

T.C
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ABD

DOĞUMLARDA KORDON KANI
KORTİZOL VE KAN GLİKOZ DÜZEYLERİNİN
ARAŞTIRILMASI

DR. ASLI BEŞTAŞ
(UZMANLIK TEZİ)

TEZ YÖNETİCİSİ
PROF. DR. M. ALİ TAŞ

Diyarbakır, 2008



T.C
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ABD

DOĞUMLARDA KORDON KANI
KORTİZOL VE KAN GLİKOZ DÜZEYLERİNİN
ARAŞTIRILMASI

DR. ASLI BEŞTAŞ

(UZMANLIK TEZİ)

TEZ YÖNETİCİSİ
PROF. DR. M. ALİ TAŞ

Diyarbakır, 2008

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım; Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. M. Ali TAŞ, Prof. Dr. Kenan HASPOLAT, Prof. Dr. Celal DEVECİOĞLU, Prof. Dr. Aydın ECE, Prof. Dr. Fuat GÜRKAN, Prof. Dr. Murat SÖKER, Doç. Dr. Ahmet YARAMIŞ, Doç. Dr. Mehmet BOŞNAK, Doç. Dr. Mehmet KERVANCIOĞLU, Doç. Dr. Selahattin KATAR, Yrd. Doç. Dr. Fatma ÇELİK, Yrd. Doç. Dr. Mustafa TAŞKESEN' e teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Tez çalışmamın planlanması, yönlendirilmesi ve hazırlanmasında katkılarından dolayı tez hocam Prof. Dr.M. Ali TAŞ' a ve Yrd. Doç. Dr. Aşkın Hekimoğlu'na, tezimin istatistiksel olarak değerlendirilmesi aşamasında bilgilerinden faydalandığım Prof. Dr. Yusuf ÇELİK hocama en içten dileklerle teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı çalışanlarına teşekkür ederim.

Desteklerini benden hiçbir zaman esirgemeyen ve her zaman yanımda hissettiğim, çok sevdiğim değerli aileme teşekkür ederim.

Sevgili eşim Remzi ve oğlum Çağın Arın'e

Dr. Ash BEŞTAŞ, Diyarbakır 2008

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Teşekkür.....	i
İçindekiler.....	ii
Simgeler ve Kısaltmalar.....	iii
Şekiller.....	iv
Tablolar.....	v
Özet.....	vi
Summary	vii
Giriş ve Amaç	1
Genel Bilgiler	3
1.Doğum Eylemi.....	3
2.Fetal Adrenal Korteks.....	4
3.Yenidoğanda Glikoz Homeostazı ve Kortizol	14
4.Kordon Kanında Kortizol Düzeyi.....	14
Materyal ve Metod.....	16
Bulgular.....	18
Tartışma.....	30
Sonuç ve Öneriler.....	34
Kaynaklar.....	36

KISALTMALAR VE SİMGELER

- ACTH:**Adreno Kortikotropik Hormon
ALP:Alkalen Fosfat
C/S : Elektif Sezaryen
CRH:Kortikotrop Rleasing Hormon
DNA:Deoksiribo Nükleik Asit
GH:Büyüme Hormonu
Hb A:Hemogloblin A
Hb F:Hemogloblin F
KAH:Konjenital Adrenal Hiperplazi
LDL:Düşük Dansiteli Lipoprotein
L/S:Lesitin Sifingomyelin
mRNA:Mesenger Rbonükleik Asit
NA:Nöradrenalin
NVY:Normal Vajinal Yol
OSS:Otonom Sinir Sistemi
PEPCK:Phosfoenol Piruvat Karboksilaz
RDS:Respiratuar Distres Sendromu
SSS:Santral Sinir Sistemi

ŞEKİLLER

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. Adrenal korteks aksı.....	4
Şekil 2. Sürenal korteks hormonlarının sentezi	6
Şekil 3. Kortizol yapısı.....	8
Şekil 4. Kortizol ve katekolaminlerin ekstrauterin yaşama geçişte fetal adaptasyondaki etkileri.....	13
Şekil 5. Kan grubuna göre hastaların dağılımı.....	20
Şekil 6. Cinsiyete göre hastaların dağılımı.....	20
Şekil 7. Doğum haftasına göre kordon kanı kortizol ve kapiller kan glikoz düzeylerinin değişim.....	21
Şekil 8. Gebelik sayısına göre kordon kanı kortizol ve kapiller kan glikoz düzeylerinin değişimi.....	22
Şekil 9. Cinsiyete göre kordon kanı kortizol ve kapiller kan glikoz düzeylerinin değişimi.	23
Şekil 10. Doğum şekline göre kordon kanı kortizol ve kapiller kan glikoz düzeylerinin değişimi.....	24
Şekil 11. Fetal ağırlığa göre kordon kanı kortizol ve kapiller kan glikoz düzeylerinin değişimi.....	26
Şekil 12. Kan gruplarına göre kordon kanı kortizol ve kapiller kan glikoz düzeylerinin değişimi.....	28
Şekil 13. Fetal ağırlık artışı ile glikoz arasında korelasyon grafisi.....	29
Şekil 14. Glikoz ve kortizol düzeyleri arasındaki korelasyon grafisi.....	29

TABLÖLAR

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. İnsan adrenokortikal hormonların normal değerleri.....	5
Tablo 2. Hastaların demografik bilgileri ve laboratuvar verilerinin dağılımı.....	19
Tablo 3. Doğum haftasına göre kordon kanı kortizol ve kapiller kan glikoz düzeylerinin değişim.....	21
Tablo 4. Gebelik sayısına göre kordon kanı kortizol ve kapiller kan glikoz düzeylerinin değişimi.....	22
Tablo 5. Cinsiyete göre kordon kanı kortizol ve kapiller kan glikoz düzeylerinin değişimi.....	23
Tablo 6. Doğum şekline göre kordon kanı kortizol ve kapiller kan glikoz düzeylerinin değişimi.....	24
Tablo 7. Tukey HSD (Çoklu karşılaştırma) göre yapılan karşılaştırma analizi.....	25
Tablo 8. Fetal ağırlığa göre kordon kanı kortizol ve kapiller kan glikoz düzeylerinin değişimi.....	26
Tablo 9. Kan gruplarına göre kordon kanı kortizol ve kapiller kan glikoz düzeylerinin değişimi.....	27

ÖZET

Doğum eylemi fetal ve maternal sistemleri en üst düzeyde uyararak anne ve bebekte fizyolojik bir stres oluşturup vücudun en önemli stres hormonu olan kortizolün adrenal korteksten salınışına neden olur. Fetal adrenal korteks birçok memeli türünde doğumun spontan başlamasında önemli bir rol oynar. Fakat benzer mekanizmaların insanlarda aktif olduğunu gösteren kesin kanıtlar bulunmamaktadır. Geçmiş yıllarda yapılan çalışmalarda kortikosteroid düzeyinin, değişik doğum şekillerinde farklı bulunması birçok araştırmacı tarafından spontan travayın başlamasında fetal adrenal rolü olarak yorumlanırken, başka araştırmacılar tarafından da, fetüsün uğradığı vajinal doğum stressine verdiği cevap olarak düşünülmüştür.

Yaptığımız çalışmada 27–42 gebelik haftaları arasında doğum eylemi başladıktan sonra hastaneye yatırılıp doğum yaptırılan 112 yenidoğan olgunun kordon kanı kortizol düzeyi ile kan glikozu doğum şekli, gestasyon haftası, gebelik sayısı, fetal ağırlık, kan grupları, fetal cinsiyet arasındaki ilişki araştırıldı.

Normal vajinal yolla doğumlar ile sezaryen doğumlar arasında kordon kanı kortizol düzeyi bakımından anlamlı farklılık vardı ($p<0.05$). Gebelik haftasına göre karşılaştırıldığında 37 hafta ve daha büyük gebeliklerin kordon kanı kortizol düzeyi 37 haftadan küçük bebeklerin kordon kanı kortizol düzeyinden anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). Fetal ağırlığa göre karşılaştırıldığında 2500 gram ve üstü bebeklerin kordon kanı kortizol düzeyi 2500 gram altı bebeklerden anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). Kordon kanı kortizol düzeyi ile kan glikozu arasında korelasyon saptandı ($p<0,05$). Ayrıca fetal ağırlık ve gebelik haftası ile kan glikozu arasında anlamlı korelasyon saptandı ($p<0,05$). Cinsiyet ve kan gruplarının kortizol düzeyi ve kan şekeri üzerini etkisi olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Fetal ve maternal strese bağlı olarak kordon kanı kortizol düzeyinin arttığı ve doğum eylemini başlatan diğer faktörlere katkıda bulunduğu ayrıca kortizol yükselişinin yenidoğan bebeklerin extrauterin hayata adaptasyonunda yardımcı olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Kortizol, Kordon Kanı, Glikoz

SUMMARY

The delivery causes the most important stress hormone alterations of the body; 'cortisol' to be released from the adrenal cortex by stimulation of the fetal and the maternal systems to the maximum level and forming up a physiological stress on both the baby and the mother. In most of mammals, the fetal adrenal cortex play an important role on the spontaneity of the delivery. But there are not absolute evidence on whether the similar mechanisms are active in the human beings. In past researches, the existance of different amount of corticosteroid in different ways of delivery has been explained as ' the role of fetal adrenalin on the start of spontaneous labor ' while the others have reasoned it as 'the response of the fetus to the vaginal delivery sterss it has been exposed to'

In our study, the cord blood level of the 112 newborns who have given delivery in the hospitals after the event of delivery has started (they have had a gestational age of 27 to 42 weeks) have been compared in terms of way of delivery, gestation week, number of gestations, fetal weight, blood types and fetal sex. Then the relation between the cord blood cortisol level and the blood glucose.

The comparison of the cordon blood cortisol levels newborns who were delivered normal vaginal raute or the cesarean saction resulted in a significant difference ($p < 0.05$). The comparison of the same item in terms of gestation duration showed that the infants more than 37 weeks old had significant higer cord blood cortisol level than the ones smaller than 37 weeks. The cord blood cortisol levels of the newborns that weighed more than 2500 grams were higher than the ones lower than this weight ($p < 0.05$). Significan correlation between blood glucose and all the three tems ' the cord blood cortisol level, fetal weight and duration of gestation ' has been fixed. The gender and the blood types of the newborns were found to be not effective on the cortisol level and blood glucose ($p > 0.05$).

It has been concluded that the cord blood cortisol level rises when the begining of delivery, and it supports the other factors that start the delivery It is also concluded that the high level of cord blood cortisol fascilitates the adaptaton of the newborns to the extrauterin life.

Key words: Cortisol, Cord Blood, Glucose

GİRİŞ VE AMAÇ

Glukokortikoidler hayati önem taşıyan hormonlardır. Bu nedenle bu hormonların salınımlarındaki değişiklikler hayatı tehdit eden ya da önemli bozukluklara sebep olan hastalıklara yol açmaktadır. Santral sinir sistemi (SSS) stres ile ilgili nörolojik veya hormonal uyarıları hipotalamusa gönderir. Hipotalamustan salgılanan 'Corticotropin Releasing Hormone' (CRH) hipofiz bezini stimüle ederek Adrenokortikotropik Hormon (ACTH) salgılanmasına neden olur. ACTH ise adrenal bezlerden glukokortikoid salınımlarını uyarır (1).

Kortizol fetal dolaşımdaki 2. major steroid hormon olup fetal adrenal korteksin dış zonundan sentez edilir. İn vitro çalışmalar 8 haftalık fetusun kortizol sentezi yapabildiğini göstermiştir. Fetal serum kortizol düzeylerinin gestasyonel yaş ilişkisi ile ilgili yapılan bir çalışmada, cinsiyet ve doğum şekli ile ilgili olmaksızın gestasyonun 20. haftasından sonra kortizolün hızla arttığı ve 40. haftada ise 10 katına ulaştığı saptanmıştır (2,3). Major glukokortikoid olan kortizolün glikoz homeostazı üzerinde önemli düzenleyici etkileri söz konusudur (4). Kortizol fetuste karaciğer glikojen depolarının artışı uyarılmaktadır. Kortizol ayrıca doğum sonrasında, gerek periferik dokulardan glukojenik aminoasitlerin mobilizasyonu, gerekse hepatik glukoneogenetik enzimlerin indüksiyonu yoluyla glukoneogenezde önemli rol oynar. Kortizolün glukagon ve adrenalinin glukoneogenetik ve glukojenolitik etkileri üzerine yardımcı da söz konusudur. Sonuç olarak, kortizol direk ve indirek yoldan, glukoneogenetik ve glukojenolitik etkiyle glikoz homeostazında önemli bir rol oynamaktadır (4,5,6).

Son yıllarda yapılan birçok araştırmaya rağmen doğum eyleminin spontan başlamasının fizyolojisi hala tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır (7).

Doğum eylemi, hem fetal hem de maternal sistemleri en üst düzeyde uyarır (8,9,10). Doğumdan önceki eylem döneminde kuvvetli uterin kontraksiyonlar, fetusun başının ve göbek kordonunun basıya maruz kalması gibi stres faktörleri söz konusudur. Bebek doğum kanalından geçerken etkili olan bu faktörler, fetusun erken postnatal süreçte uyumuna yardımcı mekanizmaları da etkilemektedir (4,9,10). Normal vajinal yolla (NVY) doğum yapan hamilelerde, doğum öncesi dönemde kortizol düzeylerinin arttığı bilinmektedir (11,12,13,14,15). Elektif sezaryen (C\S) doğumlarda fetus doğum eylemi süresindeki stres faktörlerinden etkilenmemektedir. Ancak bu durumda da annenin anesteziye ve cerrahiye maruz kalması sonucu oluşan sempatoadrenajik aktiviteye bağlı plazma kortizol, insülin, katekolamin ve glikoz düzeyinde değişiklikler bildirilmiştir (16). Elektif sezaryen ile doğum

yapan annelerin, doğum öncesi kortizol düzeylerinin, NVY doğum yapan annelere nazaran anlamlı düşük olduğu bildirilmektedir (14).

Kortikosteroid düzeyinin vajinal doğum ve sezaryenler de farklı bulunması bir çok araştırmacı tarafından spontan travayın başlamasında fetal adrenal rolü olarak yorumlanırken (17,18,19,20) başka araştırmacılar tarafından da, fetusun uğradığı vajinal doğum stressine verdiği cevap olarak düşünülmüştür (21,22,23). Maternal umbilikal ve erken yenidoğan döneminde farklı kortizol düzeylerinin bildirilmesi (11,12,14,15,24,25) ve kortizolün glikoz homeostazındaki önemli etkilerinin bilinmesi (4,5,6) farklı doğum şekillerinde, erken yenidoğan döneminde, kortizol ile glikoz kan düzeyleri arasında bir bağlantı olabileceği hipotezini düşündürmektedir.

Bu çalışmamızda amacımız; Umbilikal kord kanında kortizol düzeyinin NVY ve CAS doğumlarda tayini ve aralarında bir farkın olup olmadığının belirlenmesi ve kordon kanı kortizol düzeyinin gebelik sayısı, gebelik haftası, fetal ağırlık, fetal cinsiyet, kan grubu ile arasında etkileşim olup olmadığının araştırılması ve bu gruplar da ölçülen kortizol düzeylerindeki herhangi bir farklılığın, yenidoğanların ilk saatlerinde belirlenen kan şekeri düzeyleri üzerine etkisini araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

1.DOĞUM EYLEMİ

Doğum eylemi, tekrarlayan uterus kontraksiyonları ile birlikte uterin servikste progresif dilatasyon olarak tanımlanır. Doğum eylemi spontan veya indüksiyonla olabilir. Travay esnasında uterus kasının stimülasyonu oksitosin ve prostaglandin F2 α 'nın etkileşimi ile olur (26, 27).

