



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**MİSSED ABORTUS OLAN GEBELERDE SERUM
8-HİDROKSİ-2-DEOKSİGUANOZİN VE
MALONDİALDEHİT SEVİYELERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Reyhan GÜNDÜZ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**Danışman
Doç. Dr. Mete Gürol UĞUR**

HAZİRAN – 2015

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**MİSSED ABORTUS OLAN GEBELERDE SERUM
8-HİDROKSİ-2-DEOKSİGUANOZİN VE
MALONDİALDEHİT SEVİYELERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Reyhan GÜNDÜZ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**Danışman
Doç. Dr. Mete Gürol UĞUR**

HAZİRAN – 2015

Bu tez, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi tarafından TF.14.04 proje numarası ile desteklenmiştir.

TEZ ONAY SAYFASI

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI**

TEZİN ADI

**MİSSED ABORTUS OLAN GEBELERDE SERUM
8-HİDROKSİ-2-DEOKSİGUANOZİN VE MALONDİALDEHİT SEVİYELERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Reyhan GÜNDÜZ

15.06.2015

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof.Dr. Levent ELBEYLİ
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Doç. Dr. Mete Gürol UĞUR
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Doç. Dr. Mete Gürol UĞUR
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

- 1- Prof. Dr. Özcan BALAT
- 2- Prof. Dr. Hakan KIRAN
- 3- Doç. Dr. Mete Gürol UĞUR
- 4- Prof. Dr. Ali İrfan KUTLAR
- 5- Yrd.Doç.Dr.Hüseyin Çağlayan ÖZCAN

I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bana bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren ve tez çalışmamın gerçekleşmesinde büyük katkıları olan değerli hocam Doç. Dr. Mete Gürol UĞUR'a,

Yine bilgi, beceri ve tecrübeleri ile her türlü konuda destek olan, eğitimim süresince bana sabır ve özveriyle her türlü desteği veren, yetişmemde büyük emeği olan sayın Prof. Dr. Özcan BALAT'a, Prof. Dr. Ali İrfan KUTLAR'a ve Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Çağlayan ÖZCAN'a,

Uzmanlık eğitimimde katkılarından dolayı sayın Doç. Dr. Ebru DİKENSÖY ve Doç. Dr. Fatma Bahar CEBESÖY'a,

Tıp eğitimine başladığım ilk günden itibaren bana bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren ve yetişmemde büyük katkıları olan Anatomi Anabilim Dalı başkanı sayın Prof. Dr. Piraye KERVANCIOĞLU'na,

Uzmanlık eğitimim süresince beni hiç yalnız bırakmayan sevgili ablam Dr. Sevgi Sarı DEMİR'e,

Tezimin biyokimyasal çalışmalarında katkılarından dolayı Prof. Dr. Seyithan TAYSI'ye, tezimin istatistiksel verilerinin değerlendirilmesindeki katkılarından dolayı Doç. Dr. Seval KUL'a,

Kliniğimizde birlikte çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarım, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Ve tabii ki tüm hayatım boyunca bana emek veren anneme, babama, hep yanımda olan beni destekleyen abime ve ablama, ailemize katılan ve mutluluğumuzun artmasına sebep olan yengem Sibel'e, enişteme ve sevgili yeğenlerim Yaren'e ve Yusuf'a

Teşekkür ederim.

Dr. Reyhan GÜNDÜZ
GAZİANTEP - 2015

II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ	I
II. İÇİNDEKİLER	II
III. ÖZET	IV
IV. ABSTRACT	V
V. KISALTMALAR	VI
VI. TABLO LİSTESİ	VIII
VII. ŞEKİL LİSTESİ	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Abortuslar	3
2.1.1. İnsidans	9
2.1.2. Patoloji	10
2.1.3. Teşhis	10
2.1.4. Etiyoloji	12
2.1.5. Tedavi	19
2.2. Oksidatif Mekanizma	21
2.2.1. Oksidatif Stres ve Reaktif Oksijen Türleri	21
2.2.2. Antioksidan Savunma Sistemleri	22
2.2.3. Deoksiribonükleik Asit (DNA)'ın Yapısı	22
2.2.4. Oksidatif Stres İle Oluşan DNA Hasarı	24
2.2.5. 8-Hidroksi-2-deoksiguanozin (8-OHdG) ve Oluşum Mekanizması	26
2.2.6. 8- OHdG Üretiminin Artışı ve Klinik Önemi	27
2.2.7. Oksidatif Stresin Lipitler Üzerindeki Etkisi ve Malondialdehit (MDA)	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. Serumda 8-OHdG Ölçümü	31

3.2. Serumda MDA Ölçümü	32
3.3. İstatistiksel Yöntem	33
4. BULGULAR	35
4.1.Yaş	35
4.2.Gebelik Haftası, Baş-Popo Mesafesi (CRL) Ölçümü	35
4.3.Vücut Kitle İndeksi (VKİ)	36
4.4.Obstetrik Parametreler	37
4.5.Gebelik Oluşum Şeklinin Farkları	38
4.6.Laboratuar Değerleri	39
4.7.İnsan Koryonik Gonadotropin (hCG), Tiroid Stimulan Hormon (TSH) Değerleri	40
4.8.Progesteron, Homosistein Değerleri	40
4.9.Serum 8- OHdG Değerleri	41
4.10.MDA Değerleri	42
4.11.Serum 8- OHdG, MDA ve Homosistein' in Bazı Bulgularla Korelasyonları	43
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	52
7. KAYNAKLAR	54

III. ÖZET

MİSSED ABORTUS OLAN GEBELERDE SERUM 8-HİDROKSİ-2-DEOKSIGUANOZİN VE MALONDİALDEHİT SEVİYELERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Reyhan GÜNDÜZ

Uzmanlık Tezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mete Gürol UĞUR

Haziran-2015, 76 Sayfa

Çalışmamızın amacı, missed abortusların etiopatogenezinde 8-OHdG ve MDA seviyelerini tespit etmek, böylece missed abortusun erken tanısı ve oluşumunda olası rolüne yönelik değerlendirme yapmaktır.

Şubat 2014 - Ekim 2014 tarihleri arasında kliniğimize başvuran 35 adet missed abortus tanısı almış hasta (hasta grubu) ve 35 adet herhangi bir şikayeti olmayan 14 hafta altı (ilk trimester) sağlıklı gebe (kontrol grubu) çalışmaya dahil edildi. İki grubun serum 8-OHdG, MDA seviyeleri, baş-popo mesafesi (CRL), gestasyonel kese, fetal kalp atımları, tam kan sayımı parametreleri (hemoglobin, beyaz küre, platelet), açlık kan glukozu, TSH, hCG, progesteron, homosistein seviyeleri değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirilmede Mann Whitney-U testi ve Student t testi uygulandı. P değeri 0.05'in altında ise anlamlı olarak kabul edildi.

Serum 8-OHdG ve MDA seviyeleri karşılaştırıldığında missed abortus olan grupta 8-OHdG ve MDA seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p=0,001$). Progesteron ve hCG seviyeleri hasta grubunda anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır ($p= 0,001$; $0,001$). Açlık kan şekeri seviyelerine bakıldığında anlamlı fark gözlenmiş olup hasta grubunda daha yüksek saptanmıştır ($p=0,04$). Gruplar arasında beyaz küre, tam kan sayımı, platelet, homosistein değerleri, gebelik haftası ve CRL ölçümlerinde anlamlı farklılık saptanmadı. Hasta grubunda gestasyonel hafta ile MDA değerleri arasında pozitif yönde orta şiddette anlamlı korelasyon saptandı ($r=0.443$, $p=0.008$) ve 8-OHdG ile abortus sayısı arasında pozitif yönde zayıf anlamlı korelasyon saptandı ($r=0.392$, $p=0.02$).

Çalışmamız missed abortus ile 8-OHdG ve MDA arasındaki ilişkiyi araştıran literatürdeki ilk araştırmadır. Missed abortus olgularında 8-OHdG ve MDA seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olduğunu saptadık. Bu sonuçlar 8-OHdG ve MDA'nın missed abortus etiopatogenezinde rol alabileceğini düşündürmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: Missed Abortus; 8-Hidroksi-2-Deoksiguanozin; Malondialdehit; Gebelik

IV. ABSTRACT

ASSESSMENT OF SERUM 8-HYDROXY-2-DEOXYGUANOSINE AND MALONDIALDEHYDE LEVELS IN PREGNANT WOMEN WITH MISSED ABORTION

Reyhan Gündüz, M.D.

Resident, Department of Obstetrics and Gynecology

Supervisor: Associate Professor Mete Gürol UĞUR, M.D

June-2015, 76 Pages

The aim of our study is to determine 8-OHdG and MDA levels in patients with missed abortion, and to assess their role in early diagnosis and provide any means of prevention.

This study includes 35 patients with missed abortion (patient group), and 35 healthy pregnant women with no significant complaint under 14 weeks of gestation (control group). admitted to our clinic between February 2014 - October 2014. Serum 8-OHdG, MDA levels, crown-rump length (CRL), gestational sac, fetal heart beats, complete blood count parameters (hemoglobin, white blood cells, platelets), fasting blood glucose, hCG, progesterone and homocysteine levels were evaluated. Mann-Whitney-U test and Student-T test were used for statistical analysis. A p value below 0,05 was accepted as significant.

8-OHdG and MDA levels were significantly higher in the patient group compared to the control group ($p=0,001$). The progesterone and hCG levels were significantly lower in the patient group ($p=0,001$; $0,001$). Fasting blood glucose levels were significantly higher in the patient group ($p=0,04$). There was no significant difference between complete blood count parameters, homocystein levels, gestational age and CRL measures,. In the patient group there was a positive moderate significant correlation between gestational age and MDA levels ($r=0,443$; $p=0,008$) and a positive weak significant correlation between 8-OHdG and abortion rate ($r=0,392$; $p=0,020$).

This is the first study evaluating levels of 8-OHdG and MDA in missed abortion. Significantly higher 8-OHdG and MDA levels in missed abortion cases gives an impression that they could take part in the pathogenesis of missed abortion.

KEY WORDS: Missed Abortion; 8-hydroxy-2-deoxyguanosine; Malondialdehyde; Pregnancy.

V. KISALTMALAR

ACOG	: American College of Obstetricians And Gynecologists
AFAS	: Antifosfolipid Antikor Sendromu
CAT	: Katalaz
CRL	: Baş-Popo Mesafesi
Cu	: Bakır
DIC	: Dissemine İnvasküler Koagülasyon
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ELISA	: Enzyme-Linked İmmunosorbent Assay
Fe	: Demir
GDM	: Gestasyonel Diabetes Mellitus
GSH-Px	: Glutasyon Peroksidaz
GST	: Glutasyon-S-Transferaz
hCG	: İnsan Koryonik Gonadotropin
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
HIF-1α	: Hipoksi Uyarımlı Faktör -1 α
HIV	: İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü
HLA	: İnsan Lökosit Antijen
HOCl	: Hipoklorik Asit
IUGG	: İnvasküler Gelişme Geriliği
LH	: Luteinizan Hormon
LPO	: Lipit Peroksidasyonu
MDA	: Malondialdehit
MHC	: Major Doku Uygunluk Kompleksi
O₂⁻	: Süperoksit Anyonu
OH[•]	: Hidroksil İyonu
PCOS	: Polikistik Over Sendromu
PGE₁	: Prostaglandin E ₁
PIGF	: Plasental Büyüme Faktörü
PUFA	: Çoklu Doymamış Yağ Asitleri

ROT	: Reaktif Oksijen Türleri
RR	: Rölatif Risk
Rh	: Rhesus Faktör
8-OHdG	: 8-Hidroksi-2-Deoksiguanozin
SAT	: Son Adet Tarihi
Sflt-1	: Solubl Fms-Benzeri Tirozin Kinaz 1
SOD	: Süperoksit Dismutaz
TBA	: Tiobarbütirik Asit
TGK	: Tekrarlayan Gebelik Kaybı
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
YÜT	: Yardımcı Üreme Tekniği

VI. TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1: Yaş, Gebelik Haftası, CRL, VKİ Ölçümlerinin Ortalama Değerleri ve Standart Sapmaları	36
Tablo 2: Obstetrik Parametrelerin Ortalama Değerleri ve Standart Sapmaları	37
Tablo 3: Gebelik Oluşum Şeklinin Standart Sapması	38
Tablo 4: Hemoglobin, Beyaz Küre Hücreleri (Lökosit), Trombosit ve Açlık Kan Şekeri Ölçümlerinin Ortalama Değerleri ve Standart Sapmaları	39
Tablo 5: hCG ve TSH Ölçümlerinin Ortalama Değerleri ve Standart Sapmaları	40
Tablo 6: Progesteron ve Homosistein Ölçümlerinin Ortalama Değerleri ve Standart Sapmaları	41
Tablo 7: 8-OHdG Ölçümlerinin Ortalama Değerleri ve Standart Sapmaları	41
Tablo 8: MDA Ölçümlerinin Ortalama Değerleri ve Standart Sapmaları	42
Tablo 9: Spearman Rank Korelasyon Testi İçin Korelasyon Katsayısı Yorumları	43
Tablo 10: Kontrol Grubunda Serum 8-OHdG, MDA ve Homosistein Seviyeleri ile Diğer Verilerin Korelasyonu	44
Tablo 11: Çalışma Grubunda Serum 8-OHdG, MDA ve Homosistein Seviyeleri ile Diğer Verilerin Korelasyonu	45

VII. ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1. DNA İpliği	23
Şekil 2. DNA'nın Watson ve Crick'in ift Heliks Yapısının Diagramatik Gösterimi	24
Şekil 3. 8-hidroksi-2-deoksiguanozin	26
Şekil 4. Oksijen Radikalleri ile 8-OHdG Oluşumu	27
Şekil 5. Standart Kalibrasyon Eğrisi	32
Şekil 6. Gestasyonel Haftanın Hasta ve Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması	36
Şekil 7. Abortus Sayısının Hasta ve Kontrol Gruplarında Karşılaştırılması	38
Şekil 8. Hasta ve Kontrol Gruplarında 8-OHdG Değerlerinin Karşılaştırılması	42
Şekil 9. Hasta ve Kontrol Gruplarında MDA Değerlerinin Karşılaştırılması	43
Şekil 10. MDA ile Gestasyonel Hafta Arasındaki Korelasyon	45
Şekil 11. 8-OHdG ile Abortus Arasındaki Korelasyon	46

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Abortus, ekstrauterin ortamda yaşamını devam ettirme yetisi kazanmamış immatür bir fetusun herhangi bir nedenle uterus dışına atılması ve gebeliğin sonlanmasıdır. Dünya sağlık örgütü (DSÖ) 1977 yılında yeni bir abortus tanımı getirmiştir. Bu tanıma göre abortus; 20. gebelik haftasından önce, 500 gramdan daha az embriyo veya fetus ve eklerinin, tamamının ya da bir kısmının uterus kavitesi dışına atılması olayına denilmektedir (1).

