanbay Öztürk

İletişim no: 0262 303 84 33

3. Araştırma amacı;

Bir araştırma projesine davet edilmektesiniz. Karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını anlamanız çok önemlidir. Lütfen biraz zaman ayırın ve aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun, isterseniz başkalarıyla tartışın. Açık olmayan bir bölüm varsa ya da daha ayrıntılı bilgiye ihtiyaç duyuyorsanız lütfen bizi arayın. Ancak araştırmaya katılmak isteyip istemediğinize karar vermek için lütfen biraz düşünün.

Amaçımız ; bebeklerde gelişim, doğum tartısı, doğduklarındaki sağlık durumlarıyla ilgili gebelik sürecinde onları besleyen anneden giden kan ve bebek arasındaki alışverişini sağlayan göbük kordonunun dışını saran zarın oluşturduğu basınç ve etkinin bir önemi olup olmadığını anlamaktır. Diyabeti olan gebeler, takiplerimiz sırasında bebeğe giden kan akımında direnç izlediğimiz ve gelişme geriliği gördüğümüz gebeler ve sağlıklı gebeler değerlendirmemize alınıp bu zar direnci ve esnekliğinin bir önemi olup olmadığını anlamaya çalışacağız.

4. Neden ben seçildim?

Katılımcılar gebeler arasında diyabeti olanlar, gelişme geriliği olan bebeğe sahip olanlar ve herhangi bir sağlık problemi olmayan lar arasından belirlenen tarihler arasında doğum yapmış olanlardan seçilecektir.

5. Araştırmaya katılmak / bir kez katıldıktan sonra sonuna kadar devam etmek zorunda mıyım?

Katılımınız gönüllü olup herhangi bir yerde isminiz ve gizli kimlik bilgileriniz verilmeyecektir. Numuneler sonrasında numaralandırılacak ve bilgileriniz gizli tutulacaktır. Araştırmaya katılmaya vazgeçmeniz durumunda tarafımız telefonla ulaşarak araştırmadan istediğiniz zaman çıkabilirsiniz.

6. Katılmayı kabul edersem bana ne yapılacak?

Araştırmaya dahil olmayı kabul edenlerin doğum sırasında kordonlarından kesit alınarak zar kalınlığı ve esnekliği direnci ölçümleri yapılacak, annenin ve bebeğin doğum öncesi ve sonrasındaki kan ve sağlık durumuyla ilgili veriler incelenecek ve arasında ilişki değerlendirilecektir.

Sizden herhangi bir ek tetkik istenmeyecek, ek kan alımı gibi test uygulanmayacaktır.

Test yapıldıktan sonra kordonlar saklanmayacak, tıbbi atık olarak atılıp imha edilecektir. Aldığımız veriler sonucunda istatistiği çıkarılan değerler ilerleyen dönemlerde başka yayınlar için örnek temsil edip araştırmaya dahil edilebilir. Ancak bu çalışmalarda hasta bilgileri bulunmayacak ve yeniden etik onay istenecektir.

KÜ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar için Aydınlatılma Onam Formu	Bölge Kodu	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
	Form 5	27.04.2018/KO GÖ EK 1.2	1/4



T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU



7. Araştırmaya katılmanın olası dezavantajları ve riskleri nelerdir?

Tarafınıza herhangi bir işlem uygulanmayacağı için bir risk söz konusu değildir.

8. Araştırmaya katılmanın olası yararları nelerdir?

Araştırmaya katılmanın size hemen dönecek bir faydası bulunmamakla beraber, araştırma sonuçlarımızın gelecekteki hastalara, kuruma, topluma veya bilime faydası olacak; göbek bağının bebeğe olan etkileriyle ilgili yeni bilgiler edinmiş olacağız umulmaktadır.

9. Araştırma masrafları;

Araştırmamızda herhangi bir gider bulunmamaktadır, size yansıyan bir masraf yoktur.

10. Kimlik bilgilerim ve elde edilen verilerin gizliliği nasıl sağlanacak?

Verileriniz alındıktan ve tetkikleri yapıldıktan sonra isimleriniz numaralandırılacak ve isimleriniz kullanılmayacaktır, yazılı evraklarınız hastane arşivinde saklanacak ve yetkisi olmayan kişiler tarafından kullanılmayacaktır.

11. Araştırma sonunda bana bilgi verilecek mi?

Eğer araştırmanın sonucuyla ilgili bilgi almak isterseniz iletişim numaramızdan bize ulaşabilir ve araştırmayla ilgili bilgi ve tez kopyasını edinebilirsiniz.