Normal doğum eylemi devamlı bir olay olup kendi içinde üç faza bölünmüştür. Birinci faz, doğum eyleminin başlaması ile servikal dilatasyonun tam olduğu zamana kadardır. Bu faz, miyometrium ve servikste travay için gerekli hazırlıkların yapıldığı dönemdir. Serviks yumuşar ve olgunlaşır, uterusta alt segment oluşmaya başlar ve ağrısız uterus kasılmaları hissedilir, ikinci faz serviks dilatasyonunun tamamlanıp bebeğin doğmasına kadar geçen süredir, üçüncü faz bebeğin doğmasıyla plasentanın doğması arasındaki dönemdir (28).

Gebeliğin başlaması devamı ve sonlanması büyük oranda hormonal ve nöronal faktörler arasındaki ilişkilere bağlıdır (29). Bu nöroendokrin olayların uygun zamanlarda ve uygun kompartmanlarda (maternal, fetal, plasental) yer alması uygun fetal büyüme, gelişme ve doğum olayı için önemlidir (10). Gebelik esnasında oluşan nöroendokrin-metabolik değişiklikler, biyolojik sistemler içinde en dikkat çekici adaptasyon mekanizmasıdır. Fetoplasental yapının kendi büyümesini, gelişmesini ve fonksiyonlarını kontrol etmenin yanı sıra fetusun doğumunu, yabancı bir ortamda yaşayabilme yeteneğini ve plasentanın ayrılmasını da kontrol etmesi gerekir. Bu fonksiyonların tümü fetal hipotalamo-hipofizer aks, fetal adrenal korteks, gonad, tiroid ve pankreas ile plasenta tarafından üretilen steroid nöropeptid ve polipeptid yapılarıdaki hormonlarla salgılanır. Fetal-plasenta-desidual yapının 30 dan fazla hormon, protein, steroid, sitokin ve diğer bazı maddeleri sentezlediği gösterilmiştir (10,29).

Tüm memelilerde üremenin temel komponentlerinden biri olan plasentanın yalnız başına seks steroidi oluşturma kabiliyeti yoktur (10). Gebelik sırasında anne, fetus ve plasenta arasında, seks steroidi oluşturmak üzere bir ortaklık söz konusudur (29).

Fetal endokrin sistem fizyolojisi, hormonların üretim yerleri, plazma düzeyleri, yapım yolları ve hızları ile biyolojik fonksiyonlarındaki farklılıklara bağlı olarak yetişkinlerden oldukça farklılık göstermektedir (4,9,30).

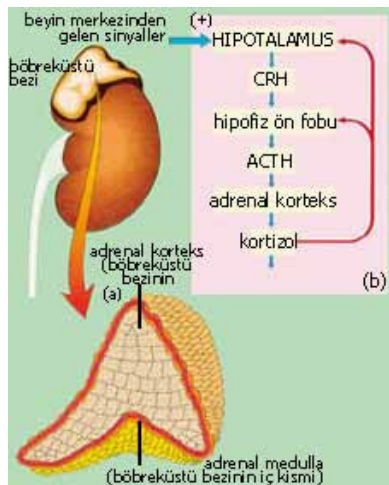
2. FETAL ADRENAL KORTEKS

2.1. Embriyoloji, Histoloji, Anatomi:

Adrenal glandlar tamamıyla ayrı kökenli iki hücre grubundan oluşur. Medulla nöral kıvrım dan dan göç eden ektodermal hücrelerden adrenal korteks ise mezenter kökü ile urogenital kıvrımın arasındaki sölomik mezotele ait mezodermal hücrelerden oluşur (31).

Fetus ve yenidoğanlarda adrenal korteks, merkezde fetal zon ve daha dışta adult zon olmak üzere iki kısımdan oluşur. Gestasyonun 4–6. haftalarında fetal adrenal korteks ortaya çıkar. Gebeliğin 16–20. haftasında medullanın bitişiğinde geniş bir fetal zon ve ince bir subkapsüler adult zon oluşur. Fetal zon doğumdan sonraki günlerde hızla involusyona uğrarken, dış zon ise varlığını sürdürerek, yetişkin adrenal korteksin 3 zonuna farklılaşır (4,32,33). Doğumda korteksin %20'si adult, %80'i fetal zondan oluşur. Doğumdan sonra 4–35. günler arasında adult zon tüm korteksin % 50'sini kapsar. Fetal zonun kaybolma ve adult zonun tabakalara ayrılma zamanı tam olarak bilinmemektedir (32). Fetal zon hücreleri 9–12. haftalardan itibaren aktif steroid yapım yeteneğini kazanırlar (4).

Adult korteks; Zona glomeruloza, zona fasikulata ve zona retikularis olmak üzere birbirinden farklı üç ayrı tabakadan oluşmaktadır (34). Akut stres durumunda gerekli olabilecek tüm steroid öncülerinin depo yeri zona fasikulatadır. Uzun süreli stres durumunda zona glomeruloza ve zona fasikulatada daha fazla olmak üzere tüm adrenal bezin ağırlığı artar. Doğumda adrenal bezin ağırlığı yaklaşık 10 gramdır. İlk iki haftada fetal korteksin involusyonu nedeniyle 5 gr'a düşer, daha sonra vücut ağırlığı ile orantılı olarak ağırlığı artar, adultta %90'ı korteks, % 10' u medulla olmak üzere 13 gr'a ulaşır (35).



Şekil 1. Adrenal korteks aksı

2.2.Fizyoloji:

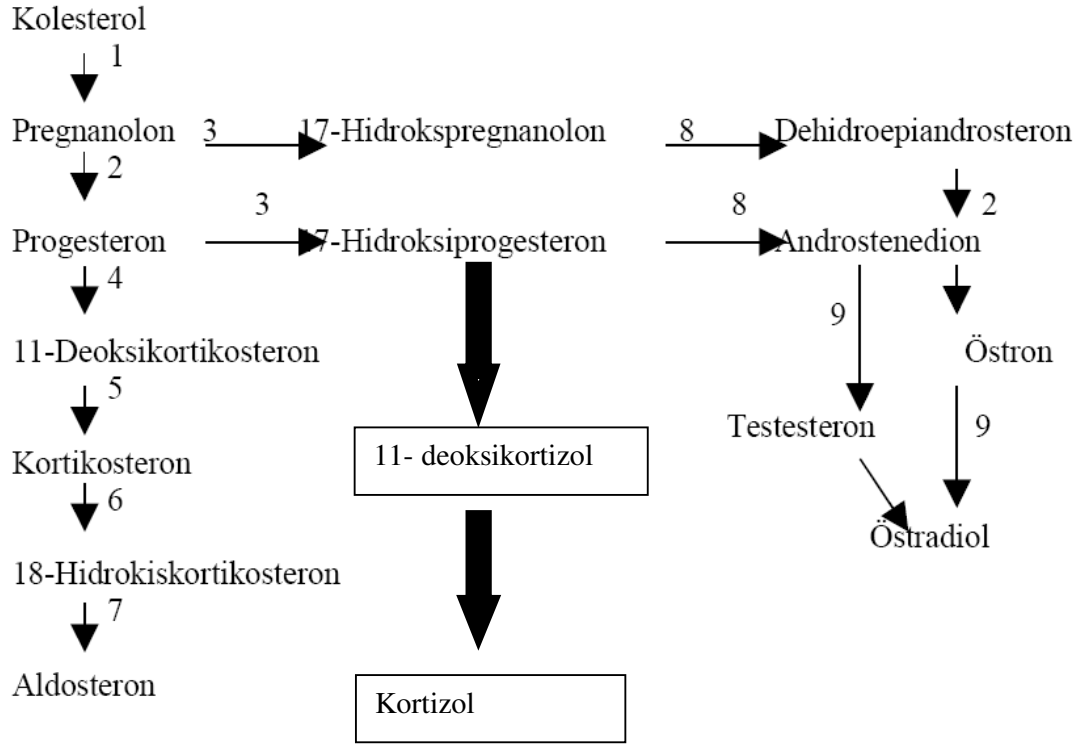
Adrenal korteks hormonları kolesterolden oluşmuş steroidlerdir. Glukokortikoidler ve androjenler insan adrenallerinden salgılanan en önemli steroidlerdir. İnsan organizmasındaki önemli adrenokortikal hormonların günlük bazal sekresyon oranları izotop dilüsyon metodu ile indirek olarak tayin edilmiştir (32). (Tablo 1)

	Periferik Kan Konsatrasyonu	Günlük Sekresyon Oranı
Kortizol	150-690 nmol	40-110 µmol
Kortikosteron	6-30 nmol	3-12 µmol
Aldosteron	50-280 pmol	140-420 nmol
11-Deoksikortizol	0,3-3,2 nmol	0,3-4,3 µmol
Deoksikortikosteron	60-300 pmol	0,6-2,4 µmol
18-Hidroksikortikosteron	170-830 pmol	0,4-1,2 µmol
Andostenedoin	2-10 nmol	7-14 µmol
DHA	3-45 nmol	28 µmol
DHA-Sulfat	2,6-6,5 µmol	

Tablo 1: İnsan adrenokortikal hormonların normal değerleri.

Adrenal kolesterol bir seri karışık oksidasyon reaksiyonu ile C-21 steroid olan pregnanolona çevrilir. Pregnanolon, 17- Hidroksipregnanolon ve progesterona dönüşür. Seri oksidasyon ve hidroksilasyon reaksiyonları ile bu iki prekürsörden steroidler elde edilir (35).(şekil 1)

Erişkin korteksin her üç tabakasında steroidler yapılır. Zona glomerulozada; aldosteron, kortikosteron ve deoksikortikosteron sentez edilir. Zona glomeruloza ve retikulariste kortizol kortikosteron ve androjenler salgılanır.



1. Kolesterol yan zincir parçalama sistemi
2. 3β -Hidroksilaz
3. Steroid 17 hidroksilaz
4. Steroid 21 hidroksilaz
5. Steroid 11β hidroksilaz
6. Steroid 18 hidroksilaz
7. 18 Hidroksi steroid dehidrojenaz
8. Steroid 17α - Hidroksilaz
9. 17β Hidroksi steroid dehidrojenaz

Şekil 2: Sürrenal korteks hormonlarının sentezi (35)

Endokrinolojik olarak fetus, anne ile çeşitli yollardan etkileşimde bulunmaktadır. Fetus bazı maternal ve plasental hormonları metabolize edip, biyolojik aktivitelerini azaltabilir. Son yıllarda yapılan çalışmalar fetal hpofiz- adrenal aksın koyunlarda keçilerde ve domuzlarda doğumun başlamasında rolü olduğunu göstermiştir (36,37,38,39,40,41).

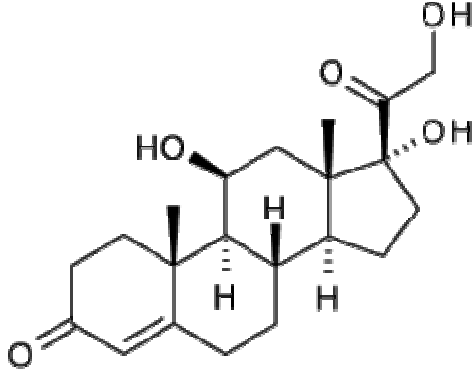
İnsanda hipotalamus yokluğu ile beraber olan fetal anomali varlığında gebelik süresinin uzadığı bilinmektedir. Literatürde 385 güne kadar uzayan anensefali vakaları

bildirilmiştir. Bunlarda hipofiz bezi mevcut olmasına rağmen hipoplaziktir, hipotalamus ise genellikle hiç yoktur. Kuşkusuz buna bağlı olarak adrenal korteksin fetal zonuda hipoplaziktir. Bu gözlemlere dayanarak doğumun başlamasında adrenal korteksin rol oynadığı ileri sürülmüştür. Primer adrenal hipoplazide hipotalamus ve hipofizin normal olmasına rağmen anensefalide olduğu gibi gebelik süresinin uzama eğiliminde olması bu görüşü desteklemektedir (37,42,43,44). Hipoplazik fetal adrenal glandlardan androjenler ve kortikosteroidler yetersiz salgılanır. Bunun sonucu olarak meydana gelen gebelik süresinin uzamasından kortikosteroidler sorumlu tutulmuş. Bunun aksine konjenital adrenal hiperplazide prematüre doğum insidansı yükselmemektedir. Burada 11 beta hidroksilaz veya 21 hidroksilaz enzimlerinin eksikliği kortizol sentezini engellemekte, yüksek ACTH salgısına yol açmakta ve androjen salgısı artmaktadır. Bu olay fetusun travay başlangıcına yaptığı etkide kortizolün daha önemli olduğu hipotezini desteklemektedir. Ancak bu hipotezi desteklemek için yapılan çalışmalar amacına ulaşamamıştır. Gebelerde yüksek doz kortikosteroid enjeksiyonları anneye fetusa ya da amniyon kesesine yapılması prematüre doğum meydana getirmemektedir. Öte yandan Murpy ve arkadaşları spontan travay veya amniotomi ile indüksiyon sonucu doğan bebeklerin kordon kanında ilk grubun yüksek kortizol seviyeleri göstermesini travayın başlamasında kortizolün yükselmesine bağlı olduğunun kanıtı saymışlardır (45).

2.3.Fetal Hipotalamus –Hipofiz Aksının Gelişimi:

İntrauterin yaşamın 7. haftasında hipotalamus ve arka hipofiz, 8. haftasında ön hipofiz büyük ölçüde gelişmiştir. Gebeliğin 12.-17. haftalarında intakt bir hipotalamo-hipofizer portal damarsal sistemin oluşması tamamlanır, bu sistemin maturasyonunun ve fonksiyonel bütünlüğünün tamamlanması ise gestasyonun 30–35. haftalarına kadar uzanır. Plazmada ACTH ve diğer ön hipofiz hormonları radioimmunoassay ile 10–17. haftalarda gösterilmeye başlanır (4).

2.4.Kortizol Yapısı, Salgılanması Etki Mekanizması;



Şekil 3: Kortizol yapısı

Kortizol C-21 yapıda olan bir steroidtir, intrauterin ve ekstrauterin yaşamda dolaşımdaki major steroid hormondur. Tüm insan steroid hormonlarının prekürsörü olan kolesterolden oluşmaktadır. Kolesterolün yaklaşık %80'i dolaşımdaki plazma lipoproteinlerinden salgılanır. Adrenal doku tarafından düşük dansiteli lipoprotein (LDL) alınarak kolesterole çevrilir. Kolesterol esterazları yoluyla Asetil koenzim A dan kolesterolün geri kalan %20' lik bölümü yapılır. ACTH serbest hücre içi kolesterolü artırır, bunu adrenal korteks LDL reseptörlerini ve kolesterol esterazları artırarak yapar. LDL artışının kortizol salgılanması üzerine negatif feed-back etkisi söz konusudur (46).

Hipotalamus, hipofiz ve adrenal bezler arasındaki hormonal etkileşimin yanı sıra nöronal ve diğer uyarılarla glukokortikoid sekresyonu regüle edilir. Stres anında insan organizmasında beyinde açığa çıkan nöronal stimulus, hipotalamus –hipofiz portal kan akımına CRH ve diğer ajanların salınmasına neden olur. Hipofize taşınan bu ajanlar sistemik dolaşıma ACTH' nın geçişini uyarırlar. ACTH ise adrenal korteks üzerine, kortizol ve diğer steroidlerin yapımını artırarak etkili olur. Glukokortikoidlerin, CRH ile ACTH' nın sentez ve sekresyonları üzerine inhibitör etkisiyle negatif feed –back döngüsü tamamlanmış olur (46).