Spontan gebelik kayıplarının büyük çoğunluğu, son adet tarihinden (SAT) itibaren ilk bir ay içerisinde olmaktadır. Gebeliğin ilk üç ayı tamamlanmadan %50-70 kadarının kaybedildiği tahmin edilmektedir. Bu düşükler eğer beklenen adet döneminde olursa çoğunluğu fark edilmez (2).

İyi dökümente edilmiş retrospektif ve prospektif kohort çalışmalarda, klinik olarak tespit edilmiş ilk üç aydaki fetal kayıp oranı %10-12 bulunmuştur (3).

Spontan gebelik kayıplarının klinik görünümü birçok yolla sınıflandırılabilir. Yaygın olarak kullanılan alt gruplar, abortus imminens, abortus insipiens, inkomplet ve missed abortustur (4).

Missed abortus, intrauterin fetal viabilite kaybının olduğu ancak diğer abortus tiplerinde görülen kanama, servikal dilatasyon gibi bulguların olmadığı durumdur. Günümüzde, missed abortus tanımlaması doğru değildir, çünkü bu tanım, immunolojik gebelik testleri ve sonografinin gelişiminden yıllar önce yapılmıştır. Kapalı bir servikal kanalla uterus içerisinde günler, haftalar, hatta aylarca kalan, ölü gebelik ürünlerini tanımlamak için kullanılmıştır (4).

Sekizinci gebelik haftasından sonra kaybedilen canlı gebeliklerin %2-3'ünde fetal kayıp klinik bulgulardan önce olur (5-7). Genel olarak kabul edilen %10-12'lik klinik gebelik kayıp oranına göre, maternal semptomların başlamasından haftalar önce fetal kayıp olduğu sonucu çıkarılabilir. Bu yüzden, 9-12. gebelik haftalarında klinik olarak

düşükle sonlanan fetuslar, haftalar önce kaybedilmiştir. Bu da demek oluyor ki, neredeyse tüm düşükler ‘missed abortus’dur (2).

Missed abortusun etiopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen, maternal ve fetal birçok faktör neden olarak sıralanabilmektedir. Bu faktörler arasında diğer abortus tiplerinde olduğu gibi; kromozom anomalileri, enfeksiyonlar, immunolojik faktörler, endokrin bozukluklar, ilaç kullanımı ve çevresel faktörler sayılabilmektedir.

Oksidatif stres günümüzde birçok hastalığın patofizyolojisinde suçlanmaktadır. Oksidatif stresin genellikle karbonhidrat, protein, lipid ve DNA metabolizması üzerindeki toksik etkilerinden dolayı hastalıklara yol açtığı düşünülmektedir (8).

Serbest radikaller hücre yapısında ve hücre dışı matriksin yapısında hasar yaparlar, bununla birlikte DNA hasarı da yaparak genetik yapıyı bozarlar (9). DNA hasarı sonucu oluşan 8-OHdG oksidatif stresin, mitokondriyal disfonksiyonun ve bozulmuş metabolizmanın bir belirticidir (10).

Serbest oksijen radikalleri aracılığıyla oluşan lipid peroksidasyonu (LPO), hücre membran hasarının önemli bir nedenidir. Membran geçirgenliğini etkileyerek hücre içinde aşırı Ca^{+2} birikimine yol açar. Hücre membranı disfonksiyonu da, hücre şişmesi ve hücre ölümü ile sonuçlanır. MDA, LPO’ da bir son üründür ve oksidatif hasarın düzeyini göstermede kullanılır. MDA kanda ve idrarda ortaya çıkar, yağ asidi oksidasyonunun spesifik ya da kantitatif bir indikatörü olmamakla beraber LPO’nun derecesiyle iyi korelasyon gösterir. Bu nedenle biyolojik materyalde MDA ölçülmesi lipid peroksit seviyelerinin indikatörü olarak kullanılır. Nonenzimatik LPO çok zararlı bir zincir reaksiyonudur. Direkt olarak membran yapısına ve ürettiği reaktif aldehitlerle indirekt olarak diğer hücre bileşenlerine zarar verir. Böylece doku hasarına ve birçok hastalığa neden olur (11-13).

Bu çalışmada missed abortus olan gebelerin serumunda LPO ürünü olan MDA ile lipid hasarı, DNA’nın yapısındaki guaninin oksidatif modifikasyonu sonucu oluşan 8-OHdG ile DNA hasarı tespit edilerek, kontrol grubu ve hasta bireyler arasında kıyaslanma yapılacaktır. Böylece ileride uygulanabilecek tedaviler ve missed abortus gelişimini önleme konusundaki çalışmalara yol gösterici olmayı amaçladık.

2.GENELBİLGİLER

2.1. Abortuslar

Gebeliğin, fetusun hayatta kalmaya yetecek kadar gelişmesinden önce herhangi bir yolla sonlanmasına abortus (düşük) denir. Abortus, gebeliğin mekanik ya da farmakolojik girişim olmaksızın 20. haftadan önce kaybedilmesini ifade eder. 12. gebelik haftasına kadar olan abortuslar erken abortus, 12–20. Gebelik haftaları arasında olan abortuslar ise geç abortus olarak adlandırılmaktadır (14).

Bir diğer sık kullanılan tanım da ağırlığı 500 gr'dan az olan fetusun doğurtulmasıdır. DSÖ 1977'de gebelik ürününün ağırlığı ve gebelik sürecini kriter olarak bir abortus tanımı getirmiştir. Bu tanıma göre, 20. gebelik haftasından önce, 500 gramdan daha az embriyo veya fetus ve eklerinin, tamamının ya da bir kısmının uterus kavitesi dışına atılması olayına abortus denilmektedir (1).

Spontan abortusların çoğu embriyonun ölümünden sonraki bir-üç hafta arasında gerçekleşir. Başlangıçta desidua bazaliste kanama olur. İmplantasyon yerinde inflamasyon ve nekroz oluşur. Abortus nedeniyle olan vaginal kanamalar birinci ve ikinci trimesterde olan kanamalar arasında ilk sırada yer almaktadır. Abortuslar kanama yapması dışında obstetrik komplikasyonlara neden olduğu için de önemli bir patolojidir.

Erken gebelik kayıplarının birçoğunda olay beklenen adetten önce ya da adet sırasında olduğu için annenin fark etmesi mümkün olmaz. Fark edilen gebeliklerin de %15-20 kadarı kendiliğinden düşük ya da ektopik gebelik gibi tanılarla kaybedilir. Gebelik isteyen çiftlerin yaklaşık %5'i iki ardışık gebelik kaybı yaşarken, üç ya da daha fazla kayıp yaşayan ailelerin oranı %1 civarındadır (15).

Abortuslar çeşitli şekillerde sınıflandırılabilir.

Oluş Zamanlarına Göre:

Subklinik Abortus (Belirlenemeyen Abortus): Henüz klinik ya da görüntüleme teknikleriyle gebelik tanısı yokken sadece gebelik testinin pozitif olduğu durumlarda oluşan düşükler bu gruba girer. Bu aşamadaki kayıpların birçoğu gamet bozukluğuna bağlıdır (15). Burada olay fekdasyondan hemen sonraki günlerde gerçekleşir. Sonuçta ya zamanında bir menstrüel kanama ya da birkaç gün geciken bir menstrüel kanama ile gebelik sonlanır.

Erken Abortus: Onikinci gebelik haftasının sonuna kadar oluşan abortuslardır. Abortusların %80 den fazlası ilk 12 haftada olmaktadır. Bunların en az yarısı kromozomal anomaliler nedeniyle olmaktadır. Onikinci gebelik haftasından sonra düşük oranlarında hızlı bir azalma olur (16).

Geç Abortus: Gebeliğin 13-20 haftaları arasında oluşan abortuslardır.

Tamamlanma Şekline Göre:

Komplet Abortuslar: Embriyo veya fetus ve eklerinin tamamen uterus kavitesi dışına atılmasıdır.

İnkomplet Abortuslar: Embriyo veya fetus ve eklerinin bir kısmının uterus kavitesi dışına atılıp, bir kısmının ise kavitede kaldığı durumdur. Doku kaybı ile birlikte vaginal kanama ve ağrılı uterus krampları vardır. Tedavi uterin kavitenin boşaltılmasıdır (17).

Oluş Şekillerine Göre:

Spontan Abortuslar: Mekanik ya da farmakolojik müdahale ve zorlama olmadan gebeliğin 20. gestasyonel haftadan önce sonlanmasıdır. Kadın yaşı arttıkça spontan abortus riski artar. Klinik olarak saptanmış gebeliği olan 20 yaşından küçük kadınlarda spontan abortus oranı %12 iken, 40 yaşın üzerindeki kadınlarda %26 dır (18).

Zorlanmış (Provake) Abortuslar: Kendi aralarında ikiye ayrılır.

Medikal Abortus (Terapötik Abortus): Tıbbi endikasyonlar nedeniyle gebeliğin sonlandırılmasıdır. Maternal ağır sistemik hastalıklar, böbrek hastalıkları, kalp hastalıkları, gebelik psikozu, sarılık, kanser veya fetusta anomali tespit edilmişse, gebelikte teratojenik ilaç kullanılmışsa, genetik hastalık saptanmışsa, pelvise aşırı radyasyon uygulanmışsa, fenilketonuri-galaktozemi gibi doğuştan metabolik hastalıklar varsa, medikal abortus yaptırılır.

American Colloge of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) 1987 yılında terapötik abortusun şu durumlarda uygun olduğunu belirtti (19).

- Gebeliğin devamı, annenin hayatını tehdit ediyor ya da onun sağlığını ciddi olarak bozuyorsa,
- Gebelik tecavüz veya ensest ilişki sonucu oluşmuş ise,
- Gebeliğin sürdürülmesi ağır anomalili veya mental retarde bir çocuk doğumuna neden olacaksa.

İstemli (Kriminal, Elektif) Abortuslar: Ortada anne ve fetus açısından hiçbir tıbbi sorun yokken, istenmeyen bir gebelik olgusunun 20. gebelik haftasından önce sonlandırılmasıdır. Ülkemizde 1983 yılında çıkarılmış 2827 sayılı ‘nüfus planlamasına dair kanun’ ile elektif abortus ve medikal abortus şartları belirlenmiştir. Onuncu gebelik haftasına kadar olan gebelikler istenmediği takdirde yasal tahliye yapılabilir. Şahsın kendisi veya başkaları tarafından paramedikal aletler kullanılarak düşük yaptırılarak (kriminal abortus), genital organlarda enfeksiyon meydana gelmesi ile sonuçlanan düşük şekline ise septik abortus denilir (20).

Klinik seyrine göre abortuslar beş grupta incelenir;

- Abortus imminens (Düşük tehdidi),
- Abortus incipiens (Önlenemeyen düşük),
- Missed abortuslar,
- Habituel abortuslar,
- Septik abortuslar.

Abortus İmminens (Düşük Tehdidi): Abortus imminens gebeliğin ilk yarısında meydana gelen kanlı vajinal akıntı veya uterin kanama olarak tanımlanmaktadır.

Gebeliğin ilk aylarındaki vajinal lekelenme veya kanama, gebeliklerin yaklaşık %20'sinde görülebilmektedir. Kanama, kahverengi bir akıntı veya parlak kırmızı renkte kendini gösterebilir ve tek bir seferde olabileceği gibi tekrarlayıcı da olabilir. Kanamaya çoğunlukla uterin kramplar ve bel-kasık ağrısı eşlik etmektedir. Pelvik muayenede serviksin kapalı olduğu ve servikal silinmenin olmadığı tespit edilir. Ayırıcı tanıda ektopik gebelik, molar gebelik, vajinal kanama, servisit, servikal erozyon, servikal polip ve serviks kanseri yer almaktadır (21).

Abortus imminens tanısı almış ve tanı anında yapılan ultrasonografide (USG) intrauterin canlı embriyonun görüldüğü gebeliklerin yaklaşık %9-30'u ilk trimesterde abortus ile sonuçlanmaktadır (17,22).

Tek başına ya da çeşitli kombinasyonlar halinde yapılan vaginal sonografi, seri serum kantitatif hCG seviyeleri ve serum progesteron değerleri ölçümlerinin, canlı bir intrauterin gebeliğin var olup olmadığının tespit edilmesinde faydalı olduğu bulunmuştur. Eğer bir gestasyonel kese görülebiliyorsa ve serum hCG seviyesi 1000 mlU/ml'nin altındaysa gebeliğin canlı kalma olasılığı yoktur. 5 ng/ml'nin altındaki serum progesteron seviyesi, ölü gebelikle ilişkilidir ancak bu gebeliğin intrauterin mi yoksa ekstrauterin mi olduğunu belirlemez.

Abortus imminensin gidişatını etkileyebilecek, uygunluğu ve sonuçları kanıtlanmış bir tedavi yöntemi yoktur. Abortus imminens vakalarında etkinliği en çok araştırılmış medikal ajan progestinlerdir. Yapılan çalışmalarda ve bu çalışmalardan elde edilen Cochrane verilerinde progesteronun abortus imminensi önleme veya tedavi etmedeki etkinliği net olarak ortaya konamamıştır (23,24).

Abortus imminens tedavisinde düşük riskinin azaltılması için kullanılan bir diğer yöntem yatak istirahatidir. Ancak bu tedavi modalitesi ile ilgili Cochrane verilerine baktığımızda yatak istirahatı yapılan abortus imminensli gebeler ile yatak istirahatının yapılmadığı gebeler arasında düşük riskinin engellemesi açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (rölatif risk [RR] 1,54, 95% güven aralığı 0,92-2,58; p=0,099) (25).

Abortus imminens halen daha ampirik olarak tedavi edilen ve etkin bir tedavi modalitesine sahip olmayan bir gebelik sorunudur.