12. Araştırma sonuçlarına ne olacak?

Sonuçları hastanemiz arşivinde kütüphanesinde ve yük tez merkezinde yayınlanacaktır.

Araştırmaya dahil olduğunuz ve verdiğiniz bilgiler için teşekkür ederiz.

Araştırmamız;

"GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU" tarafından onaylanmıştır.

13. Şikâyet için başvuru adresi;

Araştırmaya katılımınızla ilgili herhangi bir şikâyetiniz varsa Kurula Etik Kurul raportörü Yrd. Doç. Dr. Aslıhan Akpınar (Tel: 02623037450) vasıtasıyla ulaşabilirsiniz. Her tür şikâyetiniz gizlilikle değerlendirilecek, araştırılacak ve sonuç hakkında tarafınıza bilgi verilecektir.

KÜ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar için Aydınlatma Formu	Belge Kodu	Rev. Tarihi / No.su	Sayfa
	Form 5	27.04.2016/KO GO BK01.2	2/4

10. KAYNAKLAR

1. Reference intervals for the cross sectional area of the umbilical cord during gestation J. Perinat. Med. 35 (2007) 130–134 • Copyright _ by Walter de Gruyter • Berlin • New York. DOI 10.1515/JPM.2007.020
2. Benirschke K, Kaufmann P. Pathology of human placentas. 3rd ed. New York: Springer, 1995.
3. Kazım Arısan doğum bilgisi. 2. Baskı, Nobel Tıp Kitapevi 1978.
4. Raio L, Ghezzi F, Di Naro E, Franchi M, Maymon E, Mueller MD, Brühwiler H. Prenatal diagnosis of a lean umbilical cord: a simple marker for the fetus at risk of being small for gestational age at birth. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13: 176–80.
5. Di Naro E, Ghezzi F, Raio L, Franchi M, D’Addario V, Lanzillotti G, Schneider H. Umbilical vein blood flow in fetuses with normal and lean umbilical cord. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 224–8.
6. Weissman A, Jakobi P. Sonographic measurements of the umbilical cord in pregnancy complicated by gestational diabetes. *J Ultrasound Med* 1997; 16: 691–4.
7. Hill LM, DiNofrio DM, Guzick D. Sonographic determination of first trimester umbilical cord length. *J Clin Ultrasound* 1994; 22: 435–8.
8. Goodlin RC. Fetal dysmaturity, ‘lean cord’, and fetal distress. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 56: 716.,
9. Coppens M, Loquet Ph, Kollen M, De Neubourg F, Buytaert P. Longitudinal valuation of uteroplacental and umbilical blood flow changes in normal early pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7: 114–21.
10. Brown R, Di Luzio L, Gomes C, Nicolaides K. The umbilical artery pulsatility

- index in the first trimester: is there an association with increased nuchal translucency or chromosomal abnormality? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12: 244–7.
11. Ghezzi F., Raio L., Cromi A., Dinaro E., Siesto G., Bergamini V. Large crosssectional area of the umbilical cord as a predictor of fetal macrosomia *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 861-866
 12. Raio L, Ghezzi F, Di Naro E, Franchi M, Bolla D, Schneider H. Altered sonographic umbilical cord morphometry in early onset preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2002; 100:311–316.
 13. Raio L, Ghezzi F, Di Naro E, Gomez R, Franchi M, Mazor M, Bruhwiler H. Sonographic measurement of the umbilical cord and fetal anthropometric parameters. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 83: 131–135.
 14. Nanaev AK, Kohnen G, Milovanov AP, Domogatsky SP, Kaufmann P. Stromal differentiation and architecture of the human umbilical cord. *Placenta* 1997; 18: 53–64.
 15. Doç. Dr. Ali Gürgüz. Plasenta ve ekleri. *Doğum bilgisi: 2. Bölüm*, 2. baskı 1973; 43-7.
 16. Sadler TW, Langman's Medical Embryology, 5th edition, Williams & Wilkins, 1985; 44.
 17. http://www.med.yale.edu/obgyn/kliman/placenta/articles/EOR_UC/Umbilical_Cord.html Kliman HJ. The Umbilical Cord. *Encyclopedia of Reproduction*. Yale University School of Medicine.
 18. Ptaldring S. *Gray's Anatomy*. 39th ed, Elsevier Ltd, Philadelphia 2005.