Adrenal steroid yapımı ve regülasyonu bifaziktir. Tipik olarak strese karşı dakikalar içinde oluşan akut yanıt kortizol sekresyonunda hızlı bir artışa neden olur. Bu cevap ACTH tarafından başlatılır ve enzimlerin optimal düzeyde devamlılıklarını sağlar (33). Normalde erişkin plazma kortizol düzeyi sabit diüurnal ritim içinde 5–25 µg/dl dir. Sabah saat 06–09 arasında pik yapar (25µg/dl), gün boyu düşmeye başlar, gece yarısına doğru kortizol düzeyi %50 azalır, saat 02 'ye doğru hızla artmaya başlar (32).

Kortizol dolaşımında serbest veya proteinlere bağlı olarak bulunur. Serbest formu aktif haldedir. Kortizol kanda %5 serbest, %70' i α 2-globulin olan transkortine, %20'si albumine, bir kısmı da eritrosit ve lenfositlere bağlı olarak bulunur. Aktif kortizol formu, etkilediği hücrelerde intrasellüler reseptöre bağlanır. Bu reseptörün 3 bağlanma noktası vardır, C terminali steroidi, orta kısmı DNA' yı bağlar, N terminalinin ise gen aktivasyonundan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Aktif steroid-reseptör kompleksi ise spesifik mRNA' ların transkripsiyonunu artırır (33). Stres altında olmayan organizmada plazma kortizolün büyük bir kısmı bağlı olmasına rağmen çocuklarda serbest kortizol oranı erişkinlerden daha fazladır. Normal erişkinlerde her gün 14–40 mg kortizol yapılır, fizyolojik yarı ömrü 110 dakikadır. Kortizolün deaktivasyonu karaciğerde glukuronid ve daha az oranda sulfatlarla konjugasyonla yapılmakta ve % 25'i safra, %75'i idrarla atılmaktadır (47).

Transkortinin kortizol ve kortizona yüksek afinitesi vardır, kortizol düzeyi 25 µg/dl olduğunda tamamen saturedir bu konsantrasyon aşıldığında serbest kortizol düzeyi %20-30'a çıkar. Fazla kortizol serum albüminine bağlanır. Transkortin seviyesi östrojen tedavisi gören hastalarda ve gebelerde artar. Gebeliğin son üç ayında normalin üç katı kadar artan kortizol düzeyine transkortin yükselmesinin neden olduğu düşünülmektedir.

Kortizol'ün fizyolojik etkileri: Glukokortikoid aktivitenin en az %95'i kortizol tarafından sağlanmakla beraber kortikosteron ve kortizon da az miktarda glukokortikoid aktiviteye sahiptir. Glukokortikoidlerin organlar üzerine olan birçok etkileri vardır. Bu etkilerin bazıları genel bazıları da organlara spesifiktir. Protein, karbonhidrat ve yağ metabolizması üzerine olan etkileri sıklıkla diğer hormonların etkilerini düzenleyici şekildedir. Kortizol karaciğerde glukoneojenezi 6 ile 10 kat artırır ve hücrelerin glikoz kullanımını inhibe ederek kan glikoz düzeyinin yükselmesine neden olur (31).

Protein metabolizmasına etkisi karaciğer hariç, vücudun bütün hücrelerinde protein katabolizmasını artırır. Karaciğerde ise protein depolanmasını sağlar. Kortizol kas dokusunda aminoasit mobilizasyonuna yol açar, aynı şekilde yağ dokusunda da yağ asitleri mobilizasyonuna yol açarak plazma yağ asidi konsantrasyonunu artırır. Ancak bu etkisini Büyüme hormonu (GH) ve ACTH yokluğunda yapamamaktadır. Kortizol' ün antienflamatuar etkisi bulunmaktadır. Bu etkiyi lizozom membranını stabilize ederek, kapiller membran geçirgenliğini azaltarak yapar. Ayrıca antienflamatuar etkide kortizol'ün histaminin etkilerini azaltması ve norepinefrin ve epinefrinin etkilerini potansiyalize etmesinde rol oynar (31).

Kortizol'ün hematolojik etkileri, periferik kanda eozinofil ve lenfositlerde sayıca azalma yapar, eritrosit sayısında artışa yol açar. Yüksek dozlarda kortizol bütün vücutta lenfoid dokuda atrofiye yol açarak humoral immunitiyi zayıflatır (31).

Antiinsülinik, glukoneogenetik, lipolitik, hematolojik etkilerinin yanı sıra kalsiyum ve tuz metabolizmaları üzerine de çeşitli etkileri tanımlanmıştır (33).

Kortizol sekresyonunun düzenlenmesi: Ön hipofizden salgılanan Adrenokortikotropik hormon (ACTH) ile kortizol sekresyonu regüle edilir. ACTH'nın 3 mÜ/dl miktarı ile adrenal korteks uyarılır, kortizol gibi sirkadiyen ritmi vardır, sabah saat 06–10 arası 0.25mÜ/dl ile pik yapar, akşama doğru giderek azalarak saat 18' de 0,1 mÜ/dl ye düşer. ACTH salgısındaki bu sirkadiyen ritm stres, operasyon, hipoglisemi gibi durumlarda bozulmakta kortizol salgısında artış olmaktadır (32) .

Gebelik ve kortizol: Anne plazma kortizol seviyesi gebelik boyunca artar. Gebelikteki yüksek plazma kortizol seviyesinin nedeni, gebeliğin ikinci ayından sonra progresif olarak artan östrojen yapımının neden olduğu düşünülür. Kortizol'ün sirkadiyen ritmi gebelik süresince değişmez, ancak gebe olmayan kadınlara göre plazma kortizolünün gece ölçülen değerlerinde düşüş daha azdır. Östrojen transkortin düzeyinin artmasına neden olur, transkortin artışı kortizolün metabolik klirensini azalttığı bilinmektedir. Bu nedenle kortizolün gebelik boyunca yükselmesi yapımının artışından çok yıkımının azalmasına bağlıdır (34) .

Gebelerde ve östrojen tedavisi görenlerde serbest kortizol düzeyi ve üriner atılımı artmıştır, ancak serbest kortizolün total kortizol içindeki oranı değişmediği için gebelerde Cushing sendromu bulguları görülmez. Gebelikte plazma kortizol düzeyleri termde, yaklaşık olarak spontan doğumlarda 44 µg/dl, indüklenmiş doğumlarda 35 µg/dl olarak ölçülmüştür). Gebelikte kortizol düzeyi ile ilgili yapılan çalışmalarda gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterında ve postpartum dönemde kortizol düzeyleri ölçülmüş ve 2. trimesterde 18.8+2.5 µg/dl iken üçüncü trimesterde 20.3+2.6 µg/dl ye yükseldiği, postpartum 6 ve 12. haftalar arasında 5.4+0.6 µg/dl ye düştüğü gözlenmiştir (29, 48,49).

2.5.Fetal Kortizol Metabolizması

Fetus'un 8 haftalık iken kortizol sentezi yapabildiğini invitro çalışmalar göstermiştir. Ancak enzimlerin yetersizliğinden dolayı kortizolü yalnız başına sentez edemez. İnsan fetal kortizol düzeylerinin gestasyonel yaş ilişkisi ile ilgili yapılan bir çalışmada, cinsiyet ve doğum şekline bağlı olmaksızın gestasyonun 20.haftasından sonra kortizolün hızla arttığı ve 40.haftada ise 10 katına ulaştığı saptanmıştır 3-Beta Hidroksilaz aktivitesi fetus adult zonunda yüksek olduğundan anneden bağımsız olarak kortikoid sentezi yapabilir (50).

2.6.Fetal Kortizolün İntrauterin Yaşamda Ve Doğumda Etkileri:

İntrauterin yaşamda fetal adrenal bezden sentezlenen kortizolün, gestasyonun farklı evrelerinde, değişken bazı görevleri olduğu düşünülmektedir. Kortizol bir çok canlı türünde, karaciğer glikojen sentezi ile farklı aminoasit sentezlerinden sorumlu bazı enzim sistemlerinin gelişimini ve maturasyonunu indükler. Hayvan deneylerinde adrenal korteksin, pankreasın beta hücrelerinin maturasyonunu, ince bağırsağın epitel maturasyonunu ve alkalin fosfat aktivitesini etkilediği gösterilmiştir. Kortizolün HbA'nın HbF'e dönüşümünde de rol aldığı öne sürülmektedir (29).

Glukokortikoidler akciğerlerde tip 2 alveolar hücrelerin farklılaşmasını ve bunlardan sürfaktan salınımını uyarırlar. Hayvanlarda ve insanlarda yapılan birçok deney bunu desteklemiştir. Sürfaktan alveolleri kaplayarak doku –hava temas planında yüzey gerilimi azaltıp akciğerlerin foksiyonel olgunluğunu sağlar. Prematüre yenidoğanlarda, antenatal kortikosteroid uygulanması sürfaktan yetersizliğine bağlı olarak prematüre yenidoğanlarda gelişen Respiratuar Disstres Sendromu (RDS) ihtimalini azaltmaktadır. Gebelik haftası ilerledikçe hem maternal hemde fetal dolaşımdaki kortizol düzeyi ve fetal akciğerlerde kortizole spesifik reseptörler artmaktadır. Bu bulgu fetal akciğerlerin kortizol için hedef organ olduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmalarda RDS gelişen yenidoğanlarda kortizol düzeyinin düşük olduğu gösterilmiştir (29, 51,52,53,54,55,56,57,58,59).

Amniyon sıvısındaki fosfolipitler gebelik haftası ile orantılı olarak özellikle son haftalarda hızlı bir artış göstermektedir. Amniyon sıvısındaki lesitin sfingomiyelin (L/S) oranı akciğer olgunlaşması ve dolayısı ile RDS ile direk bağlantılıdır. Amniyon sıvısındaki L/S oranı ile kortizol seviyeleri arasında yüksek bir korelasyon bulunmakta ve muhtemelen kortizol, surfaktan yapımının önemli fizyolojik regülatörü olarak görev almaktadır (60,61).

Fetal adrenal bezin doğumun başlangıç evresinde de rolü olabileceği düşünülmektedir (25,15).

Doğumun başlangıcı: Geçmiş yıllarda doğumun başlangıcının fetusta doğan bir sinyalle olduğu ve bu biyokimyasal sinyalin fetus adult zonundan kortizol sekresyonunu artırdığı ileri sürülmüştür. Yapılan bazı çalışmalarda doğumun başlangıcından öncelikle fetusun adrenal bezi ve hipofizinin sorumlu olduğu bildirilmiştir (32,62).

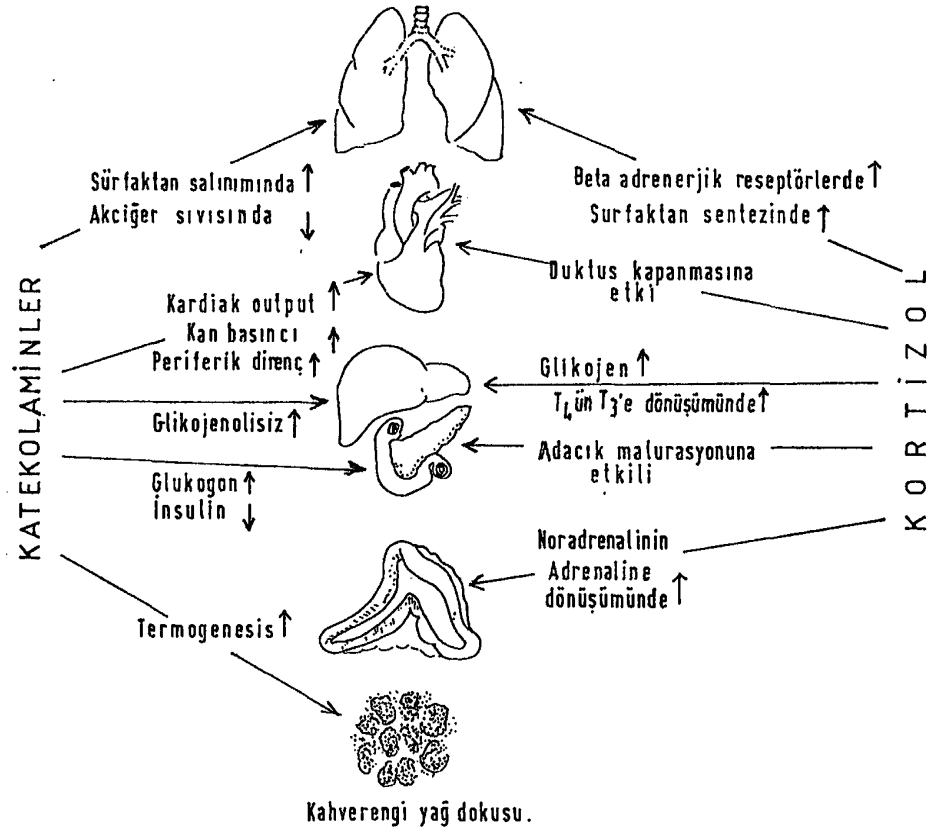
Koyunlarda doğumun hemen öncesinde fetal kortizolün arttığı gösterilmiştir. Eğer intrauterin olarak fetal kuzularda adrenelektomi veya hipofizektomi yapılacak olursa doğumun geciktiği, tersine ACTH veya kortizol verilmesinin ise doğumu başlattığı gösterilmiştir (63). Koyunlarda fetal adrenal korteksin tahrip edilmesinden sonra aşırı uzamış gebelikler tespit edilmişken insanlarda fetal ölümü takip eden ortalama 7 ve 9. günde normal

doğum olmaktadır. Muhtemelen çeşitli faktörlerin varlığında doğum ağrıları başlamaktadır. Buna rağmen çeşitli araştırmacılar koyunlarda ve diğer bazı memeli hayvanlardaki doğumu başlatan mekanizmanın yani hipofiz-adreno kortikal aksın insanlarda da olduğunu iddia etmişler ve bu iddialarını indüklenmiş veya elektif sezaryen doğumlardaki kordon kanı kortizol düzeylerinin, spontan ağrılı doğumlardaki kordon kanı kortizol düzeylerinden çok düşük bularak ispat etmeye çalışmışlardır (64,65,66).

Bu görüşü desteklemeyen araştırmacıların yapmış olduğu araştırmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu araştırmacıardan biri olan Pokoly ve arkadaşları doğum başlangıcında kortizolün rolünü sezaryen, normal ve indüklenmiş vajinal doğumlarda kordon kanı kortizol düzeylerini tayin ederek incelemiş, vajinal doğumda kortizolü yüksek bulmuştur. Bunun fetal stres sonucu olduğunu doğumu başlatan mekanizma olarak düşünölemeyeceğini ileri sürmüştür. Çeşitli araştırmacıların çalışmalarına göre kortizol, oksitosin ve trombosit aktive eden faktör gibi sinyaller araşidonik asiti serbestleştirmekte, intrasellöler kalsiyum iyonlarının varlığında sentez edilen prostoglandin, oksitosin ile birlikte doğumu başlatmaktadır (22,62).