Abortus İncipiens (Önlenemeyen Düşük): Düşük olayı bir süreçtir. Farklı olgular gibi sınıflandırılmalarına rağmen, kaçınılmaz ve tam olmayan düşüklükler, benzer klinik problemler gösterir ve aynı tedaviyi gerektirir. Abortusun önlenemezliği, servikal dilatasyon varlığında membranların gros rüptürü ile kendini gösterir. Bu koşullarda abortus hemen hemen kesindir. Tam olmayan düşükte, gebelik ürünleri uterus kavitesinden kısmen dışarı çıkmıştır, serviksin dış ağzından görülebilir veya vaginadadır ve kanama ile kramplar sürekli. Fetus ve plasenta, 10 haftadan önce oluşan abortuslarda birlikte atılma eğilimindeyken, bundan sonraki haftalarda ayrı ayrı atılma eğilimindedirler. Kaçınılmaz veya tam olmayan düşüklerde, fetal yaşam devam edemez ve bu nedenle, gebeliği korumaya yönelik önlemler endike değildir. Tedavinin amacı daha fazla maternal kanama veya enfeksiyon komplikasyonlarını önlemek için uterusun boşaltılmasıdır.

Missed Abortus: İntrauterin fetal viabilite kaybının olduğu ancak diğer abortus tiplerinde görülen kanama, servikal dilatasyon gibi bulguların olmadığı durumdur. Fetus uzun süredir ölmüş olduğu halde uterus kavitesi dışına atılmaması, in utero olarak kalması olarak tanımlanır. Günümüzde, missed abortus tanımlaması doğru değildir, çünkü bu tanım, immünojenik gebelik testleri ve USG' nin gelişiminden yıllar önce yapılmıştır. Kapalı bir servikal kanalla uterus içerisinde günler, haftalar, hatta aylarca kalan ölü gebelik ürünlerini tanımlamak için kullanılmıştır. Spontan gebelik kayıpları hemen daima embriyo-fetal ölümden önce olduğu için çoğu, doğru şekilde 'gecikmiş' (missed) olarak tanımlanmaktadır (4).

USG' de fetal kardiyak aktivitenin olmaması ile kesin tanı konur. Kesin bir zaman diliminden bahsetmek mümkün değildir ve bunun herhangi bir klinik amaç için de bir faydası yoktur. Ölü fetusun atılmama nedeni kesin olarak bilinmemektedir. Bu tür vakaların bir kısmında uterin septum varlığı saptanmıştır (26).

USG ve endokrin ölçüm tekniklerinin kullanılmadığı zamanlarda missed abortus tanısının konabilmesi için fetal ölümden sonra en az dört, bazılarında göre ise de sekiz haftanın geçmesi gerekiyordu. Bunun nedeni fetal ölüm tanısının ancak uterusun büyümemesi ile tanınabilmesiydi. Günümüzde USG' nin yaygın kullanımıyla ve

β -hCG'nin yükselmediğinin saptanmasıyla hastalara missed abortus tanısı kolayca konulabilmektedir.

Gebeliğin subjektif yakınmalarında kaybolma olur. Çoğu kez kahverengi bir vaginal akıntı vardır. Ağrı şikâyeti çoğu kez yoktur. Bir süre uterus, boyutları bakımından sabit kalabilir ancak meme değişiklikleri genellikle geriler. Takiplerde β -hCG artmaz. Tedavi uterin kavitenin boşaltılmasıdır. Fetal ölümü takiben gebelik ürünleri uterus dışına atılmazsa, gecikmiş olgularda ciddi koagülasyon defekti ve kanama görülebilir (27).

Missed abortusun en önemli komplikasyonu dissemine intravasküler koagülasyondur (DIC). Plasentadaki yüksek miktardaki tromboplastin aktivatörü, DIC'i tetikleyen en önemli faktördür. DIC riski gestasyonel yaş ve fetal ölümün üzerinden geçen süre ile direkt ilişkilidir. Dört haftadan önce risk çok düşüktür. Missed abortus tedavisi cerrahi ya da medikal olarak uterusun boşaltılmasıdır. Rhesus faktör (Rh) negatif olgularda işlem sonrası mutlaka anti-D immunglobulin uygulanmalıdır.

Habitüel Abortuslar (Rekürren Abortus): Tekrarlayan gebelik kayıpları (TGK), birbirini takip eden 2 ya da daha fazla gebeliğin 20 haftadan önce, fetal ağırlığın 500 grama ulaşmadan kendiliğinden sonlanmasıdır. Ektopik ve molar gebelikler bu gruba alınmazlar (15,28).

Tüm gebeliklerin düşük ile sonlanması birincil, gebeliğin bir kez başarılı olarak sonlanmasından sonra tekrarlayan düşükler olması ise ikincil olarak adlandırılır (29).

Üreme çağındaki kadınların yaklaşık %1–2 arka arkaya üç veya daha fazla spontan abortus yaşayacaktır. Gebelik isteyen çiftlerin yaklaşık %5'i iki ardışık gebelik kaybı yaşarken, üç ya da daha fazla kayıp yaşayan ailelerin oranı %1 civarındadır (15,30).

Etyolojide anatomik anomaliler %12–16, endokrinolojik sorunlar %17–20, enfeksiyonlar %0.5–5, antifosfolipid antikör sendromu (AFAS) dahil immunolojik faktörler %20–50 oranında TGK ile ilişkili bulunmuştur. Tam bir değerlendirmeden sonra bile vakaların yaklaşık yarısında olası bir neden bulunamaz (31).

Septik Abortuslar: Genellikle kontamine cisimle düşük yaptırma girişimi sonucunda ortaya çıkar. Daha çok yasa dışı düşüklerle ilişkilendirilmiştir. Yaygın bir enfeksiyon tablosu vardır. Endometrit olağan bir sonuçtur ancak parametrit, peritonit,

endokardit ve sepsis de oluşabilir. Patojen ajan başta Escherichia coli ve diğer enterik gram(-) bakteriler olmak üzere, B hemolitik streptokoklar, anaerobik ajanlar, bacterioides, stafilokoklar ve clostridiumlardır. Clostridium perfringens gibi şiddetli hemolitik egzotoksini olan bir ajan mevcutsa böbrek yetmezliği hemen hemen tüm olgularda ortaya çıkar. Yerleşmiş bir septik abortus tablosunda ciddi hipotansiyon, oligüri, anüri, hemoliz, DIC, paradoksik hipotermi ve lökopeni görülebilir.

Tedavide temel prensip uterusu boşaltmak ve şokla mücadele etmek, agresif olarak parenteral antibiyotik tedavisine başlamaktır. Eğer enfekte doku alınamıyorsa adneksiyal veya myometriyal abse oluşumu varsa histerektomi ve salpingooforektomi yapmak gerekebilir.

2.1.1. İnsidans

Klinik olarak fark edilmiş gebeliklerin yaklaşık olarak %12-15'i 4. ile 20. gebelik haftaları arasında abortus ile sonlanır. Bu rakamın aslında %50'ye yakın olduğu düşünülmektedir, bunun nedeni de döllenme sonrası 2-4 haftalık süre içinde annenin kimyasal gebelik durumunun da yaptığı düşüklüklere (32).

Hassas hCG kitlerinin kullanıldığı çalışmalarda implantasyondan sonraki gebelik kayıplarının gerçek oranı % 31 olarak bulunmuştur (17).

Çeşitli çalışmalar abortus oranlarının önceki obstetrik öykü ile değiştiğini göstermiştir (33-35).

İlk gebelikleri elektif olarak sonlandırılan ve son gebeliği başarılı olan kadınların abortus riski nispeten düşüktür (%4-6). Aksine, önceki gebeliği kayıp ile sonuçlanan kadınların gelecek gebeliklerindeki düşük riski (%19-24) çok daha fazladır. Klinik olarak fark edilmiş iki kayıp takip eden gebelikteki abortus riski %24, üç kayıptan sonra %30, dört kayıptan sonra %40-50 olarak hesaplanmıştır (33).

Bu bilgiler TGK ve tedavisi hakkında klinik çalışma yapmayı güçleştirir. Çünkü önerilen herhangi bir tedavi girişiminin etkinliğini gösterebilmek için, çok geniş hasta gruplarında çalışma yapmak gerekir (36).

Geçmişteki obstetrik öyküsünden bağımsız olarak, klinik olarak tanınmış spontan gebelik kaybı riski yaşla birlikte artmaktadır. 30 yaşın altındaki kadınlarda risk %7-15 iken, 35-40 yaş arası risk %17-28'dir. 40 yaş sonrası kadınlarda risk %34-52'dir

(37,38).

2.1.2. Patoloji

Desidua bazalis içine kanama ve kanamaya bitişik dokularda nekrotik değişiklikler genellikle abortusa eşlik eden durumlardır. Gebelik ürünü kısmen veya tamamen desidua basalisten ayrılır ve böylece uterus yabancı cisimi atmak için kontraksiyonlara başlar (26).

Kese açıldığında sıvının sıklıkla küçük yumuşamış masere bir fetusu çevrelediği görülür ya da kese içinde görülebilir bir fetus olmayabilir ve buna da blighted ovum (anembriyonik gebelik) denir. Tüm abortus materyallerinin histolojik incelemesinde plasental villuslarda dejenerasyon görülmüştür (39).

Kan (breus) molü ya da carneous mol, ovum etrafına olan kanama sonucunda pıhtılaşmış kandan bir kapsülle çevrili ovumdur. Kapsül değişken kalınlıktadır ve dejenere koryonik villus her yanına dağılmıştır. İçindeki küçük, sıvı içeren boşluk, eski kan pıhtısının kalın duvarlarıyla komprese olmuş ve bozulmuş görünür. Tutulan fetus yumuşamaya uğrayabilir. Kafatasının kemikleri kollabe olur ve abdomen kanla bulaşık sıvıyla distandü olur. Deri yumuşar ve in utero olarak ya da en hafif bir dokunuşta, geride bir koryum bırakarak dökülür. Fetusun rengi mat kırmızı bir renge dönüşür. İç organlar dejenere olur ve nekroza uğrar. Fetus kendisi ile komprese olduğunda ve bir fetus compressus oluşturmak üzere kurduğunda amniyotik sıvı absorbe edilebilir. Bazen fetus en sonunda o kadar kuru ve komprese hale gelir ki parşömene benzer ve fetus papyraceous olarak adlandırılır. Bu duruma daha çok ikiz gebeliklerde fetusun bir tanesi öldüğünde rastlanır.

2.1.3. Teşhis

Tanıda öncelikle yapılması gereken dikkatli bir öykü almaktır. SAT özellikle sorgulanmalı ve adet düzeni mutlak sorulmalıdır. Çoğu kez hastalar sekonder bir amenore sonrası olan vaginal kanama şikayeti ile başvururlar. Bu hastaların ayırıcı tanısında olası servikal polipler, vajinit, servikal karsinom, gestasyonel trofoblastik hastalık, ektopik gebelik, alt genital traktüs travmaları ve yabancı cisim düşünülmelidir.

Kanama gebeliğin haftasına ve olayın ilerleyiş tarzına göre leke tarzında, bol miktarda veya abondan vasıfta olabilir. Abortus olayının ilerleyişine göre düşen parça öyküsü alınabilir. Eğer gebelik önceden biliniyorsa gebelikte yapılan muayene ve laboratuvar bulguları sorgulanmalıdır.

Pelvik muayenenin zorlamadan ve kolay bir biçimde yapılması gerekir. Önce spekulum ile kanamanın nereden olduğu (uterus kavite, portio vaginalis, vagen duvarı, polipoid odaklar veya lezyone sahalar), servikal dilatasyonun olup olmadığı ve abort materyalinin kavite dışına atılıp atılmadığı anlaşılmalıdır.

USG, erken gebelik kayıplarının tanısında en çok bilgi veren ve ayırıcı tanı yapmayı sağlayan basit ve ucuz bir tanı aracıdır. İlk trimester kanamalarının değerlendirilmesinde temel bir role sahiptir. Çünkü gebeliğin intrauterin olup olmadığı; intrauterin ise, embriyonun canlı olup olmadığını en kısa yoldan gösteren yöntemdir. İntrauterin gebeliğin en erken bulgusu, endometrial kavite içinde eksantrik olarak yerleşmiş, kalın ekojenik bir halkayla çevrili küçük bir sıvı boşluğu ve gestasyonel kesedir. Endovaginal transduserlerle donatılmış modern sonografik aletler ile gestasyonel kese tesbit edilebildiğinde gebelik yaklaşık olarak son normal menstruasyon periyoduna göre dört-beş hafta arasında ve ortalama gestasyonel kese çapı sadece 2-3 mm dir (40,41).

Erken embriyonik yapılar genellikle gestasyonel kese yaklaşık 10 mm ortalama kese çapına ulaşınca kadar görülmez ve sürekli olarak görülebilmesi için 15 mm ortalama çapa ulaşması gerekmektedir. Görülen bu ilk yapı, gelişen amniotik kese ve yolk sac kombinasyonudur. Embriyo USG olarak 2-3.9 mm'lik CRL varken görülebilir ve bu menstrual yaşa göre 30-40 gün arasıyla uyumludur. Tüm yaşayan embriyolarda CRL 5 mm'ye ulaştığı zaman kardiak pulsasyon görülebilir. Bu zamanda ortalama kese çapı 15-18 mm ve menstrual yaş 6.5 haftadır (42).

hCG sinsityotrofoblastlarda üretilen bir glikoproteindir. hCG'nin ikiye katlanma zamanı gestasyonel yaşla korelasyon göstermektedir. İlk 6 haftalık amenore boyunca serum hCG seviyesi eksponansiyonel olarak artmaktadır. Bu süre zarfında başlangıçtaki seviyeden bağımsız olarak hCG'nin ikiye katlanma zamanı kısmen sabittir. 48 saatten fazla bir süre zarfında hCG'deki %66 lık bir artış %85 güven seviyesi ile viable intrauterin gebelikler için normal değerlerin alt sınırındadır (43).

Serum progesteronu, hCG seviyelerine bakılma ve USG yapma imkanı olmayan

yerlerde, normal ve anormal gebeliklerin öngörülmesinde kullanılabilir. 5 ng/ml'den az serum progesteron düzeyleri prediktivitesi %100 olmamakla beraber, kuvvetle anormal gebeliği düşündürmektedir. Serum progesteron seviyesi 5 ng/ml'den az olduğunda normal gebelik olasılığı 1/1500'dür. Bu nedenle serum progesteron düzeyi tek başına nonviable gebelik belirlenmesinde kullanılmamalıdır (44).

2.1.4. Etiyoloji

Abortusların %80'den fazlası ilk 12 hafta içinde olur ve bu oran bundan sonra hızla düşer (18). Etiyoloji fetal, maternal, paternal nedenler olarak üç bölümde incelenebilmektedir. Fetusa ait sebepler; malformasyonlar ve kromozom anomalileridir. Maternal faktörler arasında enfeksiyonlar, immunolojik faktörler, endokrin bozukluklar, uterus anomalileri, kronik debilizan hastalıklar, ilaç kullanımı, çevresel faktörler, travma ve laparotomi sayılabilir.