19. Richard E. Jones PhD, Ktistin H. Lopez PhD , in Human Reproductive Biology (4th edition) ,2014
20. Harvey J. Kliman, M.D., Ph.D. The Umbilical Cord. Encyclopedia of Reproduction. Yale University School of Medicine.
21. Moore KL. The developing human. Fifth edition. WB Saunders, Philadelphia 1993.
22. Human umbilical cord mesenchymal stem cells ameliorate liver fibrosis in vitro and in vivo: From biological characteristics to therapeutic mechanisms. Fei Yin, Wen-Ying Wang, Wen-Hua Jiang, World J Stem Cells, 2019;11(8):548-564
23. Vizza E, Correr S, Goranova V, Heyn R, Angelucci PA, Forleo R, Motta PM. The collagen skeleton of the human umbilical cord at term. A scanning electron microscopy study after 2N-NaOH maceration. *Reprod Fertil Dev* 1996; 8: 885–94.
24. Klein J, Meyer FA. Tissue structure and macromolecular diffusion in umbilical cord. Immobilization of endogenous hyaluronic acid. *Biochim Biophys Acta* 1983; 22: 400-11.
25. Clausen I. Umbilical cord anomalies and antenatal fetal deaths. *Obstet Gynecol Surv.* 1989; 44: 841-6.
26. Nyberg DA, Mahony BS, Luthy D and Kapur R. Single umbilical artery: Prenatal detection of concurrent anomalies. *J. Ultrasound Med* 1991; 10: 247-53.
27. Bryan EM, Kohler HG. The missing umbilical artery. *Arch Dis Child* 1974; 49: 844.
28. Naeye RL. Functionally important disorders of the placenta, umbilical cord, and fetal membranes. *Hum Pathol* 1987; 18: 680-91.

29. Cederqvist L: Die Bedeutung des Fehlens einer Arterie in der Nabelschnur: Eine prospektive endemiologische Studie. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1970; 49: 113.
30. Murdoch DE. Umbilical cord doubling. *Obstet Gynecol* 1966; 27: 255.
31. Koontz WL, Herbert WNP, Seeds JW and Cefalo RC. Ultrasonography in the antepartum diagnosis of conjoined twins. *J Reprod Med* 1983; 28: 1983.
32. Meyer WW, Lind J, Moinian. An accessory fourth vessel of the umbilical cord. *Am Journ Obstet Gynecol* 1969; 105: 1063.
33. Bergman P, Lundin P, Malmstrom T. Mucoïd degeneration of Wharton's Jelly. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1961; 40: 372
34. Singh SD. Gestational diabetes and its effect on the umbilical cord. *Early Hum Dev* 1986; 14: 89–98.
35. Ali FMA, Fateen B, Ezzet A, Badawy H, Ramadan A, El-Tobdge A. Lack of proteoglycans in Wharton's jelly of the human umbilical cord as a cause of unexplained fetal loss in diabetic infants. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 61.
36. Bruch JF, Sibony O, Benali K, Challer C, Blot P, Nessmann C. Computerized microscope morphometry of umbilical vessels from pregnancies with intrauterine growth retardation and abnormal umbilical artery Doppler. *Hum Pathol* 1997; 28: 1139–45.
37. Moore TC. Omphalomesenteric duct anomalies. *Surg Gynecol Obstet* 1958; 103: 569.
38. Sachs L, Fourcroy JL, Wenzel DJ. Prenatal detection of umbilical cord allantoic cysts. *Radiology* 1982; 145: 445.

39. Ranade R, Niphadkar KB, Mysorekar VR. Ekstraumbilical allantoic cyst: A case report. *Ind J Pathol Bacteriol* 1966; 9: 87.
40. Boyd JD, Hamilton WJ. *The human placenta*. W Heffer & Sons, Cambridge, England 1970.
41. Heifetz SA. The umbilical cord: obstetrically important lesions. *Clin Obstet Gynecol* 1996; 39: 571-87.
42. Naeye RL. Umbilical cord length: Clinical significance. *J Pediat* 1985; 107: 278-81.
43. Naeye RL. *Disorders of the placenta, fetus, and neonate: Diagnosis and clinical Significance*. Mosby Year Book, St. Louis 1992.
44. Strong TH, Finberg JH, Mattox JH. Antepartum Diagnosis of noncoiled umbilical blood vessels. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1729-3.1.
45. Koonin LM, MacKay AP, Berg CJ, Atrash HK, Smith JC. Pregnancy-related mortality Surveillance--United States, 1987-1990. *MMWR CDC Surveill Summ* 1997; 8: 46(4): 17-36.
46. Raio L, Ghezzi F, Di Naro E, Franchi M, Bolla D, Schneider H. Altered sonographic umbilical cord morphometry in early onset preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2002; 100:311–316
47. Lim KH, Zhou Y, Janatpour M, et al. Human cytotrophoblast differentiation/ invasion is abnormal in pre-eclampsia. *Am J Pathol*; 151:1809, 1997
48. Bankowski E, Sobolewski K, Romanowicz L, Chyczewski L, Jaworski S. Collagen and glycosaminoglycans of Wharton's jelly and their alterations in EPH-gestosis. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol* 1996; 66: 109-17.