Adrenal korteks'ten salgılanan kortizolün adrenal medullada adrenalın ve noradrenalin (NA) oluşumunda rolü olabileceğini destekleyen bulgular vardır. Bazı hayvan çalışmalarında fetal hipofizektominin NA'nin, adrenaline dönüşümünü azalttığı ve hipofizektomi sonrası ACTH veya kortizol verilmesinin, dönüşü tekrar arttırdığı gözlenmiştir Bu durum fetal adrenal medulla ile korteksin ilişkide olduklarını gösterir (63).

Doğumda bebek doğup plasentanın kesilmesiyle ekstrauterin yaşama geçen yenidoğan kendi solunumunu başlatmak ve özellikle hipotermi ve hipoglisemiye karşı kendini savunmak zorunda kalır. Bu ekstrauterin uyum için adrenal korteks ve otonom sinir sistemi birlikte çalışır. Özellikle de kortizolün bu ekstrauterin uyum için birçok etkisi vardır (4). (Şekil 1)



Şekil 4: Kortizol ve katekolaminlerin ekstrauterin yaşama geçişte fetal adaptasyondaki etkileri

Kortizolün bu etkilerinin başlıcaları şunlardır: Duktus arteriozusun prostoglandinlere olan sensitivitesini azaltarak duktusun kapanması, adrenal medullada noradrenalinin metilasyonu yoluyla adrenalin oluşumunu artırmak, T₄'den T₃'e dönüşümü hızlandırmak, akciğer dokusunda sürfaktan sentezini artırmak, ince bağırsaktaki bazı enzimlerin maturasyonunu sağlamak ve hepatik enzimlerin stimülasyonunu sağlamaktır. Kortizol ayrıca T₃, NA ve adrenalin üzerinden yaptığı ikincil etkilerle de ekstrauterin adaptasyona yardımcıdır (4).

3.YENİDOĞANDA GLİKOZ HOMEOSTAZI VE KORTİZOL

En karmaşık endokrin regülasyon mekanizmalarından biri glikoz homeostazıdır. Bebek doğup plasentanın kesilmesiyle plazma glikoz düzeyinde ani bir düşme olur. Bu düşmeye yanıt olarak plazma glukagon düzeyinde bir artış olurken, plazma insülin düzeyi düşer. Glukagon yüksekliği 12–24 saat, yaklaşık 100 ng/l düzeylerinde devam eder. Doğum sonu artan katekolaminlerin bu artışta rolü olduğu düşünülmektedir (4,6). İntrauterin dönemde kortizolün etkisiyle fütüste oluşan hepatik glikojen depoları, doğumda glukagon ve katekolaminlerin etkisiyle hızla tüketilir. Bu depoların tüketimiyle yenidoğanda yaşamın ilk saatlerinden itibaren merkezi sinir sisteminin kullandığı glikozu karşılayabilmek için gerekli olan tek mekanizma glukoneogenezisdir ve kortizolün birçok aşamalarda glukoneogenezise etkisi vardır. Kortizolün glukoneogenezisdeki etkisi: Glukoz 6-fosfataz ve fosfoenol piruvat karboksilaz (PEPCK) enzimlerini aktive eder, bu iki enzim en önemli hepatik glukoneogenetik enzimlerdir (5). Periferik dokulardan özellikle iskelet dokusundan glukojenik aminoasitlerin salınışını artırarak ortamdaki kullanılabilir substrat miktarını artırır, kortizol katekolaminlerin hedef organlar üzerindeki lipolitik etkisini artırır. Lipoliz sonucu açığa çıkan gliserol glikoz üretimi için kullanılır, yağ asitleri ise bu işlem için gerekli olan enerji kaynağını oluşturur. Ayrıca kortizol kas dokusunda laktat üretimini artırır, üretilen laktat karaciğerde glukoneogenezis için kullanılır (5). Ancak tüm bu bilinenlere karşı glikoz homeostazını hangi spesifik endokrin sistemin ne şekilde etkilediği tam olarak anlaşılamamıştır. Sağlıklı term yenidoğanlarda ilk beslenmenin başlaması ve düzenli hale geçmesine kadar, normogliseminin en fazla 3 güne kadar devam edebileceği ifade edilmektedir (67,68).

Kortizol düzeyinde doğumda saptanan artışın nedeni, fütal adrenal bezden kortizol salınışındaki artış ve kortizolün kortizona dönüşünün azalmasıdır. Adrenal kortizol salınışındaki bu artışın nedeni açık değildir (4). Fetal plazma ACTH düzeyinde saptanan artışla bu kortizol salınımı artışı arasında tam bir bağlantı kurulamamıştır. Fakat aktif doğum eylemi sırasında oluşan intrauterin hipoksi ve asidoza yanıt olarak artışı düşünülmektedir (15,69).

4. KORDON KANINDA KORTİZOL DÜZEYİ

Büyük çocuk, erişkin ve annenin plazma transkortin seviyesi yenidoğan plazma transkortin seviyesinden yüksektir. Total plazma kortizol düzeyi annenin 1/3'üdür. Oysaki serbest kortizol düzeyi erişkin ve anneninkine yakındır.

Kortizol konsantrasyonu gebeliğin 20. haftasında 0,4 µg/dl dir. Daha sonra hızla artarak gestasyonun 38. haftasında 2,1 µg/dl, 40. haftada 4,5 µg/dl ye ulaşır. Normal spontan

vajinal yolla doğmuş sağlıklı yenidoğanların kordon kanındaki kortizol düzeyi çeşitli araştırmalarda 5–25 µg/dl arasında bulunmuştur. Bu değerler erişkin kortizol düzeyi ile aynıdır (35).

Kordon kanında tespit edilen kortizol seviyelerinin sadece fetal değil, maternal stresse, pariteye, gestasyon süresine bağlı olarak değişebileceği ayrı ayrı çalışmalarda öne sürülmüştür (17, 22,20 70,71,72).

Posterm infantlarda kordon kanı plazma kortizol düzeyi (6–12 µg/dl), termdeki infanttan farklı değilken pretermelerde düşük veya normal bulunmuştur Doğumdan sonra fetus dış ortama adapte olmaya çalışırken özellikle ilk 6 saat içinde plazma kortizolu hızla düşmekte ve bu hassas dönemde hipoglisemi sonucu gelişen konvulsiyonlar sık görülmektedir (73,74,75,76).

MATERYAL VE METOD

Hasta grubu: Çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde 1 Mart 2008– 28 Mayıs 2008 tarihleri arasında normal vajinal yolla doğum yapan hastalar ile sezaryen ile doğum yapan hastalar alındı. Çalışmaya 27–42 gebelik haftaları arasında doğum eylemi başladıktan sonra hastaneye yatırılıp doğumu yaptırılan 112 yenidoğan olgu alındı. Doğumu başlatmak için misoprostol uygulanan, gebeliği hipertansiyon, diabetes mellitus ile komplike olan, demir desteği dışında ilaç kullanan, konjenital anomalisi olan, akciğer maturasyonu için kortikosteroid alan olgular çalışma dışı bırakıldı. Anne ve bebeğin demografik ve klinik bilgileri çalışma için hazırlanan formlara doldurulduktan sonra bilgisayarda hazırlanan veri tabanına kayıt edildi.

Gestasyonel yaş, son adet tarihi ve ultrason bulgularına dayanarak hesaplandı. Elektif sezaryen grubuna: Daha önceden geçirilmiş C/S ile doğum yapan gebeler, baş- pelvis uygunsuzluğu olanlar, primipar olup makat gelişi olan gebeler ve kendi isteği ile sezaryen olan gebeler alındı. Acil sezaryen grubuna: Fetal distres, preterm eylem, doğum öncesi kanama, ilerlemeyen travay, kontraksiyonları durdurulamayan eski seksio vakaları alındı. Belirtilen şartları taşımayan tüm olgular normal vajinal yolla doğuma bırakıldı. Miad geçmesi ve kontraksiyonları desteklemek amacıyla bazı gebelere oksitosin uygulandı ve indüksiyonlu doğum grubuna alındı.

Hastalar gestasyon haftası, fetal ağırlık, cinsiyet, parite, doğum şekli ve kan gruplarına göre gruplandırıldı. Hastalar gestasyon haftalarına göre 37 haftadan küçük ve 37 haftadan büyük olmak üzere iki gruba bölündü. Normal doğum olanlar ve sezaryen ile doğum olmak üzere iki grup oluşturuldu daha sonra normal doğum olanlar oksitosin alanlar ve oksitosin almayanlar olmak üzere iki gruba bölündü, sezaryen doğumlar ise acil ve elektif doğumlar olarak ayrıldı. Fetal ağırlığa göre hastalar 2500 gram ve üstü ve 2500 gram altı olmak üzere iki gruba bölündü. Cinsiyete göre iki gruba, kan grubuna göre A, B, AB, O, olmak üzere dört gruba bölündü. Pariteye göre ilk gebelik ve çoğul gebelik diye iki grup oluşturuldu. Hastaların kordon kanı kortizol ve kapiller kan glikoz düzeylerinin gestasyon haftası, fetal ağırlık, cinsiyet, parite, doğum şekli ve kan gruplarına göre değişimleri analiz edildi. Hastalar çalışmaya alınmadan önce bilgilendirildi ve kabul edenler çalışmaya dahil edildi.

Kan örnekleme: Bütün bebeğin doğumunu takiben göbek kordonu kesildikten hemen sonra, plasenta çıkmadan önce plasenta tarafındaki kordon bağından arter, ven ayrımı yapılmadan 5 ml kan örneği steril cam tüpüne (BD Vacutainer 55 T:II Advance REF 367955) alındı. Kan

örnekleri oda sıcaklığında 30 dakika bekletildikten sonra 3000 devirde 15 dakika santrifüj edildi. Serum ayrıştırıldı ve kan örnekleri çalışmaya alındı.

Kortizol: Serum kortizol düzeyleri ECLIA ile Elecsys 1010/2010 ve modular analytics E170 cihazında çalışılarak elde edildi.

Kan glikozu: Ayak topuğundan Lever chek code 9F sribi kullanılarak, Lever chek cihazında çalışılarak elde edildi.

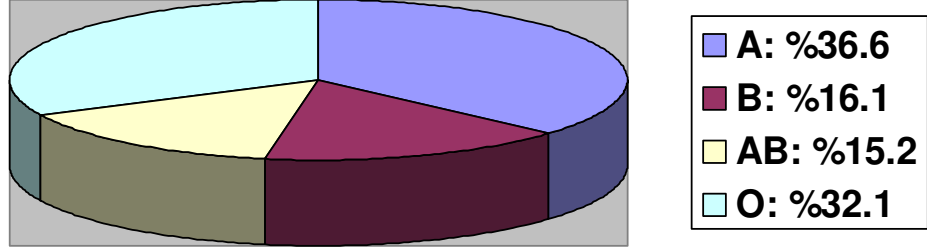
İstatistik: İstatistiksel analiz SPSS 15 istatistik programı kullanılarak yapıldı. Grupların birbiri ile karşılaştırılmasında Student t testi kullanıldı. Korelasyon analizinde Pearson korelasyon testi kullanıldı. Çoklu gruplar arasındaki farklılık için tek yönlü Post Hoc Tukey HSD ile birlikte ANOVA uygulandı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

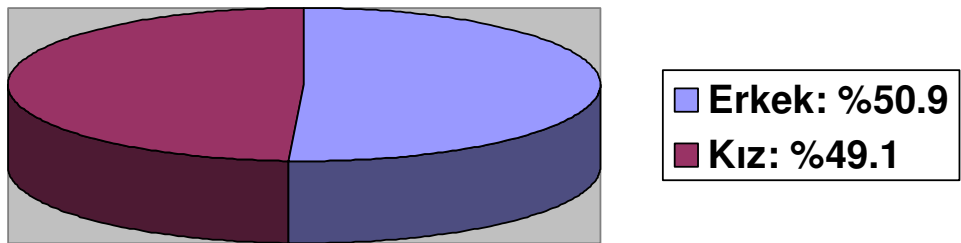
Hastaların demografik ve laboratuvar verileri: Çalışmaya alınan 112 annenin yaşları 18 – 44 yıl arasındaydı (ortalama 28.5 ± 6.7), gebelik haftaları 27 ile 41 arasında değişiyordu (ortalama 36.7 ± 3.1). Gebelikler doğum haftasına göre 37 haftanın altı ve üstü olarak iki gruba ayrıldı. Otuzbeş gebenin doğum anında gebelik haftası 37 haftanın altında, 77 gebenin ise gebelik haftası, 37 hafta ve üzerinde idi. Gebelik sayıları 1–14 arasında (ortalama 3.7 ± 3.1) idi. Gebelik sayısına göre 3 grup oluşturuldu: 1. gruba primiparlar, 2. gruba 2 ve 3 gebelikler, 3. gruba 4. gebelik ve üzeri olanlar dahil edildi. 1. grupta 30, 2. grupta 41, 3. grupta da 41 gebe yer aldı. Bu gebelerin 60'ın da sezaryen 52'sin de ise normal vajinal yolla doğum yaptırıldı. Sezaryene alınan gebelerin 28'i elektif 32'si acil grubundaydı, vajinal yolla doğum yapan gebelerin 30'una oksitosin ile indüksiyon yapıldı, 22'sinde indüksiyon uygulanmadı. Doğan bebeklerin 57'si erkek 55'i kız idi, bebeklerin ağırlıkları 1150-4050 gram arasında değişiyordu (ortalama 2726 ± 698). Bebeklerin kan grupları dağılımı; A kan grubu 41 (%36.6), B kan grubu 18 (16.1), AB kan grubu 17 (%15.2) ve O kan grubu 36 (32.1) şeklindeydi. Bebeklerin kordon kanı kortizol düzeyleri 0.02-31.30 μ g/dl (ortalama 8.37 ± 6.38), bebeklerin kapiller kan glikoz düzeyleri 48-119 mg/dl (ortalama 77 ± 17) (Tablo 2).