Abortusun meydana geldiği gebelik haftası, olası nedenle ilgili ipuçları verebilir. Örneğin antifosfolipid sendromu ve servikal yetmezliğe bağlı kayıplar genellikle birinci trimesterden sonra olur. Kromozom anomalisi nedeni hayatla bağdaşmayan fetusların kaybı ise genellikle birinci trimester başlarında gerçekleşir.

Fetusa Ait Faktörler: Klinik olarak fark edilmiş gebeliklerin yaklaşık olarak %12-15'inin 4. ile 20. gebelik haftaları arasında spontan abortus ile sonlandığı belirtilmektedir. Abortusların %80'inden fazlası ilk 12 hafta içinde olmakta ve bu oran bundan sonra hızla düşmektedir. Bu erken abortusların yaklaşık %50 ile 60'ı fetusun bir kromozomal anomalisiyle bağlantılıdır.

Kromozomal anomalilerin yaklaşık dörtte birinin annedeki, %5'inin de babadaki gametogenez hatalarına bağlı olduğu söylenmiştir (45). Abortuslarda gözlenen kromozomal anomalilerin %90'dan fazlası anöploidi ve poliploidi gibi sayısal anomalilerdir; geri kalanını translokasyon ve inversiyon gibi yapısal anomaliler ve mozaizm oluşturur (46,47).

Otozomal trizomi, ilk trimester abortuslarıyla ilgili en sık tanımlanan kromozomal anomalidir. Trizomiler izole nondisjunction, annede ya da babadaki dengeli translokasyon ya da dengeli kromozomal inversiyonun sonucu olabilirler. Abortuslarda

birinci kromozom dışındaki tüm otozomlarda trizomiler tanımlanmıştır. 13, 16, 18, 21, 22 no'lu otozomlar en sık olanlarıdır. Hiç bir yenidoğanda trizomi 16 görülmemesi bunun ileri derecede fatal olduğunu göstermektedir.

Monozomi X (45,X0) ikinci sık kromozomal anomalidir. Monozomi X (45,X0), %14.6 oranı ile tek başına en sık rastlanan anormalliktir. Monozomi Y olgularına hiç rastlanmamıştır. Otozomal monozomi son derece nadirdir ve yaşarla bağdaşmaz. Geriye kalan kromozomal anomalilerin çoğu poliploidilerdir. Triploidi (%15) sıklıkta hidropik dejenerasyon ile birlikte dir. Bu olay anne yaşından bağımsızdır. Tetraploid abortuslar nadiren canlı doğar ve sıklıkla gestasyonun erken döneminde abortusa uğrarlar. Abortus materyalinin karyotipini saptamak düşüğü açıklayabilir (anöploidi), dengesiz translokasyon söz konusu olduğunda ebeveyninde kromozomal translokasyon lehine kanıt oluşturabilir ya da normal bulunduğu genetik dışı bir nedene işaret edebilir. Ne var ki karyotipin normal bulunması genetik nedenleri tamamıyla dışlayamaz ve normal bir dişi karyotip doku kültüründeki maternal hücrelerin kontaminasyonu sonucu olabilir.

Maternal Faktörler: Anneye ait faktörler daha ziyade birinci trimester sonu ile ikinci trimester abortuslarına sebep olmaktadır.

a) Enfeksiyonlar: Enfeksiyonlar gebelik kayıplarının potansiyel sebepleri arasında yer almakla beraber çok tartışmalı bir konudur. Düşüklerde spesifik enfeksiyöz ajanların risk faktörü olarak ileri sürüldüğü periyodik raporlara rağmen bakteriyel veya viral enfeksiyonların TGK'ya neden olduğu konusunda kesin kanıtlar yoktur. Enfeksiyöz organizmaların gebelik kaybına yol açmasında mekanizmalar halen belirsizdir.

Enfeksiyöz ajanlar, toksik metabolik ürünleri, endotoksin, ekzotoksin, ya da sitokinler uterus ya da fetoplasental yapı üstünde etkili olabilir. Fetüsün enfeksiyonu, organ hasarı ya da fetal ölüme yol açarak gebeliği sonlandırabilir. Plasentanın enfeksiyonu plasental yetmezlik ve fetal ölüme yol açabilir. Enfeksiyon ajanının asendan bulaşı sonucu endometriyumun kronik enfeksiyonu (Mikoplazma Hominis, Klamidya, Üreoplazma Üreolitikum, Herpes Simpleks Virüs) implantasyonu bozabilir. İlk trimesterde oluşan amnionitis üçüncü trimesterdeki koryoamnionitis ile aynı şekilde erken doğum eylemine yol açabilir.

Bazı virüslerin doğrudan fetusu ve plasentayı infekte ederek, villus enfeksiyonu ve doku hasarı ile gebelik kaybına yol açtığı düşünülmektedir. Patolojik organizmalara karşı oluşan immün yanıt gebelik kaybı ile ilişkili olabilir. Başka bir teori ise fetusun otoimmün olarak reddini önleyen mekanizma enfekte olmuş plasentanın tanınmasını ve enfeksiyondan temizlenmesini önleyerek patojen mikroorganizmanın engellenmeden çoğalmasını sağlayabilir. Bazı yazarlar, genital üreoplazma veya mikoplazma enfeksiyonları ve spontan düşüklükler arasında ilişkiler bildirmişlerdir. Toxoplasma gondii, listeria monocytogenesis, campylobacter türleri, herpes virüs ve cytomegalovirusün de gebelik kayıplarıyla ilişkili olduğu söylenmiştir. Chlamydia trachomatis enfeksiyonu, TKG olan kadınlarda yapılan bir çalışmada annede enfeksiyona karşı abartılmış immün cevabı yansıtan anti-chlamydia antikorlarının prevalansının yüksek bulunması üzerine ileri sürülmüş, fakat daha sonra yapılan başka bir prospektif çalışmada anti-chlamydial antikorlar ve tekrarlayan düşüklükler arasında bir ilişki bulunamamıştır. Temmerman ve arkadaşları, spontan abortusun bağımsız olarak maternal İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü (HIV) -1 antikoruyla, maternal sifilis seroreaktivitesiyle ve vajinanın B grubu streptokoklarla kolonizasyonu ile bağlantılı olduğunu bildirmişlerdir (48).

Son zamanlarda düşük riski ile bakteriyel vajinozis arasında bir ilişki ortaya çıkmıştır. Bir çalışmada, gestasyonun 14. haftasından önce yapılan prenatal vizitte bakteriyel vajinozis tanısının 20. gestasyonel haftadan önce beş kat artmış bir gebelik kaybı ile ilişkili bulunmuştur. Bir başka geniş çalışmada ise bakteriyel vajinozisin erken gebelik kaybını göstermediği ancak 13. gestasyonel haftadan sonra gebelik kaybında makul bir risk artışı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (49-53).

b) Endokrin Bozukluklar: Artmış gebelik kaybı riskine predispozan endokrin faktörler arasında tiroid hastalığı, diabetes mellitus, polikistik over sendromu (PCOS) ve luteal faz defektleri bulunmaktadır. Tiroid hastalığı olan kadınlarda sıklıkla ovulatuvar disfonksiyon ve luteal faz defekti gibi üreme anormallikleri eşlik etmektedir. Erken gebeliğin metabolik talebinde artmış tiroid hormonuna ihtiyaç artmaktadır. Klinik hipertiroidi ile ilişkili olarak abortus riskinde bir artış olmadığı gösterilmiştir. Halen tartışılabilir da klinik olarak ötiroid olan hastalar da dahil, antitiroid antikor varlığının TKG ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. Başka bir çalışmada, tiroid fonksiyon testleri normal bulunan tedavi edilmiş hipotiroidi hastalarında gebelik kaybı insidansı

çok düşük bulunmuş fakat tedavi edilmemiş subklinik hastalığı olan ve belirgin hastalığı olup da yeterli ekzojen tiroid hormon replasmanı almayan kadınların da dahil edildiği yüksek TSH bulunanlarda belirgin olarak artmış risk bulunmuştur (54,55).

Metabolik regülasyonu iyi olan diyabetik kadınların gebelik kaybı yaşama ihtimali nondiyabetik kadınlardan fazla değildir. Fakat ilk trimesterde artmış kan glukoz ve glikolize hemoglobin seviyeleri olan diyabetik kadınlar, spontan düşüklükler için önemli ölçüde artmış risk altında olduğu saptanmıştır. Hem spontan abortus hem de major konjenital malformasyonlar insüline bağımlı diyabeti olan kadınlarda artmıştır (56,57).

Ovulasyondan gebeliğin 7-9. haftalarına kadar geçen süredeki erken gebeliğin devamı korpus luteumdan progesteron üretimine bağlıdır. Gebeliğin onuncu haftasından önce oluşan gebelik kayıpları progesteronun normal düzeyde üretimi veya kullanımı ile ilişkili bir dizi değişiklikten kaynaklanabilmektedir. Luteal faz yetmezliği ve luteal faz defektleri belli başlı luteal fonksiyonların uygunsuzluğu ile özellikle potansiyel implantasyon bölgelerindeki endometriyum gelişiminin yetersiz veya uygunsuz olması sonucunda kötü obstetrik sonuçlara yol açabilmektedir. Luteal faz defektlerinin bazılarında luteinizan hormonunun (LH) fazla salgılanmasını da içeren çeşitli sebepler bulunmaktadır. Birçok çalışma artmış LH seviyeleri ile TGK arasında ilişki saptamıştır. Geçmişte bu ilişki, LH'nin kendisinin yan etkilerine ya da PCOS' lu kadınlarda LH'nin indüklediği hiperandrojenizme dayandırılmaktadır (58,59).

c) Beslenme Bozuklukları: Çok ileri derecedeki beslenme bozukluklarının abortusa yol açabileceği vurgulanmaktadır. Diyetle herhangi bir besin eksikliğinin ya da tüm besinlerin orta derecedeki eksikliğinin abortusta rolü olduğuna dair kesin bir veri yoktur.

d) Toksik Etkenler: Birçok çalışma sigara içimi ve düşük riski arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Bu çalışmalar genel olarak sigara içmenin doza bağımlı bir şekilde spontan abortus riskini attırdığı sonucunu desteklemekte; sigara içmenin yan etkileri 10 sigara/gün kadar içenlerde belirgin hale gelmektedir. Sorumlu mekanizmalar belli değildir fakat sigara dumanındaki nikotin, karbondioksit, siyanür dahil bazı maddelerin vazokonstriktif ve antimetabolik etkileri plasental yetmezliğe yol açabileceği düşünülmektedir (60,61).

Gebeliğin ilk sekiz haftasında sık alkol kullanımı hem spontan abortus hem de fetal anomalilere neden olabilmektedir (62).

Kline ve arkadaşları (63), abortus riskini alkol kullanmayanlarla karşılaştırdıkları çalışmada, haftada iki defa alkol alan kadınlarda riskin iki katına, her gün alkol alan kadınlarda ise üç katına çıktığını bildirmişlerdir.

Maternal kafein tüketimi ile düşük riski arasındaki ilişkiyi inceleyen çoğu çalışma ağır kafein tüketiminin (günde 300 mg'dan fazla- üç fincan kahveye eş değer), spontan abortus riskinde hafif (iki kattan az) bir artış ile ilişkili olduğunu bulmuştur (64-66).

Anestetik gazlar, perkloretilen (kuru temizleme solventi) ve başka organik solventler, ağır metallere maruziyet (civa, kurşun) düşüklere yol açmakla ilişkilendirilmiştir (67).

Video gösterim terminalleri ve eşlik eden elektromanyetik alanlara maruz kalma abortus riskini artırmamaktadır (68).

İsotretinoin kesinlikle yükselmiş spontan düşük insidansı ile ilişkilidir (69).

Sekizinci ile 15. gestasyonel haftalar arası embriyonun en fazla radyasyon kaynaklı mental retardasyona açık olduğu zamandır. Son kanıtlar ışığında, beş rad'ın altında bir radyasyon dozunda malformasyon, büyüme geriliği veya düşük açısından artmış bir fetal risk bulunmamaktadır. Brent'e göre 20 rad değerinin altında radyasyona maruz kalan gebe popülasyonunda büyük konjenital malformasyonlarda artış görülmeyecektir. Tek bir teşhis amaçlı x ışını işleminden dolayı fetusun radyasyona maruz kalmış olması terapötik bir abortus için endikasyon değildir. Tek başına hiçbir teşhis amaçlı işlem gelişmekte olan fetus veya embriyonun iyi halini anlamlı düzeyde tehdit edecek kadar radyasyon yaymamaktadır (70,71).

e) Genital Organ Anomalileri, Pozisyon Bozuklukları ve Tümörleri: Abortusa neden olabilecek anatomik nedenler, kaviteyi bozan konjenital müllerian anomaliler (septat, bikornuat, unikornuat veya didelfis uterus) ya da intrauterin sineşi, uterin fibroidler ve endometriyal polipler gibi edinsel patolojiler olabilir. Anatomik nedenlere bağlı abortuslar genellikle 12'nci gebelik haftasından sonra ortaya çıkmaktadır. Spontan gebelik kaybı nedenleri arasında yer alan uterin anomalilerin araştırılması, TGK olan çiftler değerlendirilmesinde ön sıralarda yer almaktadır (72).

Konjenital uterin malformasyonlu kadınlardaki gebelik kayıplarının patogenezi tam bilinmemektedir. Fakat genel olarak azalmış intrauterin hacimle veya vasküler desteğin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (73).

Uterin kavitenin anatomik olarak değerlendirilmesinde histerosalpingografi, transvajinal USG, sonohisterografi ve histeroskopi gibi çeşitli tanı araçları kullanılmaktadır.

Müller kanalı füzyonu ya da kanalizasyon defektlerine, yaklaşık olarak her 700 kadında bir rastlanmaktadır.(74).

Bu yapısal bozuklukların obstetrik komplikasyonlara yol açtığı bilinen bir gerçektir. Bu komplikasyonlar tekrarlayan düşük, preterm eylem ve malprezentasyon olarak sıralanabilir (75).

Bikornuat uteruslu kadınlarda yapılan çalışmalarda düşük oranı yaklaşık %30 olarak bulunmuştur. Konjenital uterin anomalilerle ilişkili olarak oluşan servikal yetmezlik insidansı bikornuat uterusu olanlarda en yüksektir ve vaka serilerinde servikal serklajın fetal yaşam beklentisini yükseltebildiği gösterilmiştir (76-78).