49. Pawlicka E, Bankowski E, Jaworski S. Elastin of the umbilical cord arteries and its alterations in EPH gestosis (preeclampsia). *Biol Neonate* 1999; 75: 91-6.
50. Roberts JM. Pregnancy related hypertension. In: Creasy RK, Resnik R, eds. *Maternal Fetal Medicine*. 4th Ed. Philadelphia, PA: WB Saunders 1998; 833-72.
51. Şen C, Yayla M. Preeclampside maternal mortalite ve morbidite. *Perinatoloji Dergisi* 1999; 3: 217-30.
52. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrofoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome. *J Clin Invest* 1997; 99(9): 2152-64.
53. Knuppel RA, Godlin RC. Maternal-Plasental unit: Fetal and early neonatal physiology. De Cherney, Pernol (eds): *Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment* Appleton and Lange, New York 1994; 155-82.
54. Fox H. General pathology of the placenta. In: Fox H, ed. Hainers and Taylor *Obstetrical and Gynaecological Pathology*. 3 rd ed. Edinburg: Churchill-Livingstone 1987; 972-1000.
55. Yener NA, Iliaca Interna (A. Hypagasticus). *Materanl- Fetal Tıp ve Perinatoloji ÇG*. Ed. Berksaç MS, Demir N, Koç A, (Koordinatörler). *Obstetrik: Materanl- Fetal Tıp ve Perinataloji*. Ankara: Medical Network 2001; 30-3.
56. Van Kleffens M, Groffen C, Lindenbergh-Kortleve DJ, van Neck JW, Gonzalez-Parra S, Dits N, Zwarthoff EC, Drop SL. The IGF system during fetal-placental development of the mouse. *Mol Cell Endocrinol* 1998; 140: 129-35.
57. Conover CA, Bale LK, Overgaard MT. Metalloproteinase pregnancy-associated plasma protein A is a critical growth regulatory factor during fetal development, *Development* 2003; 131: 1187-94.

58. Khaliq A, Dunk C, Jiang J. Hypoxia down-regulates placenta growth factors, whereas fetal growth restriction up-regulates placenta growth factor expression: molecular evidence for “placental hyperoxia” in intrauterine growth restriction. *Lab Invest* 1999; 79: 151–70.
59. Tsurumi Y, Murohara T, Kransinski K. Reciprocal regulation between VEGF and NO in the regulation of endothelial integrity. *Nat Med* 1997; 3: 879–86.
60. Chaudhuri G, Cuevas J, Buga G, Ignarro L. NO is more important than PGI₂ in maintaining low vascular tone in fetal placental vessels. *Am J Physiol* 1993; 256: 2036–43.
61. Inan S, Sancı M, Can D, Vatansever S, Oztekin O, Tinar S. Comparative morphological differences between umbilical cords from chronic hypertensive and preeclamptic pregnancies. *Acta Med Okayama* 2002; 56: 177–86.
62. Raio L, Ghezzi F, Di Naro E, Duwe DG, Cromi A, Schneider H. Umbilical cord morphologic characteristics and umbilical artery Doppler parameters in intrauterine growth-restricted fetuses. *J Ultrasound Med* 2003; 22: 1341–4.
63. Dikranian K, Trosheva M, Nikolov S, Bodin P. Nitric oxide synthase (NOS) in the human umbilical cord vessels: an immunohistochemical study. *Acta Histochem* 1994; 96: 145–53.
64. Langille BL. Remodeling of developing and mature arteries: Endothelium, smooth muscle and matrix. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 21(suppl 1): 11–7.
65. Callen PW. *Ultrasonography in obstetrics and gynecology* (3rd ed). WB Saunders Company 1994.
66. Trudinger BJ, Giles WB, Cook CM, Bombardieri J, Collins L. Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: clinical significance. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92: 23-30.