Tablo 2. Hastaların demografik bilgileri ve laboratuvar verilerinin dağılımı

Parametreler	Tüm hastalar ve değerler
Anne Yaşı	18 – 44 (28.5 ± 6.7)
Gebelik sayısı	1–14 (3.7 ± 3.1)
Gebelik haftası	27–41(36.7 ± 3.1)
Erkek	57 (% 50.9)
Kız	55 (% 49.1)
Fetal ağırlık	1150–4050 (2726± 698)
Vajinal doğum indüksiyonlu	30 (%26.8)
Vajinal doğum indüksiyonsuz	22 (% 19.6)
Acil sezaryen doğum	32 (% 28.6)
Elektif sezaryen doğum	28 (% 25.0)
A kan grubu	41 (%36.6)
B kan grubu	18 (% 16.1)
AB kan grubu	17 (%15.2)
O kan grubu	36 (% 32.1)
Kortizol	0.02–31.3 (8.37± 6.38)
Glikoz	48–119 (77±17)



Şekil 5. Kan grubuna göre hastaların dağılımı

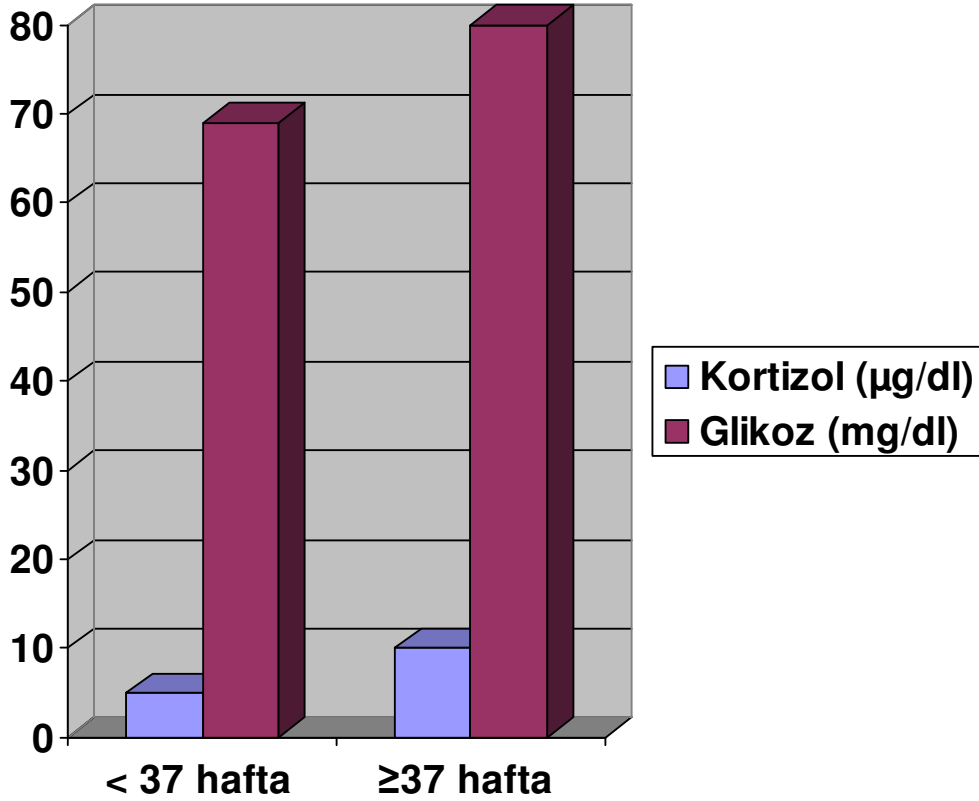


Şekil 6. Cinsiyete göre hastaların dağılımı

Doğum haftasına göre kordon kanı kortizol ve kapiller kan glikoz düzeylerinin değişimi: 37 haftadan erken doğan bebeklerin ortalama kordon kanı kortizol değeri 5.5 ± 4.7 $\mu\text{g/dl}$, 37 ve 37. haftadan sonra doğan bebeklerin ortalama kordon kanı kortizol değeri 9.7 ± 6.7 $\mu\text{g/dl}$ iki grup arasında anlamlı farklılık bulundu ($p < 0.001$). Otuzyedinci haftadan erken doğan bebeklerin ortalama kapiller kan glikoz değeri 68.5 ± 14.8 mg/dl , 37 ve 37. haftadan sonra doğan bebeklerin ortalama kapiller kan glikoz değeri 80.5 ± 17.0 mg/dl iki grup arasında anlamlı farklılık bulundu ($p < 0.001$). (Tablo 3)

Tablo 3. Doğum haftasına göre kordon kanı kortizol ve kapiller kan glikoz düzeylerinin değişimi.

Parametre	< 37 hafta	≥ 37 hafta	p değeri
Kortizol ($\mu\text{g/dl}$)	5.5 ± 4.7	9.7 ± 6.7	0.001
Glikoz (mg/dl)	68.5 ± 14.8	80.5 ± 17.0	0.001

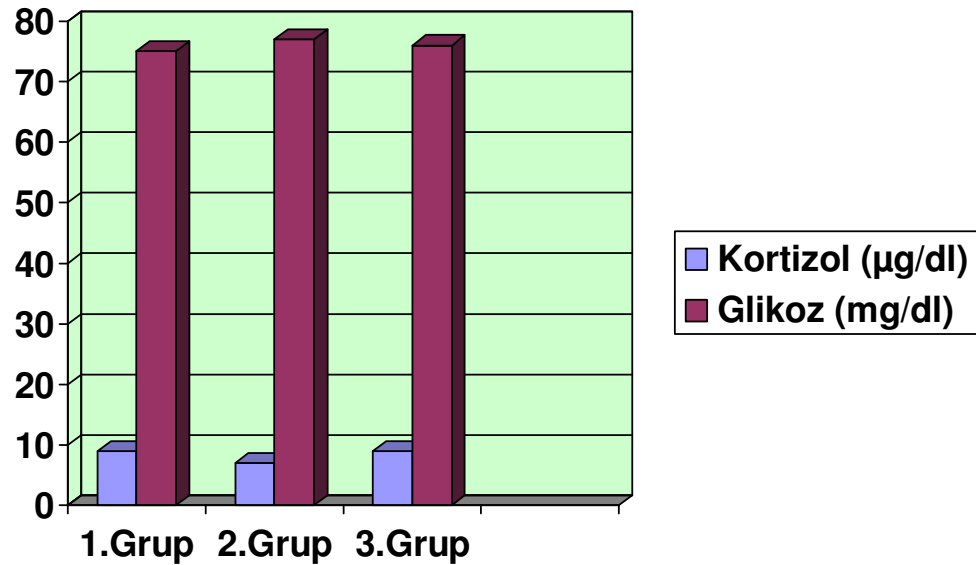


Şekil 7. Doğum haftasına göre kordon kanı kortizol ve kapiller kan glikoz düzeylerinin değişimi.

Gebelik sayısına göre kordon kanı kortizol ve kapiller kan glikoz düzeylerinin değişimi: 1. grupta (primiparlar) ortalama kordon kanı kortizol değeri 9.4 ± 6.8 $\mu\text{g/dl}$, 2. grupta (2.ve 3. gebelikler) ortalama kordon kanı kortizol değeri 7.1 ± 5.4 $\mu\text{g/dl}$, 3.grup (4 ve üzeri) 8.9 ± 6.9 $\mu\text{g/dl}$ ($p= 0.261$) olarak bulundu. 1. grupta (primiparlar) ortalama kapiller kan glikoz değeri 75.4 ± 16.7 mg/dl , 2. grupta (2.ve 3. gebelikler) ortalama kapiller kan glikoz değeri 77.0 ± 17.5 mg/dl , 3.grup (4 ve üzeri) ortalama kapiller kan glikoz değeri 77.5 ± 17.6 mg/dl ($p= 0.872$) olarak bulundu. Gruplar arasında kortizol ve glikoz bakımından anlamlı fark yoktu ($p >0.05$). (Tablo 4)

Tablo 4. Gebelik sayısına göre kordon kanı kortizol ve kapiller kan glikoz düzeylerinin değişimi.

Parametre	1.Grup (primiparlar)	2. Grup (2.ve 3. gebelikler)	3.Grup (4.gebelik ve üzeri)	P değeri
Kortizol ($\mu\text{g/dl}$)	9.4 ± 6.8	7.1 ± 5.4	8.9 ± 6.9	0.261
Glikoz (mg/dl)	75.4 ± 16.7	77.0 ± 17.5	77.5 ± 17.6	0.872



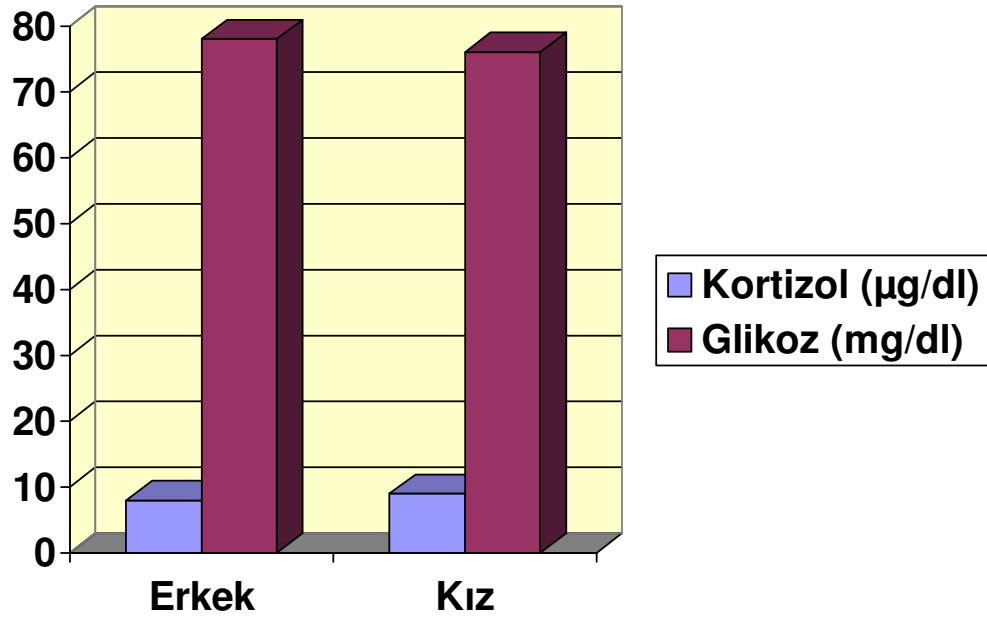
Şekil 8. Gebelik sayısına göre kordon kanı kortizol ve kapiller kan glikoz düzeylerinin değişimi

Cinsiyete göre kordon kanı kortizol ve kapiller kan glikoz düzeylerinin değişimi:

Erkek bebeklerde ortalama kordon kanı kortizol değeri 7.6 ± 6.4 $\mu\text{g/dl}$, kız bebeklerde ortalama kordon kanı kortizol değeri 9.1 ± 6.4 $\mu\text{g/dl}$ ($p=0.207$) olarak bulundu. Erkek bebeklerde ortalama kapiller kan glikoz değeri 77.7 ± 18.5 mg/dl , kız bebeklerde ortalama kapiller kan glikoz değeri 75.8 ± 15.8 mg/dl ($p=0.553$) olarak bulundu. Gruplar arasında kortizol ve glikoz bakımından anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). (Tablo 5)

Tablo 5: Cinsiyete göre kordon kanı kortizol ve kapiller kan glikoz düzeylerinin değişimi.

Parametre	Erkek bebekler	Kız bebekler	P değeri
Kortizol ($\mu\text{g/dl}$)	7.6 ± 6.4	9.1 ± 6.4	0.207
Glikoz (mg/dl)	77.7 ± 18.5	75.8 ± 15.8	0.553



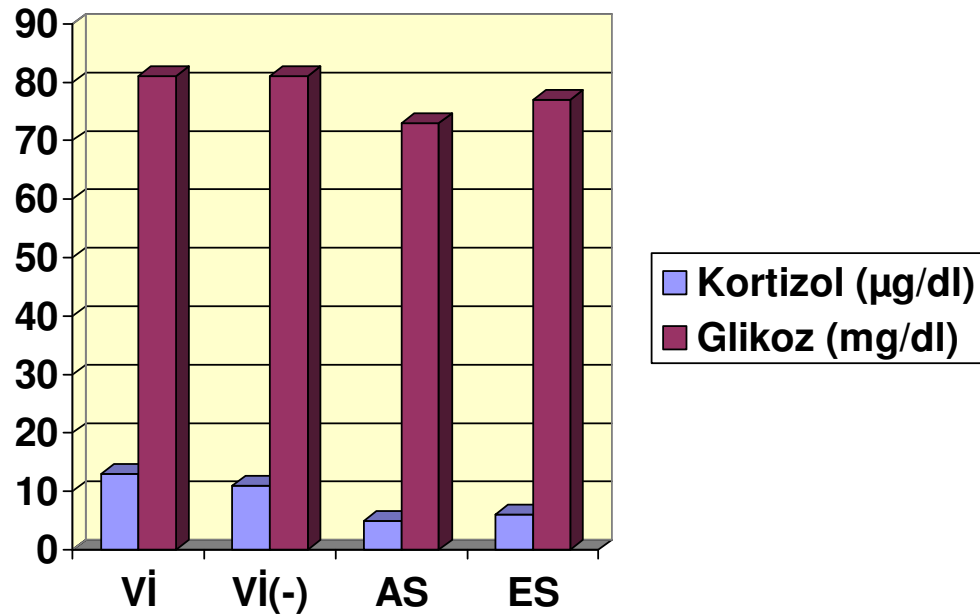
şekil 9. Cinsiyete göre kordon kanı kortizol ve kapiller kan glikoz düzeylerinin değişimi.

Doğum şekline göre kordon kanı kortizol ve kapiller kan glikoz düzeylerinin değişimi: Vajinal indüksiyonlu doğumlarda ortalama kordon kanı kortizol 12.6 ± 7.3 $\mu\text{g/dl}$, vajinal indüksiyonsuz doğumlarda ortalama kordon kanı kortizol 10.7 ± 6.9 $\mu\text{g/dl}$, acil sezaryen doğumlarda ortalama kordon kanı kortizol 5 ± 3.9 $\mu\text{g/dl}$, elektif sezaryen doğumlarda ortalama kordon kanı kortizol 5.9 ± 3.7 $\mu\text{g/dl}$ olarak bulundu. Bu dört grup arasında ANOVA

yöntemine göre istatistiki olarak anlamlı farklılık bulundu ($p < 0.001$). Vajinal indüksiyonlu doğumlarda ortalama kapiller kan glikoz değeri 81.3 ± 17.0 mg/dl, vajinal indüksiyonsuz doğumlarda ortalama kapiller kan glikoz değeri 81.1 ± 18.5 mg/dl, acil sezaryen doğumlarda ortalama kapiller kan glikoz değeri 72.7 ± 16.0 mg/dl, elektif sezaryen doğumlarda ortalama kapiller kan glikoz değeri 76.8 ± 17.2 mg/dl olarak bulundu. Bu dört grupta ANOVA yöntemine göre kapiller kan glikozu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($P = 0.088$). (Tablo 6)

Tablo 6. Doğum şekline göre kordon kanı kortizol ve kapiller kan glikoz düzeylerinin değişimi.

Parametre	Vajinal İndüksiyolu	Vajinal İndüksiyonsuz	Acil Sezaryen	Elektif Sezaryen	P değeri
Kortizol ($\mu\text{g/dl}$)	12.6 ± 7.3	10.7 ± 6.9	5.0 ± 3.9	5.9 ± 3.7	0.001
Glikoz (mg/dl)	81.3 ± 17.0	81.1 ± 18.5	72.7 ± 16.0	76.8 ± 17.2	0.08



Şekil 10. Doğum şekline göre kordon kanı kortizol ve kapiller kan glikoz düzeylerinin değişimi.

Tukey HSD'ye (Çoklu karşılaştırma) göre yapılan karşılaştırma analizinde normal vajinal yolla doğumda indüksiyonlu ve indüksiyonsuz gruplarda kordon kanı kortizol düzeyi arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p= 0.626$). Aynı şekilde sezaryen doğumlarda da acil ve elektif sezaryen gruplarında kordon kanı kortizol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.918$). Normal vajinal yolla indüksiyonsuz doğumlarda kordon kanı kortizol değeri elektif sezaryen doğumlardaki kordon kanı kortizol değeri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0.05$). Normal vajinal yolla indüksiyonsuz doğumlarda kordon kanı kortizol değeri acil sezaryen doğumlardaki kordon kanı kortizol değeri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0.01$). Normal vajinal yolla indüksiyonlu doğumlarda kordon kanı kortizol değeri elektif sezaryen doğumlardaki kordon kanı kortizol değeri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0.001$). Normal vajinal yolla indüksiyonlu doğumlarda kordon kanı kortizol değeri, acil sezaryen doğumlardaki kordon kanı kortizol değeri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0.001$). (Tablo 7)

Tablo 7. Farklı doğum şekillerinde kordon kanı kortizol düzeylerinin Tukey HSD istatistiki yöntemine göre yapılan karşılaştırma analizi.