Septat uterus en sık görülen gelişimsel uterin anomalisidir. Hem TGK olan kadınlarda hem de genel popülasyonda majör malformasyonların %80-90'ını kapsamaktadır. Ayrıca kötü gebelik sonuçları ile en fazla ilişkili bulunan malformasyondur. Yapılan çalışmalarda uterus septus ile ilişkili gebelik kaybı oranı yaklaşık %65 olarak bulunmuştur (76,79-81).

Myomlar ile gebelik kayıpları arasındaki ilişki tam bilinmemekle beraber myomektomi yapılan olgularda spontan abortus oranı % 41'den % 19'a düşmüştür (82).

f) Travmalar: Gebeliğin 14. haftasından önceki dönemlerdeki elektrik çarpmaları, amniyosentez girişimleri, ateşli ve delici silah yaralanmaları, trafik kazaları ve ekstra genital orijinli peritonitis tabloları sayılabilir. İlk trimester içinde yapılan laparotomide %30 abortus olduğu bildirilmektedir. Daha ileri haftalarda abortus oranı hızla düşmekte ve 16. hafta civarında % 4 olmaktadır (20).

g) İmmünolojik Hastalıklar: İmmun tolerans sistemi yetersiz olan olgularda fetus immunolojik olarak reddedilmektedir. Sorumlu immunolojik mekanizma gebeliğin sonlandığı devreye bağlı olarak olarak değişmektedir. Preimplantasyon döneminde ve

implantasyonun sonuna kadar (13. gün) hücrenel immun mekanizma erken abortuslardan sorumludur. Kan grubu uyumsuzluklarında özellikle ABO, Rh, Kelly ve subgrup uyumsuzlukları abortusa neden olmaktadır. Paternal ve maternal orjinli antijenlerin bazen benzerlikleri, bazen de farklılıkları abortusa neden olabilmektedir. Anne ve babanın major doku uygunluk kompleksi (MHC) [özellikle İnsan lökosit antijen (HLA) sınıf-II ve HLA-B antijenleri] yakınlığı ne kadar fazla ise implantasyon şansı o kadar azalmakta ve tekrarlayan spontan düşüklerin sayısı artmaktadır. Bu kadınlar, babanın MHC antijenleri ile aşılandıkları takdirde, anti-paternal antikolar oluşmakta ve düşükler önlenmektedir (83).

İmlante olan fetusun annenin bağışıklık sistemi tarafından fark edilmesini önlemeye yönelik birçok mekanizma var ise de hem insan hem de hayvan çalışmaları fetal antijenlere karşı oluşmuş bağışıklık cevaplarının varlığını göstermiştir. Bu cevabın maternal fetal yüzeyde kontrolü kritik öneme sahiptir.

Progesteronun üreme sistemindeki bağışıklığı baskılayıcı etkisini, implante olan semiallojenik fetusun devamlılığının sağlanmasında kısmen sorumlu olduğu öne sürülmektedir (84-87).

Gebeliğe özgü antijenlere karşı humoral cevap oluşmakta ve TGK olan hastalarda endometriyum antijenlerine karşı gelişmiş bir humoral cevap oluşabilmektedir. TGK ve AFAS ile ilişkili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Antifosfolipid antikolar ile trombotik komplikasyonlar arasındaki ilişkiye AFAS denilmektedir. AFAS tanısı alması için klinik bulgulardan bir veya daha fazlası ve laboratuvar bulgulardan bir veya daha fazlasına sahip olması gerekmektedir (36,88-90).

h) Annenin Diğer Hastalıkları: Annede, kronik renal ve hipertansif hastalıklar, tüberküloz, kollajen doku hastalıkları, endometriozis, Wilson hastalığı abortus nedeni olabilmektedir.

Paternal Faktörler: Bu konuda çok az şey bilinmektedir. Spermdeki transloke kromozomlar abortusa yol açabilmektedir. Steril erkeklerden elde edilen sperm örneklerinin %40'ında adenovirus ya da herpes simpleks virüsü bulunmuştur. Virüsler hücrelerin %60'ında latent formda tespit edilmiştir ve aynı virüsler abortuslarda da bulunmuştur. Gametlerin fertilizasyon öncesi kadın genital sisteminde yaşlanması

abortus ihtimalini arttırmaktadır. Oligospermi veya hiperspermi, sperm DNA içeriğinin anormal miktarda azalmasına yol açarak abortusa neden olabilmektedir (19,20,88).

2.1.5. Tedavi

Spontan abortus tanısı kesin olarak konduktan sonra üç yaklaşım uygulanabilir:

- Cerrahi tedavi
- Medikal tedavi
- İzleyici yaklaşım

Cerrahi Teknikler:

1. Dilatasyon ve Küretaj: Ülkemizde ve dünyada en sık uygulanan tedavi şeklidir. Gebelik canlı değilse, hastanın ateşi, enfeksiyon bulguları, inatçı ve fazla miktarda kanaması varsa veya takip olanakları kısıtlıysa gereklidir. Deneyimli ellerde çok etkili ve güvenli bir yöntemdir. Genel veya lokal anestezi altında, mekanik vakum aspirasyon veya küretaj şeklinde yapılabilmektedir. Uterusun tam boşaltılmaması, perforasyonu, işlem sonrası enfeksiyon gelişmesi ve anesteziye bağlı komplikasyonlar görülebilmektedir. Asherman sendromu riski vakum aspirasyonun ardından keskin küretaj yapılan olgularda en fazladır. Şüpheli olgular dışında rutin antibiyotik profilaksisine gerek bulunmamaktadır. Küretaj materyali patolojik değerlendirmeden geçirilmeli, gerekli durumlarda genetik değerlendirme yapılmalıdır.

2. Histeretomi, histerektomi: Histeretomi prensip olarak küçük bir sezaryen ameliyatıdır. Günümüzde bir abortus yöntemi olarak kullanılmamaktadır. Histerektomi ise tıbbi endikasyon varsa yapılmaktadır. Histeretomi operasyonunun bir avantajı da sterilizasyon yapma şansını da vermesidir. Bu yöntemler postoperatif morbidite yüksekliği nedeniyle fazla kullanılmamaktadır.

Medikal Tedavi: Cerrahi tedaviden kaçınan, spontan rezolusyon için beklemeyen olgular için bir seçimdir. Abortus indüksiyonu sırasında dilatasyon nedeniyle meydana gelebilecek servikal travmaların önüne geçebilmek için serviksini önceden hazırlanması

amaçlanmaktadır. Bu amaçla Prostaglandin E₁ (PGE₁) (mizoprostol) kullanılması önerilmektedir.

Medikal abortus yaptırmak için kullanılan yöntemler:

1) Oksitosin perfüzyonu

2) İntraamniotik hipertonic maddeler

a) Hipertonik tuz solüsyonu, %20-25 dilüsyonlu olarak hazırlanır ve 150-200 cc intraamniyotik verilir. Komplikasyonları; DIC, hipernatremi ve serebral ödemdir.

b) Hipertonik üre, % 30'luk solüsyonu 200 cc intraamniotik olarak verilir.

3) Rivanol: İkinci trimesterde tıbbi tahliye ve intrauterin mort fetus (ölü çocuk) vakalarının sonlandırılmasında intraamniyotik ve ekstraamniyotik olarak kullanılmaktadır. İntraamniyotik rivanol %1'lik olarak kullanılır. Bildirilen nadir komplikasyonlar rivanolün miyometriyum veya over dokusu içine verilmesinden dolayı oluşan akut nekrozlara bağlıdır. Ekstraamniyotik rivanol %0,1'lik olarak uygulanır. Foley kateter intraservikal yerleştirilir ve ağırlıkla tercihen bacağına asılır.

4) Prostaglandinler: Vaginal PGE₁ oral kullanıma göre daha etkilidir ve olguların çoğunda 48 saat içerisinde gebeliğin sonlanmasını sağlayabilmektedir (91). Medikal yöntemlerle ilk trimester missed abortusların sonlandırılmasında vaginal PGE₁ kullanılması % 77 oranında başarılıdır (92).

Mifepriston ile bu oran yarı yarıyadır (93).

Yedi haftadan küçük gebelerde misoprostol uygulaması ile olguların %90'ından fazlasında tam sonuç alınabilmektedir. Ancak parite arttıkça başarı oranı azalmaktadır (94).

Tıbbi tedaviyi tercih eden hastaların bu tedavi sırasında normalden daha fazla vaginal kanama, kasık ağrısı ve bulantı yaşayabileceklerini bilmeleri gereklidir.

5) RU-486 (mifepriston): Antiprogesteron etkili maddedir. Hayvan deneylerinde erken gebelik haftalarında abortus yaptırdığı saptanmıştır.

İzleyici Yaklaşım: Hastada cerrahi girişimi zorunlu kılan komplikasyonların hiçbiri yoksa konservatif kalınabilir. Olguların çoğunda 72 saat içinde olay sonuçlanır.

2.2. Oksidatif Mekanizma

2.2.1. Oksidatif Stres Ve Reaktif Oksijen Türleri

Canlı organizmalarda normal metabolizma sırasında ya da patolojik yolla ortaya çıkan serbest radikaller ve bunlara karşı koruyucu sistem olan antioksidan savunma sistemi arasındaki dengenin serbest radikaller lehine kayması “oksidatif stres” olarak adlandırılır (95).

Oksidatif stres, vücudun antioksidan savunması ile hücrelerin lipid tabakasının peroksidasyonuna neden olan serbest radikal üretimi arasındaki dengesizliktir (96). Oksidatif stres günümüzde birçok hastalığın patofizyolojisinde suçlanmaktadır. Oksidatif stresin genellikle karbonhidrat, protein, lipid ve DNA metabolizması üzerindeki toksik etkilerinden dolayı hastalıklara yol açtığı düşünülmektedir (8).

Lipitler üzerine etkileri sonucunda membran akışkanlığında azalma ve permeabilite değişikliklerine neden olurlar. Lipitler üzerindeki bu hasara LPO denir. Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksid (H_2O_2), peroksitler ve okzaldehitler oluşur. DNA üzerine serbest radikal (özellikle hidroksil) saldırısını takiben ise sarmal ayrılması, yıkımı ile baz ve deoksiriboz fragmentasyonu sonucunda sitotoksiste, mutasyon ve malign değişim potansiyeline neden olur (97).

Serbest radikaller dış orbitallerinde eşlenmemiş elektron içeren kısa ömürlü, oldukça kararsız ve etkin moleküller olarak tanımlanır. Bu moleküller gen instabilitesi, yaşlanma, dejeneratif hastalıklar ve kanser gibi oluşumlarda rol oynamaktadır. Metabolizmadaki en önemli serbest radikaller, oksijenden oluşan radikallerdir. Yaşayan hücrelerde hem endojen hem de ekzojen olaylarda devamlı reaktif oksijen türleri (ROT) oluşur (98). ROT aşırı miktarda üretildiğinde veya enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan savunma sistemleri yetersiz kaldığında zincirleme tepkimelerle hücre hasarı veya ölümü gerçekleşebilir (99).

Biyolojik sistemdeki ROT' lar; hidroksil radikalleri (OH^*), süperoksit anyonu (O_2^-), singlet O_2 , H_2O_2 ve hipoklorik asit (HOCl) ile nitrik oksit ve peroksil radikali (ROO) oksidatif streste rol oynayan en önemli serbest radikallerdir (100,101).

2.2.2. Antioksidan Savunma Sistemleri

Hücre ve organ sistemlerini ROT' lara karşı koruyabilmek için organizma karmaşık bir sistem geliştirmiştir. Bu sistem endojen ve eksojen orjinli, etkileşimli ve birlikte çalışan çeşitli bileşenler içerir (102).

Antioksidan moleküller endojen ve eksojen kaynaklı yapılar olup, oluşan oksidan moleküllerin neden olduğu hasarı hem hücre içi hem de hücre dışı savunma ile etkisiz hale getirirler. Hücre dışı savunma; albümin, bilirubin, transferin, seruloplazmin gibi çeşitli molekülleri içermektedir. Ayrıca süpürücü antioksidanlar da denilen vitamin C (Askorbik asit), karoten (Vitamin A ön maddesi), vitamin E (α -Tokoferol), ürik asit, flavanoidler ve ko-enzim Q gibi maddeler vardır. Hücre içi serbest radikal toplayıcı enzimler ise asıl antioksidan savunmayı sağlamaktadır (100). Bu enzimler süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon-S-transferaz (GST), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon redüktaz, katalaz (CAT) ve mitokondrial sitokrom oksidazdır. Bakır, çinko ve selenyum gibi eser elementler ise bu enzimlerin fonksiyonları için gereklidir (103). Birincil antioksidanlar da denilen bu enzimler; serbest radikallerle reaksiyona girerek bunların daha zararlı formlara dönüşmelerini ve yeni serbest radikal oluşumunu önlerler. Hücre dışı savunmayı yapan ikincil antioksidanlar ise; direk reaksiyona girerek onları daha az zararlı ve daha kararlı türevlerine dönüştürürler (97,104).