67. Ghezzi F, Raio L, Di Naro E, Franchi M, Balestreri D, D'Addario V. Nomogram of Wharton's jelly as depicted in the sonographic cross section of the umbilical cord. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 121-5.
68. Ertan AK, Tanrıverdi HA, Schmidt W, Kurjak A, Cher-venak FA, editors. *Donald School Textbook of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 1 ed. New Delhi, India: Jaypee Brothers; 2003; 32, Doppler Sonography in Obstetrics; 395-421.
69. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183.
70. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010; 33 Suppl 1: S62
71. Freinkel N. Summary and recommendations of the second international workshop conference on gestational diabetes. *Diabetes* 1985; 34: 123.
72. Metzger BE. Summary and recommendations of the third international workshop conference on gestational diabetes. *Diabetes* 1991; 40: 197.
73. Gabbe SG, Niebyl JR, Galan HL, Jauniaux ER, Landon MB, Simpson JL, Driscoll DA. *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*. *Expert Consult* 2012; 902-4.
74. Ersanli, Z., *Gebelikte ve Diabette Metabolik Değişiklikler*. *Perinatoloji Dergisi* 1, 1993: p. 70-74.
75. Edelman D, Olsen MK. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2010; 33: 62-9.
76. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM, Peters AL. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2014; 37: 2034- 54.

77. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-97.
78. Zimmet PZ, Tuomi T, Mackay IR, Rowley MJ, Knowles W, Cohen M, Lang DA. Latent autoimmune Diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. *Diabet Med* 1994; 11: 299-303.
79. Japan and Pittsburgh Childhood Diabetes Research Groups. Coma at onset of young insulin-dependent Diabetes in Japan: the result of a nationwide survey. *Diabetes* 1985; 34: 1241-46.
80. Thomas R. Moore. Diabetes in pregnancy. In Creasy RK, Resnik R (eds). *Maternal-Fetal Medicine*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company 2004: 1023-61.
81. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, DeFronzo R, Kahn R, Kitzmiller J, Knowler WC, Lebovitz H, Lernmark A, Nathan D, Palmer J, Rizza R, Saudek C, Shaw J, Steffes M, Stern M, Tuomilehto J, Zimmet P. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus 2 Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 3160-7.
82. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28: 1039-57.
83. Sheffield JS, Butler-Koster EL, Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. Maternal diabetes mellitus and infant malformations. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 925-30.
84. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Catalano PA, Damm P, Dyer AR, Leiva Ad, Hod M, Kitzmiller JL, Lowe LP, McIntyre HD, Oats JJ, Omori Y, Schmidt MI. International association of diabetes and pregnancy

- study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33(3): 676-82.
85. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, Muise M, Vandermeer B, Donovan L. Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research. *Annals of internal medicine*. 2013; 159(2): 123-9.
86. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40: 11-24.
87. Selvin E, Crainiceanu CM, Brancati FL, Coresh J. Short-term variability in measures of glycemia and implications for the classification of diabetes. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1545-51.
88. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in diagnosis of diabetes mellitus: abbreviated report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization 2011. PubMed PMID: 26158184.
89. Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D, Imperatore G, Roumain J, Bennett PH, Knowler WC. The 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for hyperglycemia in the diagnosis and prediction of diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1108-112.
90. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(7): 1327-34.
91. Ray R, Heng BH, Lim C, Ling SL. Gestational diabetes in Singaporean women: use of the glucose challenge test as a screening test and identification of high risk factors. *Ann Acad Med Singapore* 1996; 25: 504-8.
92. Carpenter MW, Couston DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 768-73.

93. ACOG technical bulletin. Diabetes and pregnancy Number 200. Committee on Technical Bulletins of the American College of Obstetricians and Gynecologists. Diabetes and pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1994; 48: 331-9
94. Deerachanawong C, Putiyanun C, Wongswyat M, Serirat S, Jinayon P. Comparison of National Diabetes Data Group and World Health organization criteria for detecting gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* 1996; 39(9): 1070-3.
95. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15(7): 539-53
96. Cunningham FG: Diabetes. In: Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, et al: Eds. *Williams Obstetrics* 21st ed. Appleton & Lange :567-618, 2001
97. Thomas R. Moore. Diabetes in pregnancy. In Creasy RK, Resnik R, eds. *Maternal-Fetal Medicine*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1023-1061, 2004
98. Hedderon MM, Gunderson EP, Ferrara A. Gestational weight gain and risk of gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 597-604.
99. Sönmez A, Kutlu M. Current Recommendations for Gestational Diabetes Screening. *Turkiye Klinikleri J Endocrin Special Topics* 2010; 3(1): 1-5.
100. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27(1): 88-90.
101. Sacks DA, Abu-Fadil S, Greenspoon JS, Fotheringham N. Do the current standards for glucose tolerance testing in pregnancy represent a valid conversion of O'Sullivan's original criteria? *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 638-41.
102. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No. 137: Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2013; 122: 406-16.

103. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.
Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2000; 23(Suppl1): S4-19.
104. Sacks DA, Hadden DR, Maresh M, Deerochanawong C, Dyer AR, Metzger BE, Lowe LP, Coustan DR, Hod M, Oats JJ, Persson B, Trimble ER. HAPO Study Cooperative Research Group. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel recommended criteria: the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Diabetes Care* 2012; 35: 526-8.
105. Pettitt DJ, Bennett PH, Knowler WC, Baird HR, Aleck KA. Gestational diabetes mellitus and impaired glucose tolerance during pregnancy: long-term effects on obesity and glucose tolerance in off spring. *Diabetes* 1985; 34: 119-22.
106. Kohner EM, Porta M. Protocols for screening and treatment of diabetic retinopathy in Europe. *Eur J Ophthalmol* 1991; 1: 45-54.
107. Cundy T, Gamble G, Neale L, Elder R, McPherson P, Henley P, Rowan J. Differing causes of pregnancy loss in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30(10): 2603-07.
108. Kitzmiller JL, Wallerstein R, Correa A, Kwan S. Pre-conception care for women with diabetes and prevention of major congenital malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010; 88: 791-803.
109. Cunningham FG: *Diabetes*. In: Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, et al: Eds. *Williams Obstetrics* 21st ed. Appleton & Lange :567-618, 2001
110. Thomas R. Moore. Diabetes in pregnancy. In Creasy RK, Resnik R, eds. *Maternal-Fetal Medicine*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1023-1061, 2004

111. IF Casson, CA Clarke et al: Outcomes of pregnancy in insulin dependent diabetic women: results of a five year population cohort study. *BMJ*;315:275-278, 1997
112. C Wren, G Birrell, G Hawthorne: Cardiovascular malformations in infants of diabetic mothers. *Heart* ;89:1217-1220, 2003
113. Dorte M. Jensen, PHD1, Peter Damm et al: Outcomes in Type 1 Diabetic Pregnancies: *Diabetes Care* 27:2819-2823, 2004
114. İsmail D, Özlem Ö. Diabetes Mellitus ve Gebelik. *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. 1. baskı. Güneş Kitabevi. Sayfa:435-450, 2006
115. Eriksson BD, Borg LA, Cederberg J, et al: Pathogenesis of diabetes-induced congenital malformations. *Ups J Medd Sci* 105:53, 2000
116. Blayo A, Mandelbrot L: Screening and diagnosis of gestational diabetes. *Diabetes Metab*: 30(6):575-80, 2004
117. Doubilet PM, Benson CB, Nadel AS, et al: Improved birth weight table for neonates developed from gestations dated by early ultrasonography. *J Ultrasound Med* 16:241-249, 1997
118. McFarland MB, Trylovich CG, Lange O: Anthropometric differences in macrosomic infants of diabetic and nondiabetic mothers. *J Matern Fetal Med* 7:292, 1998
119. Chatfield J. ACOG issues guidelines on fetal macrosomia. *American College of Obstetricians and Gynecologists*. *Am Fam Physician* 64(1): 169-70, 2001
120. William N. Spellacy. *Diabetes Mellitus in Pregnancy* _n: James R. Scott, Philip J. Disaia, eds. *Danforth's obstetrics and gynecology*. 7 th ed. Philadelphia: J.B.Lippincott Company: 343-350, 1997

121. Garner P. Type 1 diabetes mellitus and pregnancy. *Lancet* 346:157, 1995
122. Virginia L. Ferguson, Reuben B. Dodson, Bioengineering aspects of the umbilical cord, *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 144S (2009) S108–S113
123. Xu F. , Lu T., Skin biomechanics Experiments: Measurement and influence of Different Factors, *Introduction to skin Biothermomechanics and Thermal Pain*, Springer, 105-154, 2011
124. Mitchell S.B., Sanders J.E., Gabrini J.L., Schuessler P.K., A Device to Apply User-Specified Strains to Biomaterials in Culture, *IEEE Trans Biomed Eng*, 2001, 48(2), 268-273.
125. Bertrand C, Duperron L, St-Louis J. Umbilical and placental vessels: modifications of their mechanical properties in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1537–46.
126. Hellevik LR, Kiserud T, Irgens F, Stergiopoulos N, Hanson M. Mechanical properties of the fetal ductus venosus and umbilical vein. *Heart Vessels* 1998;13:175–80.
127. Gervaso F, Pennati G, Boschetti F, Rigano S, Pigni A, Padoan A. Biomechanics of the human umbilical cord under compressive loads. in *ASME Summer Bioengineering Conference 2003*. Key Biscayne, FL: Advances in Bioengineering, BED.
128. Griffin M., Premakumar Y., Seifalian A., Butler P.E., Szarko M., Biomechanical Characterization of Human Soft Tissues Using Indentation and Tensile Testing, *Journal of visualised experiments: JoVe*, 2016.(118)
129. Silver RK, Dooley SL, Tamura RK, Depp R. Umbilical cord size and amniotic fluid volume in prolonged pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 716–20.