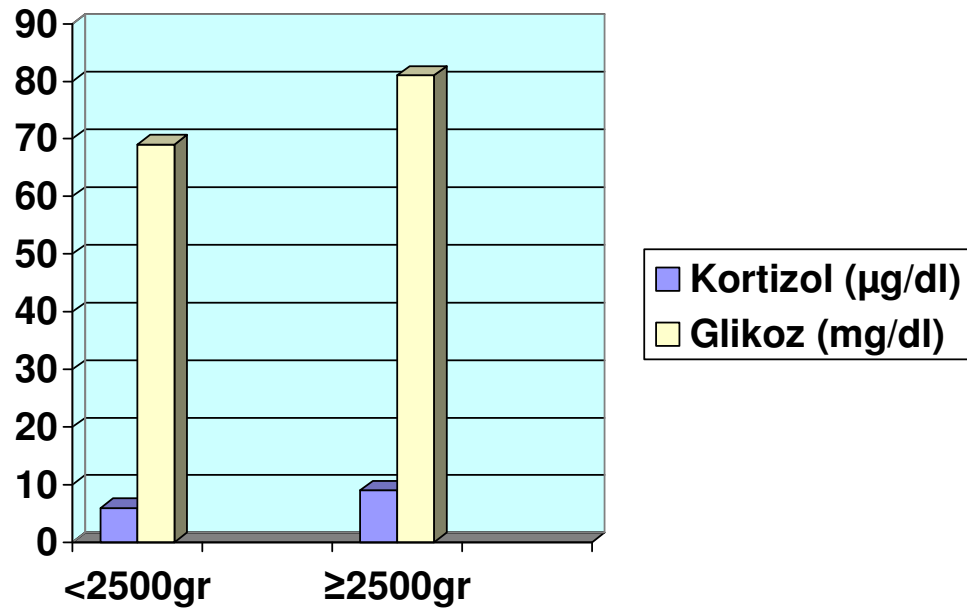
Parametre	Ortalama değer	Ortalama fark	P değeri
Vajinal indüksiyonsuz - Vajinal indüksiyonlu	10.7 12.6	1.881	0.626
Elektif sezaryen- Acil sezaryen	5.9 5.0	0.927	0.918
Vajinal indüksiyonsuz - Elektif sezaryen	10.7 5.9	4.752	0.05
Vajinal indüksiyonsuz - Acil sezaryen	10.7 5.0	5.679	0.01
Vajinal indüksiyonlu - Elektif sezaryen	12.6 5.9	6.633	0.001
Vajinal indüksiyonlu - Acil sezaryen	12.6 5.0	7.560	0.001

Normal vajinal yolla indüksiyonsuz, normal vajinal yolla indüksiyonlu, elektif sezaryen ve acil sezaryen doğumlarda kapiller kan glikoz değerleri Tukey HSD istatistiki yöntemine göre karşılaştırıldığında bu dört grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($P > 0.05$).

Fetal ağırlığa göre kordon kanı kortizol ve kapiller kan glikoz düzeylerinin değişimi: 2500 gr'ın altındaki bebeklerin ortalama kordon kanı kortizol değeri $6.5 \pm 5.2 \mu\text{g/dl}$, 2500 gr ve üstündeki bebeklerin ortalama kordon kanı kortizol değeri $9.5 \pm 6.8 \mu\text{g/dl}$. İki grup arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulundu ($p < 0.05$). 2500 gr'ın altındaki bebeklerin ortalama kapiller kan glikoz değeri $69.1 \pm 14.0 \text{mg/dl}$, 2500 gr ve üstündeki bebeklerin ortalama kapiller kan glikoz değeri $81.2 \pm 17.4 \text{mg/dl}$ iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulundu ($p < 0.001$). (Tablo 8)

Tablo 8: Fetal ağırlığa göre kordon kanı kortizol ve kapiller kan glikoz düzeylerinin değişimi.

Parametre	2500 gr altı	2500 gr ve üstü	P değeri
Kortizol ($\mu\text{g/dl}$)	6.5 ± 5.2	9.5 ± 6.8	0.05
Glikoz (mg/dl)	69.1 ± 14.0	81.2 ± 17.4	0.001



Şekil 11. Fetal ağırlığa göre kordon kanı kortizol ve kapiller kan glikoz düzeylerinin değişimi.

Kan gruplarına göre kordon kanı kortizol ve kapiller kan glikoz düzeylerinin değişimi:

A kan grubu olan bebeklerin :

Ortalama kordon kanı kortizol değeri $8.0 \pm 6.0\mu\text{g/dl}$

B kan grubu olan bebeklerin :

Ortalama kordon kanı kortizol değeri $6.9 \pm 4.4\mu\text{g/dl}$

AB kan grubu olan bebeklerin :

Ortalama kordon kanı kortizol değeri $9.3 \pm 6.5\mu\text{g/dl}$

O kan grubu olan bebeklerin :

Ortalama kordon kanı kortizol değeri $9.2 \pm 7.6\mu\text{g/dl}$

A kan grubu olan bebeklerin:

Ortalama kapiller kan glikoz düzeyi $78.2 \pm 18.4\text{mg/dl}$

B kan grubu olan bebeklerin :

Ortalama kapiller kan glikoz düzeyi $74.6 \pm 17.2\text{mg/dl}$

AB kan grubu olan bebeklerin:

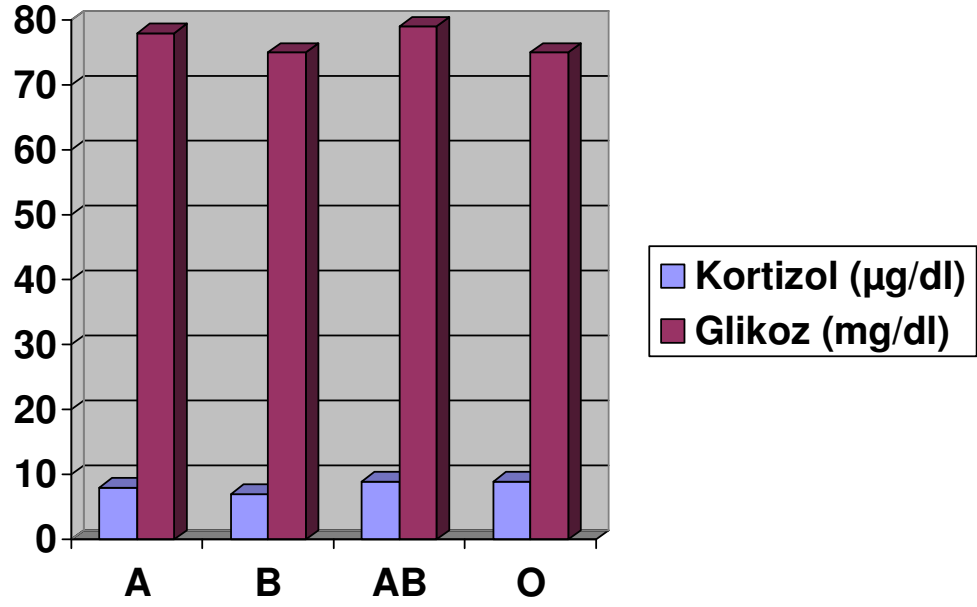
Ortalama kapiller kan glikoz düzeyi $79.4 \pm 15.1\text{mg/dl}$

O kan grubu olan bebeklerin :

Ortalama kapiller kan glikoz düzeyi $75.0 \pm 17.1\text{mg/dl}$ (Tablo 9)

Tablo 9: Kan gruplarına göre kordon kanı kortizol ve kapiller kan glikoz düzeylerinin değişimi.

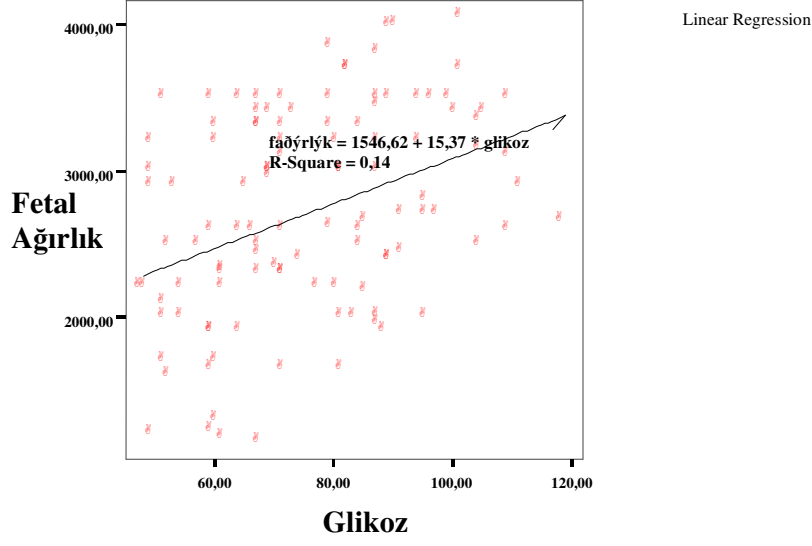
Parametre	A kan grubu	B kan grubu	AB kan grubu	O kan grubu	P değeri
Kortizol ($\mu\text{g/dl}$)	8.0 ± 6.0	6.9 ± 4.4	9.3 ± 6.5	9.2 ± 7.6	0.577
Glikoz (mg/dl)	78.2 ± 18.4	74.6 ± 17.2	79.4 ± 15.1	75.0 ± 17.1	0.725



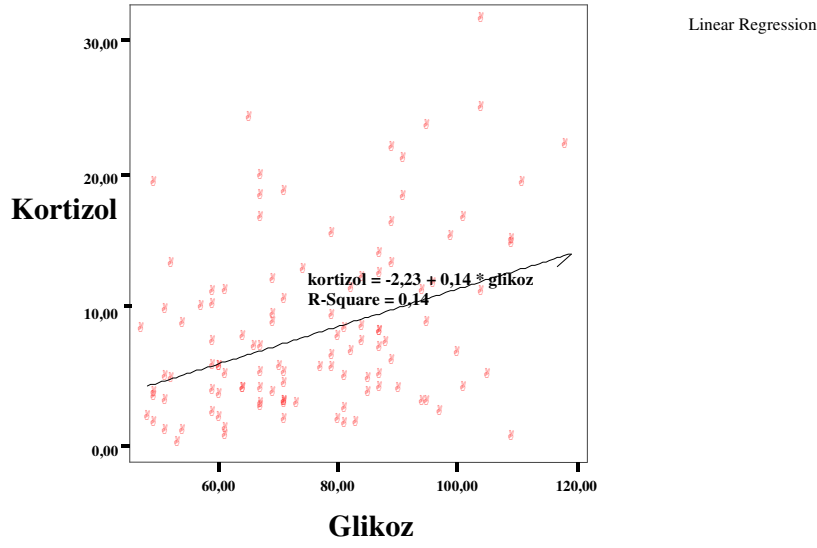
Şekil 12. Kan gruplarına göre kordon kanı kortizol ve kapiller kan glikoz düzeylerinin değişimi.

Gebelik sayısına göre yapılan korelasyon testinde gebelik sayısı ve kortizol arasında korelasyon saptanmadı ($p= 0.394$). Benzer şekilde gebelik sayısı ile kapiller kan glikoz düzeyleri arasında da korelasyon saptanmadı ($p= 0.526$).

Fetal ağırlık ve kortizol düzeyleri arasında korelasyon saptanmazken ($p= 0.264$), fetal ağırlık artışı ile glikoz arasında korelasyon saptandı ($p< 0.001$). (Şekil 13) Benzer korelasyon glikoz ve kortizol düzeyleri arasında da saptandı ($p<0.001$). (Şekil 14)



Şekil 13 . Fetal ağırlık artışı ile glikoz arasında korelasyon grafisi



Şekil 14. Glikoz ve kortizol düzeyleri arasındaki korelasyon grafisi

TARTIŞMA

Doğurganlık çağındaki kadınların yaşamında fizyolojik stres oluşturan olayların en başında doğum eylemi gelmektedir. Doğum eyleminin öncesinde annede oluşan anksiyete, eylem sırasındaki şiddetli ağrı, doğacak olan bebeğin oluşturduğu heyecan doğum esnasında annedeki stresi artıran en önemli faktörlerdir. Doğum eylemi esnasında meydana gelen hipoksi ve mekanik travma periodları ise bebek için en önemli stres kaynaklarıdır (11,9).

İnsan organizması bu artan fiziksel ve psikolojik gereksinimlere karşı bazı hormonların dolaşıma salınışı yoluyla cevap verir (77,78,11,9). Bu hormonlar vücudun stres durumuna uyumlarında görev alırlar ve vücutta oluşan bu ekstra gereksinimlerin neden olabileceği organik hasarların önlenmesinde önemli görev alırlar. Bu hormonların en önemlisi olan kortizol bir stres hormonudur ve stres ortaya çıkaran durumlar kortizol salgılanmasını 10 katına kadar yükseltebilir. Biz de çalışmamızda kordon kanı kortizol düzeyini doğum şekli, gestasyon haftası, gebelik sayısı, fetal ağırlık, cinsiyet ve kan gruplarına göre inceleyip, bu gruplardaki kordon kanı kortizol düzeyi ile kan glikozu arasındaki etkileşimi araştırdık (79).

Doğum şekli: Birçok memeli türünde fetal adrenal korteks doğumun spontan başlamasında önemli bir rol oynar. Fakat benzer mekanizmaların insanlarda aktif olduğunu gösteren kesin kanıtlar bulunmamaktadır. Önceki bazı çalışmalarda insan kord kanı kortizol konsantrasyonu spontan doğumlarda induksiyonlu doğumlara göre daha yüksek oranda bulunmasına rağmen bu yüksekliğin doğum eyleminin başlamasında bir rol oynayıp oynamadığı yada doğumun bir sonucu olarak yükseldiğini saptamak mümkün olmamıştır (21). Anensefalide, hipofzin sağlam olduğu primer fötal adrenal hipoplazide doğumun geciktiği bildirilmiş ise de miadından önceki gebeliklere 20 mg Dexametazone ister anneye, ister fötüse yada amnion mayiye enjekte edilmesi prematür doğuma yol açmamaktadır. Ancak miadı geçen gebeliklerde amnion kesesine betametazone enjeksiyonu doğumu başlatabildiği çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir (80,81,82, 37,18).

Normal vajinal yolla doğumdaki kordon kanı kortizol düzeyini sezaryen doğumlardaki kordon kanı kortizol düzeyine göre karşılaştıran birçok çalışmada, NVY doğumlarda kordon kanı kortizol düzeyi sezaryen ile yapılan doğumlara göre yüksek bulunmuş (64,83,57,58,45). Buna karşın yapılan bazı çalışmalarda da iki grup arasında bir fark bulunmamış (14,84,85,21,86,87,88,89). Yaptığımız çalışmada kordon kanı kortizol düzeyini etkilediği istatistik olarak gösterilen faktörlerden doğum şekli en önemli parametre

olarak kendini göstermektedir. Çalışmamızın sonucunda; Normal vajinal yolla doğumdaki kordon kanı kortizol düzeyini sezaryen doğumlardaki kordon kanı kortizol düzeyine göre anlamlı olarak yüksek bulduk. ($p < 0.05$) Elde ettiğimiz bu sonuç yapılan bazı çalışmalarla farklılık gösterse de (84,85,21,86,14) literatür ile büyük uyumluluk göstermektedir (59,83,57,58,45,90,91,92). Bu bulguyu bazı araştırmacılar doğumu başlatan olayın kortikosteroidlerin fetal dolaşımında yükselmesi olarak yorumlarken, (20,58) diğerleri (65,21,22,23) yüksek kortizol seviyelerini spontan travayın sebebi değil, sonucu olarak yorumlamışlardır.