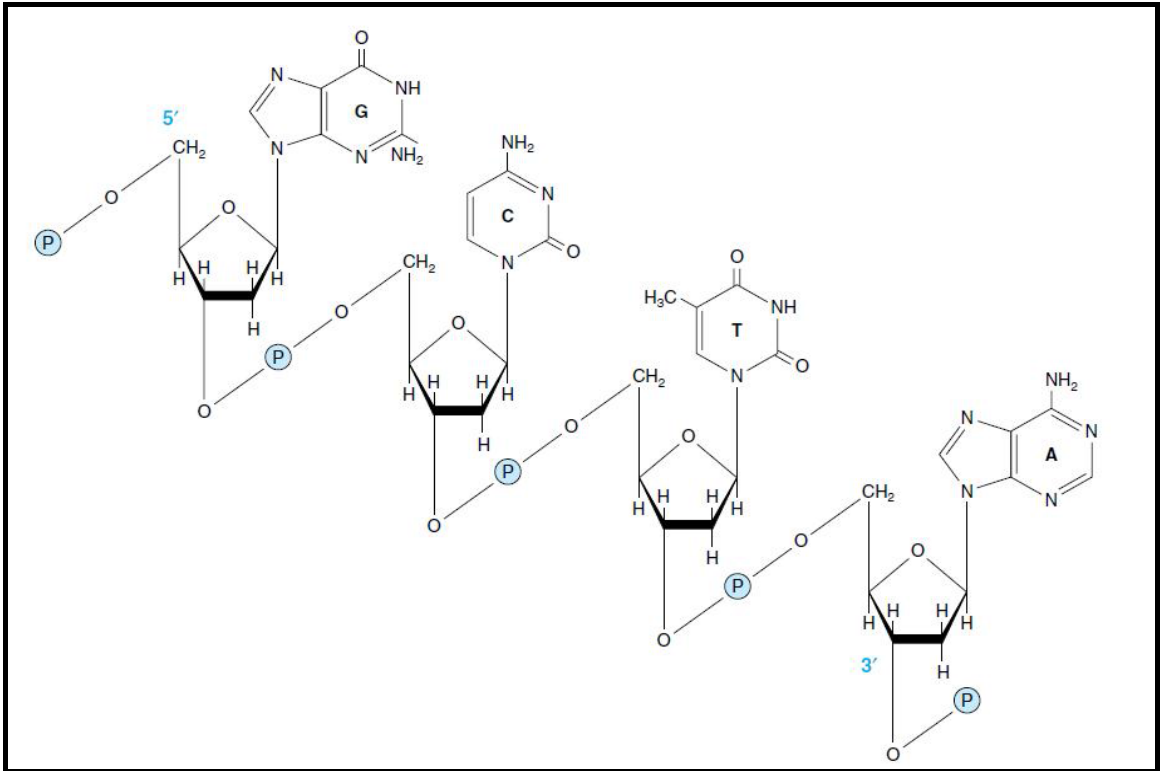
2.2.3. DNA'nın Yapısı

DNA, çekirdeğin içinde ve bazen de hücrenin diğer bölümlerinde bulunmakta olup, yüksek vertebralılarda kalıtsal materyalin temelini oluşturur ve kalıtımda aktif olarak rol alır. DNA, oldukça uzun bir molekül olup dört farklı deoksinükleotidin her organizma için karakteristik olan belli bir sırada birbirine bağlanarak dizilmesi ile meydana gelmiştir. DNA genellikle çift sarmal yapıya sahiptir (105-107).

Prokaryotik hücreler, dairesel şekilde DNA'dan meydana gelmiş bir kromozoma sahiptirler. Prokaryotik hücrelerin, nükleik asitleri etrafında bir membran bulunmaz. Bu hücreler bariz bir nukleusa sahip değildir (105-107).

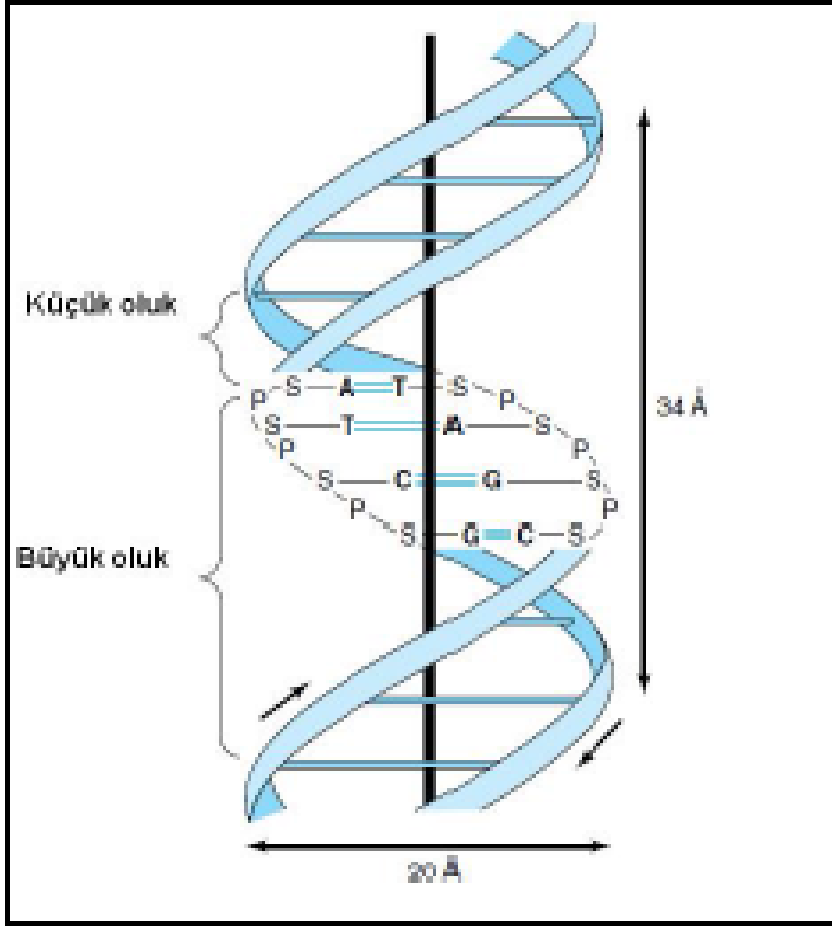
Ökaryotik hücreler, prokaryotik hücelere nazaran daha büyük ve pek çok DNA molekülüne sahiptir. Ökaryotik hücelerin DNA'ları proteinlerle birleşerek kromatin iplikçiklerini oluşturmuş ve iki katlı nükleus membranı tarafından sarılmıştır. Ökaryotik hüceler iki katlı membran ile sarılmış bariz bir nükleusa sahiptir (105-107).

Bir DNA molekülünün bir iplikçik bölümü, pürin ve primidin bazları olan [guanin (G), sitozin (C), timin (T), ve adenin (A)] N-glikozidik bağla nükleobazlara bağlanmış 2-deoksiribozil birimlerinden kurulu fosfodiester iskeletten oluşmuştur (Şekil 1) (106).



Şekil 1. DNA İpliği (106)

Yatay ok ile gösterilen çift sarmalın genişliği ve dikey ok ile gösterilen bir DNA iplikçığı yakından incelendiği zaman, on baz çifti (bp) nin yaklaşık olarak 4 Å olduğu görülür. Çifte sarmalın merkezi eksen ile gösterilir (Şekil 2). DNA'nın omurgasını oluşturan ve hidrofilik özelliğe sahip olan şeker ve negatif yüklü fosfat üniteleri çift sarmalın dışa bakan yüzünde ve kendilerini saran su molekülüne dönüktür. Hidrofobik olan pürin ve primidin bazları ise çift sarmalın içe bakan yüzünde ve ana eksene dikey olarak yer alırlar (106).



Şekil 2. DNA'nın Watson ve Crick'in Çift Heliks Yapısının Diagramatik Gösterimi (106)

2.2.4. Oksidatif Stres ile Oluşan DNA Hasarı

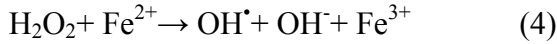
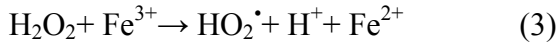
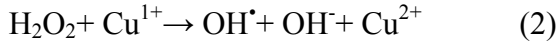
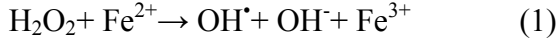
Genetik materyalde eksojen ya da endojen sebeplerle meydana gelen tüm değişiklikler "DNA hasarı" olarak adlandırılır. DNA'da hasara neden olan endojen etkenler; yanlış eşleşmeler, insersiyon ve delesyonlar, deaminasyon ve metilasyon gibi kimyasal değişiklikler, depurinasyon/depirimidinasyon gibi baz kayıpları, replikasyon hataları ve oksidatif hasarlardır. Eksojen etkenler ise kimyasal ajanlar (aflotoksin, benzopren, kemoterapi ilaçları, alkilleyici ajanlar, vinil klorid, mustard gazları gibi) ve fiziksel ajanlardır (ultraviyole radyasyon, iyonize radyasyon) (108).

DNA'da oluşan başlıca hasarlar; kromatin yapısının bozulması, DNA bazlarının oksidasyonu, yanlış eşleşmesi ve tubulin polimerizasyonunun baskılanması, bazların kimyasal olarak değişmesi, kromatin yapısındaki anomaliler, DNA zincirinin kırılması, DNA-DNA ve DNA-protein çaprazlaşmaları, DNA'da mutasyonlar gibi bir takım yapısal bozulmalardır (109,110).

DNA’da oksidatif hasarın oluşumu iki hipotez ile açıklanmıştır (111).

“Fenton Kimyası” hipotezinde OH[•] radikalleri DNA’ya saldırarak hasar oluşturur. O₂ gibi H₂O₂’de doğrudan DNA’da hasar yapmaz. OH[•] radikalinin DNA üzerine etkili olabilmesi için DNA’da veya çok yakınında oluşması gerekmektedir. Reaktivitesi çok yüksek olan OH[•] radikalinin hücre içinde diffüze olarak nukleusa geçme olasılıkları azdır.

Olası mekanizma membranı kolayca geçebilen H₂O₂’in nukleusta demir/bakır (Fe-Cu) iyonları ile reaksiyonlaşarak (Haber-Weiss ve Fenton reaksiyonları) OH[•] radikalini oluşturmasıdır.



1 ve 2 numaralı reaksiyonlar Fe-Cu katalizli Haber-Weiss reaksiyonları;

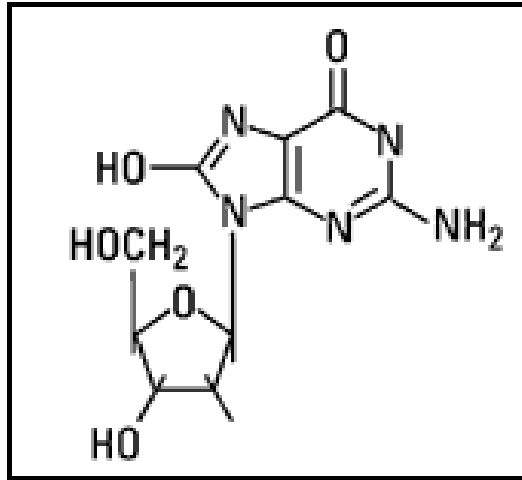
3 ve 4 numaralı reaksiyonlar ise Fenton reaksiyonları olarak adlandırılmaktadır.

DNA çok sayıda negatif yüklü fosfat grupları içerdiğinden, çeşitli katyonları bağlama yeteneğine sahip büyük bir anyondur. Fe^{2+/3+} ve Cu^{1+/2+} iyonları negatif yüklü DNA’ya sürekli bağlı bulunabildikleri gibi oksidatif stres altında hücre içinde bulunan demirli ve bakırlı proteinlerden serbestleşerek de DNA’ya bağlanabilmektedirler.

Doku kültür ortamının Fe³⁺ ve Cu²⁺ iyon konsantrasyonunun arttırılması ile oksidatif DNA baz hasarının arttığı ve H₂O₂’e maruz bırakılan hücrelerde bakır ve/veya demir şelatörlerinin (deferoksamin) kullanımının DNA’daki oksidatif hasarı önlediği gösterilmiştir (112).

DNA’da oksidatif hasar ile ilk oluşan lezyon dal kırıklarıdır. Dal kırıkları DNA onarımı sırasında nukleaz aktivitesi ile de oluşabileceğinden her zaman oksidatif DNA hasarını göstermemektedir (113).

DNA üzerinde en sık oluşan ve mutajenik özellik gösteren hasar, 8-OHdG’dir. 8-OHdG, DNA onarım enzimleri tarafından kesilerek uzaklaştırılır, periferik dolaşıma geçer ve idrarla atılır. Lökosit DNA’sında bulunan 8-OHdG, serum ve idrarda bulunan 8-OHdG oksidatif stres markeri olarak değerlendirilmektedir (Şekil 3).



Şekil 3. 8-hidroksi-2-deoksiguanozin (114)

2.2.5. 8-OHdG ve Oluşum Mekanizması

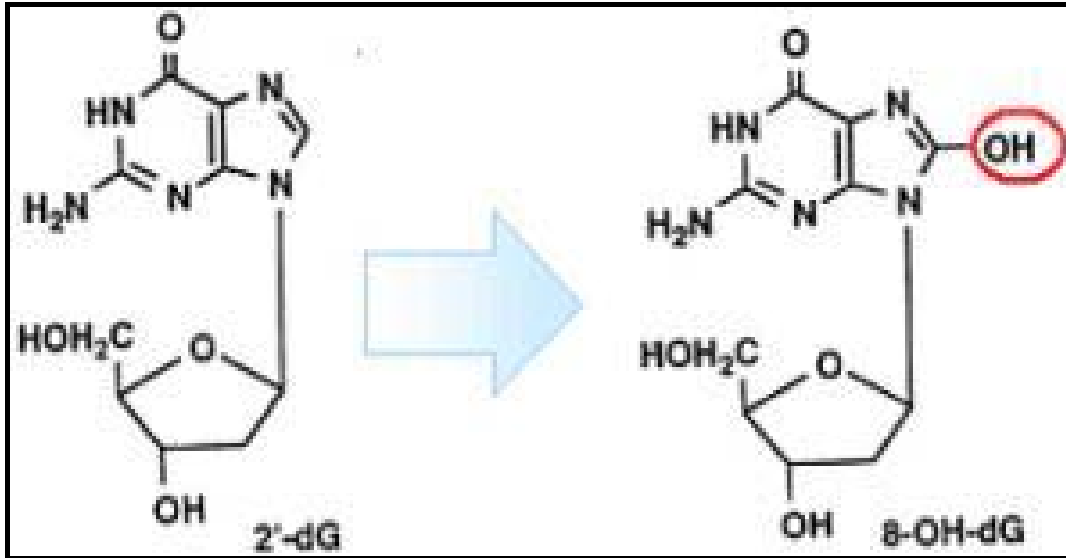
Oksidatif DNA hasarının bir belirteci olarak 8-OHdG ilk kez 1984'te tespit edilmiştir (115).

8-OHdG; baz eksizyon tamiri, nükleotid eksizyon tamiri gibi major oksidatif DNA hasarı tamir ürünlerini temsil eder. Genel olarak oksidatif hasarlı DNA'nın tamir edilebildiği ve tamir ürünlerinin kan dolaşımına salındığı ve oradan da daha ileri düzeyde metabolize edilmeden idrara geçtiği kabul edilir (116).

8-OHdG modifiye bir bazdır. Guanin, DNA bileşenleri içerisinde en düşük iyonizasyon potansiyeline sahip olan ve oksidasyona en yatkın olan bazdır. Oksidatif yıkım sonucu deoksiguanozin oluşur, deoksiguanozin dört doğal nükleotid içinde en kolay okside olandır. Belirlenen bölgelerde lezyonlar içeren oligonükleotidlerin biyokimyasal, biyofiziksel ve biyolojik incelenmesi, DNA lezyonlarının etkileri için bir moleküler temel oluşturmaktadır (117,118) (Şekil 4).