130. Predanic M, Perni SC, Chasen ST. The umbilical cord thickness measured at 18-23 weeks of gestational age. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005; 17(2): 111-6.
131. Ananth CV, Basso O. Impact of pregnancy-induced hypertension on stillbirth and neonatal mortality. *Epidemiology* 2010; 21:118–23.
132. Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LJ, Hanks GDV, Clark SL. *Williams obstetrics*. 21th edition. Connecticut: McGrawHill; 2001. 567-609.
133. Williams KP, Galerneau F. The role of serum uric acid as a prognostic indicator of the severity of maternal and fetal complications in hypertensive pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can* 2002 Aug;24(8):628-32.
134. Cunningham FG, Leveno JK, Bloom LS. *Williams Obstetrics*. 2005; 22:761-70.
135. Sibai BM, Anderson GD. Eclampsia. II. clinical significance of laboratory findings. *Obstet Gynecol* 1990; 59:153.
136. Lindheimer MD., Conrad KP., Karumanchi SA., Renal physiology and disease in pregnancy,. Seldin and Giebisch's *The Kidney; Physiology and Pathophysiology*, 4th ed., Alpern RJ, Hebert SC, Academic Press, Elsevier, San Diego, California, Pp 2339 –98, (2008)
137. Hypertension in pregnancy: Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 122:1122
138. Spencer J, Polavarapu S, Timms D, et al: Regional and monthly variation in rates of preeclampsia at delivery among U.S. births. Abstract No:294 Presented at the 29th Annual Meeting of the Society for maternal fetal medicine, January 26-31, 2009

139. GA, D., Risk factors for preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol*, 1999. 42:422-435.
140. Adi-Said D, Annegers JF, Combs-Cantrell D, et al. Case-control study of the risk factors for preeclampsia. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 437-41.
141. Rich-Edwards JW, Ness RB, Roberts JM. Epidemiology of pregnancy-induced hypertension. In: Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy, Academic Press/Elsevier, 2014. p.37-57.
142. Ananth CV, Basso O. Impact of Pregnancy-Induced Hypertension on Stillbirth and Neonatal Mortality in First and Higher Order Births: A Population-Based Study. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 2010;21(1):118-123
143. Madazlı R, Somunkiran A, Calay Z, Ilvan S, Aksu MF. Histomorphology of the Placenta and the Placental Bed of Growth Restricted Foetuses and Correlation with the Doppler Velocimetries of the Uterine and Umbilical Arteries. *Placenta*; 24: 510–516, 2003
144. Jennifer Uzan, Marie Carbonnel, Olivier Piconne, Roland Asmar, Jean-Marc Ayoubi. Vascular Health and Risk Management Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis and management:7 467–474, 2011
145. Wilson ML, Goodwin TM, Pan VL, Ingles SA. Molecular Epidemiology of Preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv* 2002; 58: 40-66
146. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest* 1997; 99:2152.
147. Isaka, K., et al., Expression and activity of matrix metalloproteinase 2 and 9 in human trophoblasts. *Placenta*, 2003. 24(1): p. 53-64.

148. Reister, F., et al., Macrophage-induced apoptosis limits endovascular trophoblast invasion in the uterine wall of preeclamptic women. *Laboratory investigation*, 2001. 81(8): p. 1143-1152.
149. Makris A, Thornton C, Thompson J, et al. Uteroplacental ischemia results in proteinuric hypertension and elevated sFLT-1. *Kidney Int* 2007; 71: 977.
150. Vitoratos N, Hassiakos D, Iavazzo C. Molecular mechanisms of preeclampsia. *J Pregnancy*. 2012;2012:298343. doi: 10.1155/2012/298343. Epub 2012 Feb 23. Review.
151. Main E, Chiang M, Colbern G. Nulliparous preeclampsia (PE) is associated with placental expression of a variant allele of the new histocompatibility gene: HLA-G [abstract]. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:289.
152. Taylor RN. Review: immunobiology of preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 1997;37:79-86.
153. Pcttruchio O: Aetiology of preeclampsia. In: Studd J. ed. *Progress in obstetrics and gynaecology*. Vol. 1. Edinburgh: Long man Group, 51,1981.
154. Mogren I, Högberg U, Winkvist A, Stenlund H. Familial occurrence of preeclampsia. *Epidemiology* 1999; 10:518
155. Cincotta RB, Brennecke SP. Family history of pre-eclampsia as a predictor for preeclampsia in primigravidas. *Int J Gynaecol Obstet* 1998; 60:23
156. Harrison GA, Humphrey KE, Jones N, Badenhop R, Guo G, Elakis G, et al. A genomewide linkage study of preeclampsia/eclampsia reveals evidence for a candidate region on 4q. *Am J Hum Genet* 1997;60:1158-67.
157. Kovats S, Main EK, Librach C, Stubblebine M, Fisher SJ, DeMars R. A class I antigen, HLA-G, expressed in human trophoblasts. *Science* 1990;248:220-3