Doğum ağrılarının başlamasında fetal kortizolün rolü olduğunu savunan araştırmacıların üzerinde en fazla durdukları konulardan biri de indüklenmiş doğum ağrılarıdır. Bizim çalışmamızda indüksiyonlu vajinal doğumlar ile spontan ağrılı vajinal doğumlar karşılaştırıldığında kordon kanı kortizol düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Bu bulgumuzu bazı çalışmalar desteklerken (14,84,85,86) bazı çalışmalarda ise indüksiyonlu vajinal doğumlardaki fetal kortizol düzeyini, spontan ağrılı vajinal doğumlardaki fetal kortizol düzeyinden düşük bulmuşlar. Bizim çalışmamızda doğum ağrıları başladıktan sonra çeşitli nedenlerden dolayı acil sezaryene alınan vakalarda fetal kortizol düzeyini, elektif sezaryen grubu ile karşılaştırdığımızda anlamlı bir fark bulmadık. ($p > 0.05$) Ancak acil sezaryen de elde ettiğimiz sonuçları spontan ağrılı doğumlar ve indüksiyonlu ağrılı doğumlarla karşılaştırdığımızda anlamlı bir fark bulduk. ($p < 0.05$) Literatür ile uyumlu olan bu bulgu, Cawson ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada (65) ortaya koyduğu gibi kortizol yükselişinin özellikle doğumun ikinci evresinde oluştuğunu göstermesi açısından önemli bir bulgudur. Biz çalışmamızda elektif sezaryen grubunun ortalama kortizol düzeyini, spontan ağrılı ve indüksiyonlu ağrılı doğumlardaki ortalama kortizol düzeyi ile karşılaştırdığımızda elektif sezaryen grubunun kortizol düzeyini anlamlı olarak düşük bulduk. ($p < 0.05$) Bu bulgumuz literatür ile uyumluluk göstermektedir (84). Sybalski S. ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, bizim çalışmamızda olduğu gibi elektif sezaryen grubunun ortalama kortizol düzeyini, spontan ağrılı ve indüksiyonlu ağrılı doğumlarla karşılaştırdığında elektif sezaryen grubunun ortalama kortizol düzeyini anlamlı derecede düşük bularak, doğum sancısı ve vajinal doğumun kordon kanı kortizol düzeylerinde anlamlı bir artış ile sonuçlandığını ancak bu artışın spontan ve indüksiyonlu vajinal doğumlar arasında anlamlı bir fark oluşturmadığını, bu bulguların fetal kortizol üretiminin doğumdan hemen önce hızlı bir şekilde arttığı ve doğumu başlattığı hipotezini desteklemediğini öne sürmüştür (84). [Isherwood DM.](#) ve arkadaşlarının, yapmış olduğu benzer bir çalışmada da spontan vajinal ve indüksiyonlu vajinal doğumlardaki ortalama kortizol düzeyi

karşılaştırılmış, iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamış ve kortizolün doğum eylemini başlatmadığını, vajinal doğumun fötüs üzerinde oluşturduğu stresi yansıttığını öne sürmüşler. (86). Kordon kanı kortizol düzeyinin doğum eylemini başlatmasındaki rolünü araştıran [Ohrlander S.](#) ve arkadaşlarının çalışmasında ise fetal skalp kan örnekleme kullanılarak spontan vajinal doğum, indüksiyonlu vajinal doğum ve elektif sezaryen doğumlar karşılaştırılmış ve gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiş, belirgin kortizol yükselmeleri doğum sırasında eş zamanlı olarak anne ve fötüsten alınan kan örneklerinde görülmüş ve fetal adrenal korteksin insanlarda doğumu başlatmasında rol almadığı, fetal kortizol seviyelerinin doğum sırasında yükselmesinin temel olarak strese annenin verdiği cevabın bir yansıması olabileceğini söylemişler (21).

Gebelik haftası: Çeşitli araştırmacılar gebelik boyunca gebe kadınların plazma kortikosteroid düzeylerini ölçmüşler, hepsi de gebeliğin 10. haftasından sonra kortikosteroid düzeylerini yüksek bulmuşlar. Bu kortikosteroid yükselmesi özellikle son aylarda daha da artmaktadır (57). Murphy ve ark. (1972) yaptıkları çalışmada fetal adrenallerin embriyonel hayatın 8. haftasından sonra fonksiyonunu başlattığını göstermişlerdir (45). Daha önce yapılan çalışmalarda gestasyonel yaş ile fetal kortizol düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. 36 hafta ve altında kordon kanı kortizol düzeyleri düşük, 37 hafta ve üstünde ise kordon kanı kortizol düzeyleri yüksek tespit edilmiş (59,88,45,93,82). Bir başka çalışmada da hem fötüs hem annede gebelik ilerledikçe kortizol düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir (94). Geçmiş yıllarda yapılan bu çalışmaların sonucunda araştırmacılar fötüs ve annenin birbirlerinin adrenal korteks ve kortizol düzeyini etkilediğini öne sürmüşler. Biz de yaptığımız bu çalışmada benzer sonuçları elde ettik. 37. gebelik haftasından sonraki grupta kordon kanı kortizol düzeyini 37. gebelik haftasından önceki gruba göre daha yüksek tespit ettik.

Kortizolün dokularda ve maturasyonel gelişmede nasıl bir rol oynadığı henüz tam olarak bilinmemekle beraber RDS'ü riskini azaltmak amacıyla prematür doğum riski olanlara fetal akciğer maturasyonunu arttırmak amacıyla anneye yüksek doz kortizol uygulanmaktadır. Yaptığımız çalışmada kortizol düzeyi düşük tespit edilen 12 prematür bebek RDS tanısı almıştır.

Gebelik sayısı: Geçmiş yıllardaki araştırmacılar tarafından yapılan araştırmalarda primiparların kordon kanı kortizol düzeyi ile multiparların kordon kanı kortizol düzeyi karşılaştırılmış ve primiparların kordon kanı kortizol düzeyi multiparlara göre anlamlı derecede yüksek tespit edilmiş (14,95). Aynı araştırmacılar primiparlar ile multiparlar arasındaki bu farklılığı primipar doğumlarda doğum eyleminin daha uzun sürmesi, multipar doğumlara göre daha fazla stres altında kalınmasına bağlamışlar. Biz çalışmamızda primiparların

ortalama kordon kanı kortizol düzeyini multiparların ortalama kordon kanı kortizol düzeyinden yüksek bulduk, ancak bu iki grubu karşılaştırdığımızda anlamlı bir fark bulmadık.

Fetal ağırlık: Kordon kanı kortizol düzeyini etkilediğini düşündüğümüz fetal ağırlık ile ilgili geçmiş yıllarda [Chernukha EA.](#) ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada düşük doğum ağırlıklı doğan 50 bebeğin kordon kanı kortizol düzeyine bakılmış ve bu bebeklerin kordon kanı kortizol düzeyi düşük bulunmuş (92) . Biz de çalışmamızda 2500 gr'ın altındaki bebeklerde kordon kanı kortizol düzeyini düşük bulduk. Ve 2500 gr'ın üstündeki bebeklerle kordon kanı kortizol düzeyini karşılaştırdığımızda iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulduk. Ancak fetal ağırlık ile kortizol düzeyi arasında korelasyon saptamadık.

Cinsiyet ve kan grubu: Son olarak kordon kanı kortizol düzeyini etkileyebileceğini düşündüğümüz cinsiyet ve kan gruplarını değerlendirdik. Cinsiyet ve kan grupları ile kordon kanı kortizol düzeyi arasında bir ilişki bulmadık.

Kan Glikoz Düzeyi: Falkoner ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada (9) NVY doğumlar ile sezaryen doğumların umbilikal venöz kan şekeri düzeylerini karşılaştırmış ve NVY doğumlarda umbilikal venöz kan şekeri düzeyini sezaryen doğumlara göre belirgin derecede yüksek tespit etmiş . Biz çalışmamızda ise NVY doğan ve sezaryen ile doğan bebeklerin kapiller kan glikoz düzeylerini karşılaştırdık, NVY ile doğan bebeklerin ortalama kapiller kan glikoz düzeyini sezaryen ile doğan bebeklerin ortalama kapiller kan glikoz düzeyinden daha yüksek tespit ettik. Ancak bu iki grubu karşılaştırdığımızda iki grup arasında anlamlı bir fark bulmadık. Fakat kortizol düzeyi ile glikoz düzeyi arasında pozitif yönde bir korelasyon saptadık. Bu bulgu bize daha önce söz edilen kortizolün yenidoğan dönemindeki glikoz homeostazına olan etkisini göstermektedir.

Gebelik haftasına göre kapiller kan glikoz düzeyini karşılaştırdığımızda 37 haftadan büyük olan bebeklerin kapiller kan glikoz düzeyini 37 haftadan küçük olan bebeklere göre anlamlı derecede yüksek tespit ettik. Benzer sonucu fetal ağırlığa göre karşılaştırdığımızda da elde ettik. 2500 gr'ın üstündeki bebeklerin kapiller kan glikoz düzeyini 2500 gr'ın altındaki bebeklere göre daha yüksek tespit ettik. Ayrıca fetal ağırlık ile kapiller kan glikozu arasında pozitif yönde bir korelasyon bulduk. Bu bulgular bize matür bebeklerin prematür bebeklere göre kan şekeri regülasyonunu sağlamada daha başarılı olduğunu düşündürür. Yaptığımız çalışmada kapiller kan glikoz düzeyini cinsiyet ve kan gruplarına göre karşılaştırdığımızda anlamlı bir fark bulmadık.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç: Fetal ve maternal sistemleri en üst düzeyde uyaran doğum eylemi, anne ve bebekte fizyolojik bir stres oluşturur. Bir stres hormonu olan kortizol stres ortaya çıkaran durumlarda salgılanmasını 10 kat kadar artırabilir. Kordon kanı maternal ve fetal dolaşımın ortak noktası olup, kordon kanı kortizol düzeyi de doğum eylemi esnasında oluşan maternal ve fetal stresi yansıtmaktadır. Yaptığımız bu çalışmada kordon kanı kortizol düzeyini, doğum şekli, gebelik haftası, gebelik sayısı, fetal ağırlık, cinsiyet ve kan gruplarına göre karşılaştırdık ve bu gruplardaki kordon kanı kortizol düzeyi ile kan glikozu arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Yaptığımız çalışmanın sonuçları;

1-NVY doğumlarda kordon kanı kortizol düzeyi, sezaryen doğumlardaki kordon kanı kortizol düzeyinden yüksek bulundu. İndüksiyonlu doğumlar ile spontan ağırlı doğumların kordon kanı kortizol düzeyini karşılaştırdığımızda iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Yine elektif sezaryen doğumlar ile acil sezaryen doğumların kordon kanı kortizol düzeyini karşılaştırdığımızda iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

2-Gestasyon haftası artıkça kordon kanı kortizol düzeyinde artış saptandı.

3-Gebelik sayısı ile kordon kanı kortizol düzeyi arasında herhangi bir ilişki saptanamadı.

4-Fetal ağırlık artıkça kordon kanı kortizol düzeyinde artış bulundu.

5-Kan grupları ile kordon kanı kortizol düzeyi arasında herhangi bir ilişki saptanamadı.

6-Fetal cinsiyet ile kordon kanı kortizol düzeyi arasında herhangi bir ilişki saptanamadı.

7-Kordon kanı kortizol düzeyi ile kan glikozu arasında korelasyon saptandı.

8-Doğum şekli ile kan glikozu arasında herhangi bir ilişki saptanamadı.

9-Fetal ağırlık artışı ile kan glikozu arasında korelasyon saptandı.

10-Gebelik haftası artıkça kan glikoz düzeyinde artış saptandı.

11-Gebelik sayısı ile kan glikozu arasında herhangi bir ilişki saptanamadı.

12-Kan grubu ve fetal cinsiyet ile kan glikozu arasında herhangi bir ilişki saptanamadı.

Öneriler;

- 1- Kordon kanı kortizol düzeyinin maternal ve fetal strese bağlı olarak arttığı, doğumu başlatmadığı ancak doğumu başlatan faktörlere katkıda bulunabileceği ve doğumu başlatan diğer faktörlerle birlikte daha ayrıntılı olarak incelenmesi gerektiği.

- 2- Kordon kanı kortizol düzeyinin gebelik sayısı, kan grubu ve fetusun cinsiyeti ile ilişkisi bulunmamıştır. Bu bilgi ışığında yukarıda belirtilen parametrelerin kordon kanı kortizol düzeyi üzerine bir etkisinin olmadığı söylenebilir.
- 3- Kordon kanı kortizol düzeyi ile kan glikozu arasındaki korelasyon, stres hormonlarının doğum sonrasında glikoz homeostazındaki rolünü gösterir. Bu bilgiler doğum sonrası hipoglisemi değerlendirilmesinde fetal adrenal korteksin fonksiyonları üzerinde önemle durulması gerekliliğini gösterir.
- 4- NVY doğumlarda kordon kanı kortizol düzeyinin diğer doğumlara göre yüksek bulunması ve kordon kanı kortizol düzeyi ile kan glikozu arasında korelasyon bulunması nedeniyle doğum sonrası hipoglisemi riskini azaltmak için NVY' la doğum için anneler özendirilmelidir.
- 5- İleri gestasyon haftası ve fetal ağırlık artışı ile kordon kanı kortizol düzeylerinin artışı arasında ilişkinin bulunması bize term ve normal doğum ağırlıklı bebeklerin doğum sonrası metabolik problemlerle daha düşük sıklıkta karşılaşacaklarını gösterebilir.

KAYNAKLAR

1. Koloğlu S. Adrenal Glandlar. In: Koloğlu S (ed). Endokrinoloji Temel ve Klinik. Ankara: Medikal Network (1. baskı)1996; 553–573.
2. Perrone S, Bracci R, Buonocore G. New biomarkers of fetalneonatal hypoxic stress. *Acta Paediatr Suppl* 2002; 438: 135–138.
3. Gitau R, Nicholas MF, Jeronima MAT, et al. Fetal hypothalamic-pituitary-adrenal stress responses to invasive procedures are independent of maternal responses. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 104–109.
4. Fisher DA. Endocrinology of fetal development. In: Wilson JD, Foster DW (eds). *Williams Textbook of Endocrinology* 8th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Comp. 1992; 1049–1077.
5. Aynsley –Green A. Hypoglycemia. In: Brook GD (ed). *Clinical Pediatric Endocrinology*. Blackwell Scientific Publications 1989; 618–637.
6. Geffner ME. Hypoglycemia. In: Kaplan SA (ed). *Clinical pediatric endocrinology*. W.B. Saunders Comp 1990;165–179.
7. Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF. Parturition. In: Licht J (ed). *Williams Obstetrics* 20 th ed. Connecticut: Appleton&Lange 1997; 261–381.
8. Falconer AD, Poyser LM. Fetal sympatho-adrenal mediated metabolic resoonses to parturition. *Br J Obstet Gynecol* 1986; 93: 747–753.
9. Thorburn GD, Challis JRG. Endocrin control of parturition. *Physiol Rev* 1979; 59: 863.
10. Yen SSC. Endocrin-metabolic adaptations in pregnancy. In: Yen SSC, Jaffe RB (eds). *Reproductive endocrinology* 3rd ed. W.B. Saunders Company 1991; 936-981.
11. Bacigalupo G, Langner K, Schmidt S, et al. Plazma immunoreactive beta – endorfin, ACTH and cortizol concentrations in mothers and their neonates immediately after delivery-their relationship to the duration of labor. *J Perinatal Med* 1987; 15: 45–51.
12. Costa A, De Filippis V, Voglino M, et al. Adrenocorticotropic hormone and catecholamines in maternal, umblical and neonatal plasma in relation to vaginal delivery. *J Endocrinol Invest* 1988; 11: 703–709.
13. Fettes J, Fox J, Kuzniak S, et al. Plasma levels of immunoreactif B-endorphin and adrenocorticotropic hormone during labor and delivery. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 359–362.
14. Kohno H, Furuhashi N, Fukaya T, et al. Serum cortizol levels of maternal vein, umblical artery and umblical vein classified by mode of delivery. *Gynecol Obstet Invest* 1984; 17: 301–308.