Modifiye bir baz olan 8-OHdG, ROT' un DNA'da yaptığı oksidatif baz hasar ürününden biri olup guaninin 8. karbon atomuna OH' radikali atakları sonucu oluşan, oksidatif DNA hasarının duyarlı bir göstergesidir. ROT'un DNA'da yaptığı bu baz hasar ürünlerinden en sık karşılaşılan ve mutajenitesi en iyi bilinen 8-OHdG'dir. Bu ürün normal oksidatif metabolizma sırasında üretilen endojen ROT veya ekzojen kaynaklı ROT tarafından DNA da şekillenen bir mutajendir. OH' radikali, Guanin' in 4,5 ve 8. pozisyonundaki karbon atomları ile reaksiyona girer ve DNA ürün

radikallerini oluşturur. OH• radikalının C-8'e katılması ile oluşan katılma ürünü radikali (C8-OH) bir elektron ve proton kaybederek 8- hidroksiguanine okside olur (119,120).



Şekil 4. Oksijen Radikalleri ile 8-OHdG Oluşumu (114)

2.2.6. 8-OHdG Üretiminin Artışı ve Klinik Önemi

ROT üretiminin artmasına sebep olan tüm etkenler, 8-OHdG oluşumuna yani oksidatif DNA hasarına katkıda bulunur. Oksijen radikali üreten ajanlar; sigara dumanı, asbestozis, x ışınları, okside olmuş doymamış yağ asitleri, gama ışını, paraquat, kainik asit, dietilbutilesterol, benzen, fecapenene, furocoumarin hidroperoksit, ultraviyole ve Ni bileşikleri gibi maddeler tarafından, deoksiguanosin'den 8-OHdG oluşumu invitro olarak gösterilmiştir. Ayrıca kanserojen maddelerin verilmesinden sonra hayvan dokularında 8-OHdG düzeyinin arttığına dair birçok araştırma da mevcuttur (121). Oksidatif stres sonucu oluşan maddeler DNA'dan uzaklaştırılarak kan dolaşımına ve oradan da idrara geçerler (122).

Çok sayıda ki oksidatif DNA hasar ürünleri arasında ölçümünün göreceli olarak daha kolay olması ve mutajenik özelliğinden dolayı en çok çalışılan bileşik 8-OHdG'dir. 8-OHdG ve 8-OHG'nin idrarla atılımını artıran birçok faktör vardır. Başta sigara dumanı olmak üzere, dizel egzosu, poliaromatik hidrokarbon ve benzen gibi mesleki kaynaklı hava kirliliğine yüksek maruziyet, fazla yoğunlukta egzersiz (maraton

koşmak), denizden oldukça yüksek seviyelerde yaşamak, radyasyon veya kemoterapi şeklinde uygulanan kanser tedavileri bunlardandır (98).

Genetik bilgi taşıyıcısı olarak DNA'nın kimyasal bütünlüğünü korumak, yaşam için çok önemlidir. DNA sürekli olarak, biyopolimerler ile reaksiyona giren endojen ve eksojen etkenlere maruz kalmaktadır. DNA hasarı, yaşlanma ve kanser gibi pek çok farklı hastalıkların ortaya çıkmasında etkili olmaktadır (117). Kolon kanseri, diyabet, hipertansiyon, Alzheimer hastalarında 8-OHdG düzeylerinde artış olduğu saptanmıştır (123,124).

2.2.7. Oksidatif Stresin Lipitler Üzerindeki Etkisi ve MDA

Serbest radikallerin biyolojik dokulardaki doymamış yağ asitlerine etkileri sonucu LPO olur. LPO lipitlere olduğu kadar zar proteinlerine de zarar verir (125). LPO; ROT tarafından çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA) peroksitler, alkoller, MDA, etan ve pentan gibi ürünlere yıkılma tepkimelerine denilmektedir. Yağ asitlerinin peroksidasyonu sonrasında açığa çıkan ürünler zar geçirgenliğini ve akışkanlığını ciddi şekilde etkileyip hücre ve organel içeriklerinin ayrılmasına neden olan kopma ve kırılmalara yol açar. LPO ile meydana gelen zar hasarı geri dönüşümsüzdür (126,127).

Hücre membranlarının bütünlüğü ve akışkanlığı hücre fonksiyonları için çok önemlidir. Ökaryotlarda bu akışkanlık membran lipidleri içine sokulan PUFA sayesinde olmaktadır. PUFA'ların yan zincirindeki bir metilen karbonundan bir hidrojen atomu çekmeye yetecek reaktivitesi olan herhangi bir kimyasal, LPO başlaması için yeterlidir (128).

Bütün PUFA'ların temel bir yapısı vardır. Komşu çifte bağlar, karbon-alilik hidrojen bağlarını zayıflatır. İki çifte bağ arasındaki karbon atomlarına bağlı alilik hidrojenler, serbest radikaller tarafından çıkarılmaya karşı kısmen aktif halde bulunurlar. Bu şekilde oluşan lipid radikalleri, reaksiyon zincirinin başında moleküler oksijen ile reaksiyona girerler ve böylece PUFA'ların yapısı bozulmuş olur. Oluşan bu reaksiyon dizisi, LPO' dur (129).

LPO üç basamakta oluşur.

1) Başlama Evresi: Serbest radikal etkisiyle yağ asidi zincirinden bir hidrojen atomunun uzaklaştırılması sonucu zincir, radikal özelliği kazanır.

2) Türeme Evresi: Bu radikal, aerobik hücrelerde moleküler düzenlenmeye uğrar ve moleküller oksijen ile reaksiyona girerek peroksil radikalini oluşturur.

3) Sonlanma Evresi: Radikal olmayan ürünün oluşma basamağıdır. Çifte bağların yeniden düzenlenmesinden sonra moleküler oksijen eklenerek lipid hidroperoksit ya da endoperoksit oluşur.

Orjinal yağ asidinde en az üç çift bağ varsa son ürün olarak MDA oluşur. Böylece tek bir başlatıcı etkisiyle yüzlerce yağ asidi zincirinin lipid hidroperoksitlere dönüşümü söz konusudur (130).

LPO' nun en önemli ürünü MDA'dır. Üç ya da daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonunda MDA meydana gelir. Oluşan MDA, hücre membranlarından iyon alışverişine neden olarak membrandaki bileşiklerin çapraz bağlanmasına yol açıp, iyon geçirgenliğinin ve enzim aktivitesinin değişimi gibi olumsuz sonuçlara neden olur. MDA bu özelliği nedeniyle, DNA' nın nitrojen bazları ile reaksiyona girebilir ve bundan dolayı mutajenik, hücre kültürleri için genotoksik ve karsinojeniktir (131-133).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Şubat 2014 - Ekim 2014 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Şahinbey Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran 35 adet missed abortus tanısı almış hasta (hasta grubu) ve 35 adet herhangi bir şikayeti olmayan 14 hafta altı (ilk trimester) sağlıklı gebe (kontrol grubu) dahil edildi. Çalışmaya katılanlar bilgilendirilip onam formları alındı. Çalışma için Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 17.12.2013 tarihli 448 karar no'lu onayı alındı.

Gebelik haftası, düzenli adet görenlerde son adet tarihine göre ve transvajinal USG ile CRL veya gestasyonel kese ölçümleri yapılarak tespit edildi. SAT'ından emin olmayanlar ve SAT ile USG ölçümüne göre hesaplanan gestasyonel büyüklük arasında 1 haftadan fazla fark olanlarda CRL ölçümü esas alınarak gestasyonel hafta hesaplandı. Kontrol grubunun tamamında fetal kalp atışları izlendi ve anormal bir USG bulgusuna rastlanmadı. Missed abortus grubunun tamamında fetal kalp atışları izlenmedi.

Her iki grup başvurularında ayrıntılı öykü alındı, sistemik ve obstetrik muayeneleri yapıldı. Tüm sistemik ve obstetrik muayeneler gözlemci farkını ortadan kaldırmak için aynı kişi tarafından yapıldı. Olguların hepsinin demografik verileri (yaş, gravida, parite, abortus ve kürtaj), boy ve ağırlık ölçümüne dayalı VKİ, şikayetleri, SAT' ları, varsa önceki gebelik öyküsü kayıt altına alındı. Her hastadan ayrı ayrı laboratuvar tetkikleri olarak tam kan sayımı parametreleri (hemogloblin, beyaz küre, platelet), açlık kan glukozu, TSH, hCG, progesteron ve homosistein seviyeleri değerlendirildi. Yine her hastanın USG ile CRL ve fetal kalp atımlarına bakıldı.

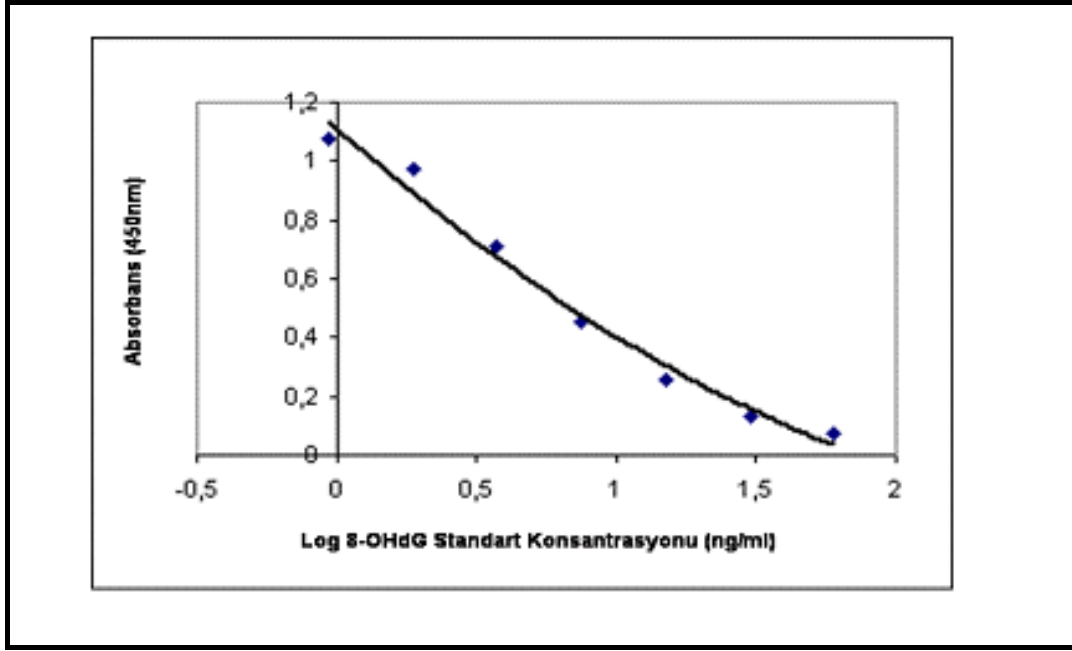
3.1. 8-OHdG Ölçümü

Bir oksidatif hasar belirteci olan 8-OHdG' nin serumdaki miktarını ölçmek için çalışmamızda Notrhwest kit (Northwest, NWLSS 8-OHdG ELISA High Sensitivity kit ®, Vancouver, Kanada) kullanılmıştır. Rekabetçi bir ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) kiti olan Northwest, NWLSS 8-OHdG ELISA High Sensitivity kiti, DNA molekülündeki oksidatif hasarın doku, serum ve plazmada ölçümü için uygundur. ELISA çalışması Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, ELISA laboratuvarında yapılmıştır.

Çalışmaya başlamadan önce -80°C'de saklanan serum örnekleri oda ısısına gelene kadar bekletildi. Çözünen her bir serum, büyük moleküler ağırlıktaki maddelerin uzaklaştırılması amacıyla milipor mikro konsantrifüj filtrelerinden (cutoff 10,000) geçirildi. Her bir serum 2 mL'lik filtrelere konularak 14000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi.

1. Serum örneği ya da standarttan 50 µL her bir kuyucuğa eklendi.
2. 50µL PBS boş kuyucuklara eklendi.
3. 50µL seyreltilmiş primer antikor boş kuyucuklar haricindeki her bir kuyucuğa test etmek için eklendi.
4. İki yana hafifçe sallanarak uygun şekilde karışması sağlandı.
5. Plaka yapışkan bir şeritle kapatıldı ve sonra 4 °C' de bir gece inkübasyona bırakıldı.
6. Plakalar Elx 50 yıkama ünitesinde 250µL Wash Buffer ile 3 kez yıkandı.
7. 100µL seyreltilmiş sekonder antikor her bir kuyucuğa eklendi.
8. İki yana hafifçe sallanarak uygun şekilde karışması sağlandı.
9. Plakalar sızdırmaz yapışkan bir şeritle kapatılıp oda sıcaklığında 1 saat inkübasyona bırakıldı.
10. Plakalar Elx 50 yıkama ünitesi ile 3 kez yıkandı.
11. 100µL çalışma TMB maddesi her bir kuyucuğa eklendi.
12. İki yana hafifçe sallanarak uygun şekilde karışması sağlandı.
13. Oda sıcaklığında karanlıkta 15 dakika inkübasyona bırakıldı.
14. 100µL bitirme solüsyonu eklendi.

15. Ölçüm 450nm absorbansta Elx 800 cihazında (® Bio Tek Instruments) yapıldı.
16. Standart eğri ELISA kiti içinde mevcut olan standardize edilmiş örneklerden elde edilmiştir (Şekil 5).



Şekil 5. Standart Kalibrasyon Eğrisi

3.2. MDA Ölçümü

LPO' nun son ürünü olan MDA'nın tiobarbütirik asit (TBA) ile verdiği reaksiyon sonucu oluşan rengin 532 nm dalga boyunda maksimum absorbans vermesi esasına dayanır.

Ayırıklar

1. Fosfat tamponu ile tamponlanmış serum fizyolojik: 8.1 g NaCl, 2,302 g Na₂HPO₄ ve 0,194 g NaH₂PO₄ tartılıp bir miktar distile suda eritilir ve son hacim bir litreye tamamlanır, pH 7,4 ayarlanır.
2. BHT çözeltisi (%0,88): 88 mg BHT tartılıp, 10 ml mutlak alkol içinde eritilir.
3. TCA çözeltisi (% 30): 30 g TCA tartılıp bir miktar distile suda eritilir ve son hacim 100 ml'ye tamamlanır.

4. EDTA çözeltisi (0,1 M): 37,224 g EDTA-Na₂H₂O tartılıp distile su ile 1 litreye tamamlanır.
5. % 1'lik TBA çözeltisi: 1 gr TBA tartılıp, 100 ml 0,05 N NaOH içinde eritildi
6. NaOH çözeltisi(0.05 N): 2 g NaOH tartılıp bir miktar distile suda eritilir ve son hacim 1 litreye tamamlanır.