158. Cunningham FG., Leveno KJ., Bloom SL., Hauth JC., Rouse DJ., Spong CY.,
Chapter 34 Pregnancy Hypertension, Williams obstetrics. 23rd Edition McGraw-
Hill, New York, Pp 706-756, (2009)
159. Majander, K.K., et al., A follow-up linkage study of Finnish pre-eclampsia
families identifies a new fetal susceptibility locus on chromosome 18. *European
Journal of Human Genetics*, 2013. 21(9): p. 1024-1026.
160. Boyd, P., R. Lindenbaum, and C. Redman, Pre-eclampsia and trisomy 13: a
possible association. *The Lancet*, 1987. 330(8556): p. 425-427.
161. Goldstein, D. and R. Berkowitz, Current management of complete and partial
molar pregnancy. *The Journal of reproductive medicine*, 1994. 39(3): p. 139-146.
162. Chappell LC, Seed PT, Briley AL, et al. Effect of antioxidants on the occurrence
of the preeclampsia in women at increased risk: a randomized trial. *Lancet* 1999;
354:8106.
163. Rumbold A, Duley L, Crowther CA, Haslam RR. Antioxidants for
preventing preeclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 4227 42
164. Hofmeyr G, Belizán J, von Dadelszen P, Calcium and Pre-eclampsia (CAP) Study
Group. Low-dose calcium supplementation for preventing preeclampsia: a
systematic review and commentary. *BJOG* 2014;121:951-7.
165. Greer IA, Butterworth B, Liston WA: Neutrophil activation in PIH: localisation to
the placental bed. *Proceedings VII World Congress of Hypertension in Pregnancy*,
Perugia, Italy, p. 276, 1990.
166. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S: Nitric oxide release accounts for the
biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 327, 524, 1987.

167. Vaughn JS, Walsh SW. Oxidative stress reproduces placental abnormalities of Preeclampsia Hypertens Pregnancy 2002; 21: 205–223.
168. Chavarria ME, Lara-Gonzalez L, Gonzalez-Gleason A, et al: Prostacyclin/ thromboxane early changes in pregnancies that are complicated by preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2003, 188:986
169. Nicholas H, Morris, Bryan M. Nitric oxide, the endothelium, pregnancy and preeclampsia. BJOG 1996; 103:4-15
170. Babbette D. LaMarca, Michael J. Ryan, Jeffrey S. Gilbert, Sydney R. Murphy, Joey P. Granger, “Inflammatory cytokines in the pathophysiology of hypertension during preeclampsia,” Current Hypertension Reports, vol. 9, no. 6, pp. 480–485, 2007.
171. Solomon CG. Seely EW. “Hypertension in pregnancy a manifestation of the insulin resistance syndrome?” Hypertension, vol. 37, no. 2, pp. 232–239, 2001.
172. Huang SJ., Chen CP., Schatz F., Rahman M., Abrahams V. M. and C. J. Lockwood CJ. “Pre-eclampsia is associated with dendritic cell recruitment into the uterine decidua,” Journal of Pathology, vol. 214, no. 3, pp. 328–336, 2008. 43
173. Lockwood CJ., Matta P., Krikun G., et al., “Regulation of monocyte chemoattractant protein-1 expression by tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β in first trimester human decidual cells: Implications for preeclampsia,” American Journal of Pathology, vol. 168, no. 2, pp. 445–452, 2006.
174. Estelles A., Gilabert J., Grancha S., et al., “Abnormal expression of type 1 plasminogen activator inhibitor and tissue factor in severe preeclampsia,” Thrombosis and Haemostasis, vol. 79, no. 3, pp. 500–508, 1998.
175. Barbieri C, Cecatti JG, Krupa F, Marussi EF, Costa JV. Validation study of the capacity of the reference curves of ultrasonographic measurements of the umbilical

cord to identify deviations in estimated fetal weight. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87: 286–91.

176. Maulik D, Yarlagadda AP, Youngblood JP. Efficacy of umbilical arterial Doppler velocimetry in predicting adverse perinatal outcome: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1518–23.

177. Current Controlled Trials. ISRCTN5620 4499, Lancet protocol 02PRT/34, revised 2007: “Trial of umbilical and foetal flow in Europe”.