15. Lao TT, Panesar NS. The effect of labour on prolactin and cortisol concentrations in the mother and the fetus. *Europ J Obst Gynecol Rep Bio* 1989; 30: 233–238.
16. Loughran PG, Moore J, Dundee JW. Maternal stress response associated with caesarean delivery under general and epidural anaesthesia. *Br J Obstet Gynecol* 1986; 93: 943–949.
17. Kauppila A, Hartikainen AL, Jarvinen PA. The influence of complications of pregnancy at delivery upon the maternal and umbilical cord plasma levels of cortisol. *J Obstet Gynecol Br Commonw* 1974;81: 737–739.
18. Mati JKG, Horrobin DF-Bramley PS. Induction of labour in sheep and in humans by single doses of corticosteroids. *Br Med J* 1973; 2: 149–153.
19. Murphy EP. Does the human fetal adrenal play a role in parturition? *Am J Obstet Gynecol* 1973;115: 521–528.
20. Smith DI, Shearman RP. Fetal plasma steroids in relation to parturition 1: The effect of gestational age upon umbilical plasma corticosteroid levels following delivery. *J Obstet Gynecol Br Commonw* 1974; 81: 11–14.
21. Ohrlander S, Gennser G, Eneroth P. Plasma cortisol levels in human fetus during parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 48: 381–385.
22. Pokoly TB. The role of cortisol in human parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 117: 549–553.
23. Weekes ARL, Wade AP, West CR. Umbilical vein cortisol after spontaneous and induced labour and elective caesarean section. *Br J Obstet Gynecol* 1976; 83: 870-873.
24. Gemelli M, Mami C, Mangaharo R, et al. Correlation between plasma levels of ACTH and beta endorphin in the first seven days of postnatal life. *J Endocrinol Invest* 1988; 11: 395–398.
25. Hercz P, Siklos P, Ungar L. Serum dehydroepiandrosterone and cortisol concentration in the maternal – fetoplacental hormonal system in elective caesarean section and spontaneous vaginal delivery in the 28th to 36th and 40th weeks of pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 1990; 29: 112–114.
26. Fuchs A, Fuchs F. Physiology and Endocrinology of Parturition. In: Gabbe S, Niebly J, Simpson J (eds). *Obstetrics: Normal and problem pregnancies*. New York: Churchill Livingstone 1996; 5: 111–136.
27. Fuchs A, Fuchs F. Endocrinology of human parturition: a review. *Br J Obstet Gynecol* 1984; 91: 948–967.
28. Kadayıfçı O, Evrücke C, Yazır M. Doğum fizyolojisi ve normal doğum. Kışnişçi H, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Önderoğlu L (ed). *Temel Kadın hastalıkları ve doğum bilgisi*. Ankara: Güneş kitabevi. 1996; 5: 259–289.

29. Jaffe RB. Protein hormones of the placenta, decidua and fetal membranes. In: Yen, SSC, Jaffe RB (eds). *Reproductive Endocrinology* 3rd ed. W.B. Saunders company 1991; 920–935.
30. Ballard PL. Hormonal influences on fetal development. In: Taeusch HW, Ballard RA, Avery ME (eds). *Diseases of the Newborn* 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders company 1991; 33–45.
31. Benson R. C. Fetal adrenal embriyoloji. *Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment*. London 1983; 4–5
32. Labhard A. *Clinical Endocrinology. Theory and practice* 2nd rev e. London: Springer Verlag 1986; 44–48.
33. Siegel SF, Lee PA. Adrenal cortex and medulla. In: Hung W (ed). *Clinical Pediatric Endocrinology*, Mosby Year book Inc 1992; 179–225.
34. Fritz F, Klopper A. *Endocrinology of pregnancy*. 2nd rev e. New York: Harper and Row publishers 1977; 69–77.
35. Davis J, Dobing J: *Scientific foundations of pediatrics*, 1984
36. Challis JRC, Thorburn GD. Prenatal endocrine function and the initiation of parturition *British Med. Bulletin* 1975; 31: 57–61.
37. Liggins GC. Fetal influence on myometrial contractility. *Clinical Obstet Gynecol* 1973; 16: 148-150.
38. Barrest JM, Thorburn GD. Fetal plazma corticosteroids and the initiation of parturation in sheep. *J Endocrinol* 1969; 44: 285–286.
39. Comline RS, Nathaniels PW, Paisey RB. Cortisol turnover in the sheep fetus immediately pror to parturition. *J Physiol* 1970; 210: 141-145.
40. Turnbull AC, Anderson ABM, Wilson GR. Maternal urinary estrogen excretion as evidence of a foetal role in determining gestation at labour. *Lancet* 1967; 2: 627-629.
41. Dvorak M. Adrenocortical function in foetal, neonatal and young pigs. *J. Endocrinol* 1972; 54: 473–476.
42. Gardner LI: *Development of foetal and neonatal adrenal*. *Endocrine and Genetic diseases of childhood and adolecence* 2. ed. Saunders 1975; 460–467.
43. Malpas P. Postmaturity and malformation of foetus *J Obstet Gynecol Br* 1933; 40: 1046–1050.
44. O ‘D’ Onorhoe NV, Holkend PDJ. Familial congenital adrenal hypoplasia. *Arch Dis Childh* 1968; 43: 717–720.

45. Murphy EP. Steroid levels in the human fetus cortisol and cortisone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1972; 35: 678–689.
46. Orth DN, Kovacs WJ, De Bold CW. The adrenal cortex. In: Wilson JD, Foster DW (eds). *Williams textbook of endocrinology*, 8th ed. Philadelphia W.B. Saunders comp. 1992; 489–619.
47. Guyton A.C. Adrenal fizioloji. *Textbook of medical physiology* 5th. Ed. Saunders. Philadelphia 1976; 1019-1035.
48. Cousins L, Rigg L, Hollingsworth D, et al. Qualitative and quantitative assessment of the circadian rhythm of cortisol in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145: 411–416.
49. Murphy BEP. Fetal cortisol levels at delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147: 474–475.
50. Murphy BE. Human fetal serum cortisol levels related to gestational age: evidence of a midgestational fall and a steep late gestational rise, independent of sex or mode of delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 276–82.
51. Kotas RV, Avery ME. Accelerated appearance of pulmonary surfactant in the fetal rabbit. *J Appl Physiol* 1971; 30: 358–341.
52. Lee W, Bell M, Novy MJ. Pulmonary lamellar bodies in human amniotic fluid: Their relationship to fetal age and the lecithin/sphingomyelin ratio. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136: 60–69.
53. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972; 50: 4–515.
54. Murphy EP. Cortisol and cortisone levels in the cord blood at delivery of infants with and without the respiratory distress syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 119: 11–12.
55. Shields JR, Resnic R. Fetal lung maturation and antenatal use of glucocorticoids to prevent the respiratory distress syndrome. *Obstet Gynecol Surv* 1979; 34: 343–348.
56. Spellacy WN, Buhi WC, Riggall FC, Holsinger KL. Human amniotic fluid Lecithin / Sphingomyelin ratio changes with estrogen or glucocorticoid treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1973;115: 216–220.
57. Mukherjee K, Swyer G. Plasma cortisol and adrenocorticotrophic hormone in normal men and nonpregnant women, normal pregnant women and women with preeclampsia. *J Obstet Gynecol Br Commonw.* 1972; 79: 504–509.
58. Talbert LM, Pearlman WH, Potter HD. Maternal and fetal serum levels of total cortisol and cortisone, unbound cortisol, and corticosteroid binding globulin in vaginal delivery and cesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 129: 781–788.

59. Sybulski S, Maughan GB. Relationship between cortisol levels in umbilical cord plasma and development of the respiratory distress syndrome in premature newborn infants. *M J Obstet Gynecol* 1976; 125: 239–245.
60. Fencel M, De M, Tulchinsky D. Total cortisol amniotic fluid and fetal lung maturation. *N Engl J Med* 1975; 292: 113.
61. Gluck L, Kulovich M. Lecithin / Sphingomyelin ratios in amniotic fluid normal and abnormal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 115: 539–544.
62. Charles GDB. *Clinical pediatric endocrinology*. 1st rev. London: Blackwell Science, 1981; 23: 88–96.
63. Jaffe RB, Seron-Ferre M, Huntaniemi I et al. Regulation of the primate fetal adrenal gland and testes in vitro and in vivo *J Steroid Biochem* 1977; 8: 479–485.
64. Murphy BEP. Does the human fetal adrenal play a role in parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 115: 521–525.
65. Cawson M.J, Anderson A.B.M, Turnbull A.C. Cortisol, cortisone and 11- deoxycortisol levels in human umbilical and maternal plasma in relation to the onset of labour. *J Obstet Gynecol Br Commonw* 1974; 81: 737–745.
66. Smith I.D, Sherman R.P. Fetal plasma steroid in relation to parturition II. The effect of gestational age upon umbilical plasma corticosteroid levels following vaginal delivery. *J Obstet Gynecol Br commonw* 1974; 81: 11–19.
67. Anysley- Green A, Soltesz G. Disorders of blood glucose homeostasis in the neonate. In: Robertson NRC (ed). *Textbook of neonatology*, 2nd ed, Edinburgh and London: Churchill Livingstone 1991; 777–798.
68. Holliday HL, McClure G, Reid M. Glucose, calcium and electrolyte disturbances. In: Holliday (eds). *Handbook of neonatal intensive care*, 3rd ed. London: Bailliere Tindall, 1989; 171–180.
69. Ramin SM, Porter JC, Gilstrap LC, et al. Stress hormones and acid- base status of human fetuses at delivery. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 182-186.
70. Jarvinen PA, Kauppila A, Hartikainen AL. The plasma cortisol levels in mother and newborn at delivery in normal and complicated pregnancy. *Acta Endocrinol* 1971; 155: 90.
71. Gennser G, Ohrlander S, Eneroth P. Cortisol in amniotic fluid and cord blood in relation to prenatal betamethasone load and delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 124: 43–49.
72. Sybulski S. Umbilical cord plasma cortisol levels in association with pregnancy complications. *Obstet Gynecol* 1977; 50: 300- 308.
73. Kauppila A, Koivisto M, Pukka M, Tuimala R. Umbilical cord and neonatal cortisol

- levels. Effect of gestational and neonatal factors. *Obstet Gynecol* 1978; 52: 666–672.
74. Thomas S, Murphy JF, Dyas J, Ryalls M, Hughes IA. Response to ACTH in the newborn. *Arch Dis Child* 1986; 61: 57–60.
75. Murphy BE. Human fetal serum cortisol levels at delivery a review. *Endocr Rev* 1983; 4: 150–154.
76. Sippell WG, Becker H, Versmold HT, Bidlingmaier F, Knorr D. Longitudinal studies of plasma aldosterone, corticosterone, deoxycorticosterone, progesterone, 17-hydroxyprogesterone, cortisol, and cortisone determined simultaneously in mother and child at birth and during the early neonatal period. I. Spontaneous delivery. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 46: 971–985.
77. Arai K, Yanaihara T. Steroid hormone changes in fetal blood during labor. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 127: 879–883.
78. Pahjovuori M, Rovama L, Laatikainen T. Plasma immunoreactive beta endorfin and cortisol in the newborn infant after elective cesarean section and after spontaneous labour. *Europ J Obstet Gynecol* 1985; 19: 67–74.
79. Jaffe RB. Endocrine physiology of the fetus and fetoplacental unit. In: Yen SSC, Jaffe RB (eds). *Reproductive endocrinology*, 3rd ed. W. B. Saunders company 1991; 888–919.
80. Anderson ABM, Laurence KM, Turnbull A. The relationship in anencephaly between the size of the adrenal cortex and the length of gestation. *J Obstet Gynecol Br Commonw* 1969; 76: 196–199.
81. Comerford JB. Pregnancy with anencephaly *Lancet* 1965;1: 679–681.
82. Roberts G, Cawdery JE. Congenital adrenal hypoplasia. *J Obstet Gynecol Br Commonw* 1970; 77: 654–655.
83. Talbert L.M, Eaterling W.E, Potter H.D. Maternal and fetal plasma levels of adrenal corticoids in spontaneous vaginal delivery and cesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 117: 554–559.
84. [Sybulski S](#), [Maughan GB](#). Cortisol levels in umbilical cord plasma in relation to labor and delivery. [Am J Obstet Gynecol](#). 1976; 125: 236–238.
85. [Martinsen K](#), [Peltola J](#), [Tervilä L](#), [Virtanen A](#). Umbilical cord cortisol and arterial pH levels in spontaneous and induced labors. *Obstet Gynecol* 1982; 59: 171–175.
86. [Isherwood DM](#), [Jenkins DM](#), [Perry LA](#). Effects of delivery on fetal unbound cortisol concentration. *Obstet Gynecol* 1981; 57: 215–219.
87. [Leong MK](#), [Murphy BE](#). Cortisol levels in maternal venous and umbilical cord arterial and venous serum at vaginal delivery. *Obstet Gynecol* 1976; 124: 471–473.

88. Goldkrand J.W, Shulte R.L, Messer R.H. Maternal and fetal plasma cortisol levels at parturition. *Obstet Gynecol* 1976; 47: 41–45.
89. Pakravan P, Kenny FM, Depp R. Familial congenital absence of adrenal glands: Evaluation of glucocorticoid mineralocorticoid and estrogen metabolism in the perinatal period. *J Pediatr* 1974; 84: 74–78.
90. [Procianoy RS](#), [Cecin SK](#), [Pinheiro CE](#). Umbilical cord cortisol and prolactin levels in preterm infants. Relation to labor and delivery. *Acta Paediatr Scand* 1983; 72: 713–716.
91. [Mears K](#), [McAuliffe F](#), [Grimes H](#), [Morrison JJ](#). Fetal cortisol in relation to labour, intrapartum events and mode of delivery. *J Obstet Gynecol* 2004; 24: 129–132.
92. [Chernukha EA](#), [Komissarova LM](#), [Malysheva VA](#), [Abubakirova AM](#), [Galstian AA](#). Cortisol contents in maternal and umbilical artery blood during delivery of low birth weight fetuses *Akush Ginekol (Mosk)* 1989; 22: 26–30.
93. Jolivet A, Blanchier H, Gantray JP, Dhem N. Blood cortisol variations during late pregnancy and labor. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 119: 775–783.
94. [Murphy BE](#). Human fetal serum cortisol levels related to gestational age: evidence of a midgestational fall and a steep late gestational rise, independent of sex or mode of delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 276–282.
95. Chibar R, Miller FD, Mitchell BF. Synthesis of oxytocin in amnion, chorion and decidua may influence the timing of human parturition. *J Clin Invest* 1993; 91: 185-192.