Deneyin Yapılışı: 0.2 ml numune üzerine 0.8 ml fosfat tamponu, 0,025 ml BHT ve 0.5 ml TCA eklendi. Tüpler vortekste karıştırıldıktan sonra 2 saat buzda bekletildi. Daha sonra 2000 devir/dk da 15 dk santrifüj edildi. Süpernatandan 1 ml alınarak başka bir tüpe aktarıldı. Üzerine 0,075 ml EDTA ve 0.25 ml TBA eklendi. Tüpler karıştırılıp kaynar su banyosunda 15 dk bekletildi. Oda ısısına soğutulduktan sonra spektrofotometrede 632 nm de absorbanları okundu.

MDA-TBA kompleksinin 532 nm deki ekstinsiyon katsayısından ($1,6 \times 10^5 \text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$) yararlanarak nanomol/ml cinsinden MDA değerleri bulunur. Sonuçlar aşağıdaki şekilde hesaplanır.

$$A=axbxc$$

$$A=\text{Absorbans}$$

$$a=\text{Ekstinsiyon katsayısı}$$

$$b=\text{Konsantrasyon}$$

Bir antioksidan olan BHT, ölçüm esnasında hatalı yüksek TBA reaktivitesiyle sonuçlanabilecek MDA oluşumunu önlemek için kullanılır.

Hesaplama: Elde edilen absorbans değerleri ekstinsiyon katsayısı ($1,56 \times 10^5 / \text{cm M}$) ile çarpıldı. Değerler nmol/mg protein cinsinden ifade edildi.

3.3.İstatistiksel Yöntem

Power Analizi: Geçmişe dönük veriler temel alınarak missed abortus tanısı konulan hasta grubu ve herhangi bir medikal problem olmayıp ilk trimester gebelik nedeniyle takip edilen sağlıklı gebeden oluşan kontrol grubu arasında 8-OHdG değerleri bakımından 0.5 birimlik farkın istatistiksel olarak anlamlı çıkması beklentisi için gerekli

minimum örnek genişliği $\alpha=0.05$, testin gücü $(1-\beta)$ 0.80 iken her grupta 12 olarak hesaplanmıştır.

Normal dağılan sayısal değişkenlerin iki grupta karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılmayan değişkenlerin karşılaştırılmasında için Mann Whitney u testi kullanılmıştır. Sözel değişkenler arasındaki ilişkiler ki kare test ile sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler korelasyon katsayısı ile test edilmiştir. Analizlerde SPSS 22.0 paket programı kullanılmış ve p değeri 0.05'in altında ise anlamlı kabul edilmiştir

4.BULGULAR

Çalışmaya toplam 70 kişi dahil edildi. Bunlar missed abortus tanısı konulan 35 hastadan oluşan bir grup (hasta grubu) ve herhangi bir medikal problemi olmayan 14 hafta altı (ilk trimester) gebelik nedeni ile takip edilen 35 sağlıklı gebeden oluşan kontrol grubu idi. Her iki grupta seçilirken sistemik hastalığı olanlar dahil edilmedi, çalışma dışında tutuldu.

4.1. Yaş

Çalışma kapsamındaki hasta grubunun yaş ortalaması $30,37 \pm 6,96$ olup minimum ve maksimum değerleri sırası ile 18 ve 44 idi. Kontrol grubunun yaş ortalaması $30,46 \pm 6,93$ olup minimum ve maksimum değerleri sırası ile 18 ve 49 idi. Gruplar arasında yaş yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenemedi ($p=0,959$) (Tablo 1).

4.2. Gebelik Haftası, CRL Ölçümü

Gebelik haftasına hasta grubu ve kontrol gruplarında bakıldığında ortalama $9,09 \pm 1,79$ hafta ile $8,5 \pm 1,84$ hafta idi. İstatistiksel değerlendirmede iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,169$) (Tablo 1) (Şekil 6).

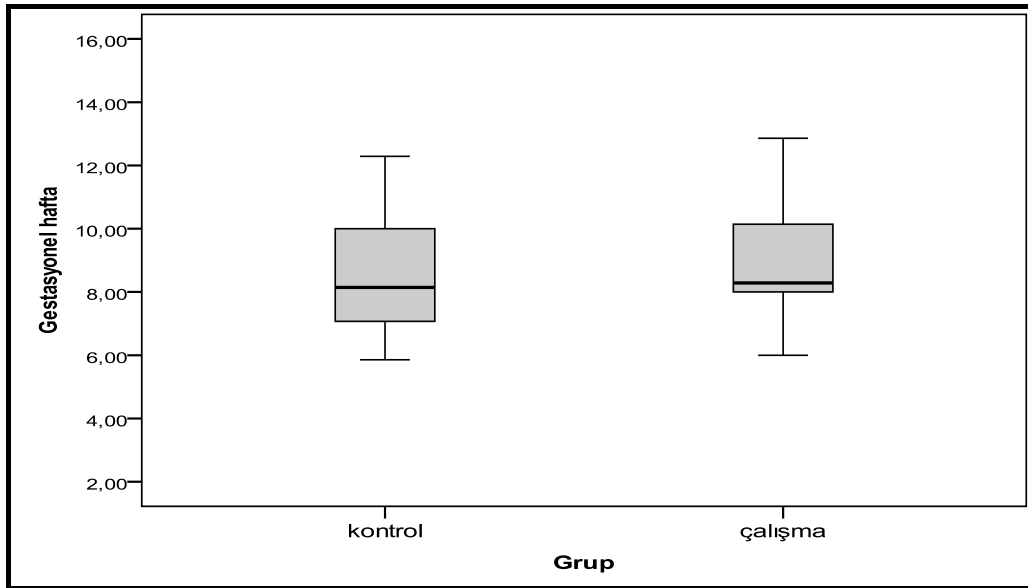
USG ile CRL ölçümlerine bakıldığında belirlenen gebelik haftasına göre hasta grubu ortalama $7,7 \pm 1,41$ hafta, kontrol grubu ise $8,2 \pm 1,84$ hafta idi. Bu parametrede de iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,135$) (Tablo 1).

4.3. Vücut Kitle İndeksi (VKİ)

Çalışma kapsamındaki hasta grubunun VKİ $24,15 \pm 2,78$ kg/m^2 iken kontrol grubunun $24,35 \pm 2,55$ kg/m^2 olarak bulundu. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,755$) (Tablo 1).

Tablo 1. Yaş, Gebelik Haftası, CRL, VKİ ölçümlerinin ortalama değerleri ve standart sapmaları

Değişken	Kontrol Grubu (n=35)	Hasta Grubu (n=35)	p
Yaş	$30,46 \pm 6,93$	$30,37 \pm 6,96$	0,959
Gebelik Haftası (hafta)	$8,5 \pm 1,84$	$9,09 \pm 1,79$	0,169
CRL'ye göre gebelik haftası (hafta)	$8,2 \pm 1,84$	$7,7 \pm 1,41$	0,135
VKİ (kg/m^2)	$24,35 \pm 2,55$	$24,15 \pm 2,78$	0,755



Şekil 6. Gestasyonel Haftanın Hasta ve Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması

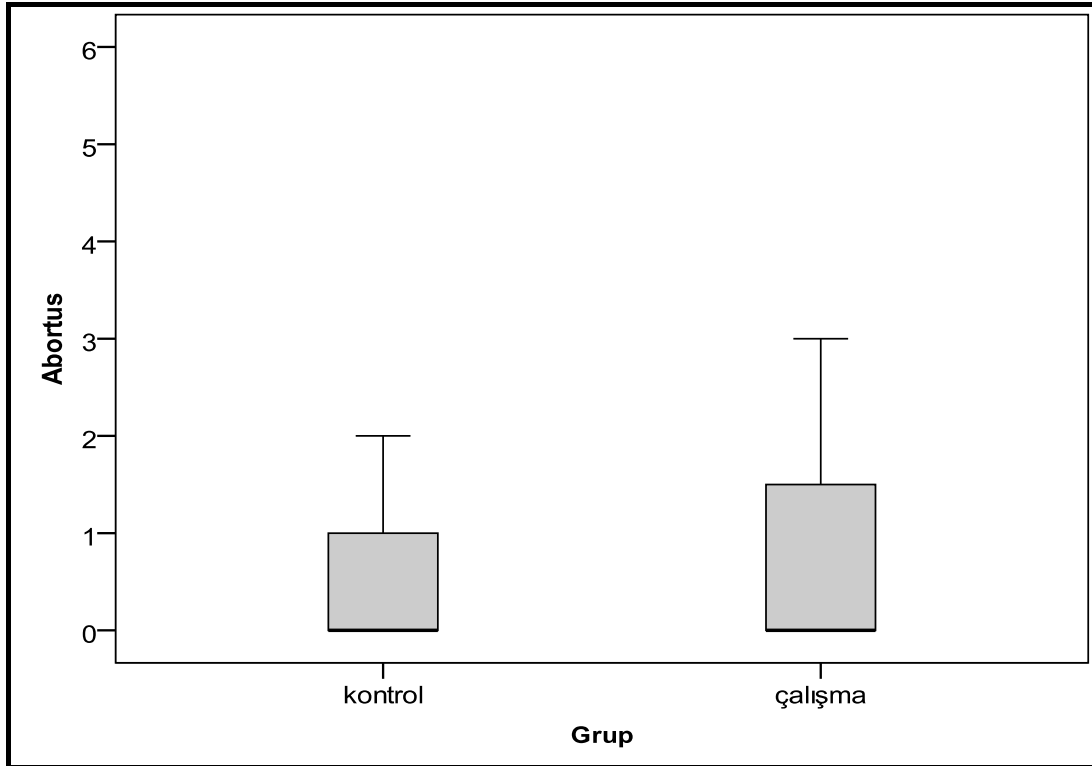
4.4. Obstetrik Parametreler

Çalışma kapsamında bulunan gruplar arasındaki obstetrik parametreler farklılık mevcudiyeti açısından Mann Whitney U testi ile değerlendirildi.

Gruplar arasında gravida sayıları, parite sayıları, yaşayan ve abortus sayıları karşılaştırıldığında kontrol grubu ve hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 2) (Şekil 7).

Tablo 2. Obstetrik Parametrelerin Ortalama Değerleri ve Standart Sapmaları

Değişken	Kontrol Grubu medyan (min-maks)	Hasta Grubu medyan (min-maks)	P
Gravida	3 (1-8)	4 (1-11)	0,990
Parite	2 (0-7)	1 (0-4)	0,325
Abortus	0 (0-5)	0 (0-10)	0,204
Yaşayan	1 (0-7)	1 (0-4)	0,688



Şekil 7. Abortus Sayısının Hasta ve Kontrol Gruplarında Karşılaştırılması

4.5. Gebelik Oluşum Şeklinin Farkları

Çalışma kapsamına giren gebelerin gebelik oluşumları [spontan veya yardımcı üreme tekniği (YÜT)] karşılaştırıldığında kontrol grubu ve hasta grubu arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=1,00$) (Tablo 3).

Tablo 3. Gebelik Oluşum Şeklinin Ortalaması ve Standart Sapması

Gebelik Oluşma Şekli	Grup		Toplam	p
	Kontrol	Çalışma		
Spontan n (%)	34 (%97.1)	34 (%97.1)	68 (%97.1)	1,00
YÜT n (%)	1 (%2.9)	1 (%2.9)	2 (%2.9)	1,00
Toplam n (%)	35 (%100)	35 (%100)	70 (%100)	1,00

4.6. Laboratuvar Değerleri

Hasta ve kontrol gruplarının hemoglobin, trombosit, beyaz küre hücreleri, açlık kan şekeri düzeyleri ayrı ayrı değerlendirildi (Tablo 4).

Hemoglobin düzeyleri hasta ve kontrol gruplarına bakıldığında sırasıyla $12,86 \pm 1,36$ g/dl ve $12,52 \pm 1,36$ g/dl idi ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,293$).

Trombosit düzeyleri hasta ve kontrol gruplarına bakıldığında sırasıyla $247,371 \pm 68719,41 \times 10^6$ /ml ve $264,028 \pm 82228,69 \times 10^6$ /ml idi ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,361$).

Beyaz küre hücrelerine hasta ve kontrol gruplarına bakıldığında sırasıyla $8,890 \pm 2848,58 \times 10^3$ /ml ve $8,188 \pm 2592,72 \times 10^3$ /ml idi ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,285$).

Açlık kan şekeri düzeyleri hasta ve kontrol gruplarına bakıldığında sırasıyla $91,69 \pm 19,12$ mg/dl ve $83,80 \pm 11,35$ mg/dl idi ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Açlık kan şekeri düzeyleri hasta grubunda yüksek bulunmuşken kontrol grubunda düşük bulundu ($p=0,04$).

Tablo 4. Hemoglobin, Beyaz Küre Hücreleri (Lökosit), Trombosit ve Açlık Kan Şekeri Ölçümlerinin Ortalama Değerleri ve Standart Sapmaları

Değişken	Kontrol Grubu (n=35)	Hasta Grubu (n=35)	p
Hemoglobin (g/dl)	$12,52 \pm 1,36$	$12,86 \pm 1,36$	0,293
Lökosit ($\times 10^3$ /ml)	$8,188 \pm 2592,72$	$8,890 \pm 2848,58$	0,285
Trombosit ($\times 10^6$ /ml)	$264,028 \pm 82228,69$	$247,371 \pm 68719,41$	0,361
Açlık kan şekeri (mg/dl)	$83,80 \pm 11,35$	$91,69 \pm 19,12$	0,04

4.7. hCG, TSH Değerleri

hCG seviyelerine bakıldığında hasta grubunda $19773,71 \pm 19447,07$ mIU/ml ve kontrol grubunda $55876,11 \pm 39794,62$ mIU/ml idi. İstatistiksel değerlendirmede iki grup arasında anlamlı fark saptandı, hCG seviyeleri kontrol grubunda yüksek bulunmuşken hasta grubunda düşük bulundu ($p=0,001$) (Tablo 5).

TSH seviyeleri ise sırası ile hasta grubunda $2,56 \pm 4,01$ uIU/ml iken kontrol grubunda $1,34 \pm 1,17$ uIU/ml idi ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,089$) (Tablo 5).

Tablo 5. hCG ve TSH Ölçümlerinin Ortalama Değerleri ve Standart Sapmaları

Değişken	Kontrol Grubu (n=35)	Hasta Gubu (n=35)	p
hCG (mIU/ml)	$55876,11 \pm 39794,62$	$19773,71 \pm 19447,07$	0,001
TSH (uIU/ml)	$1,34 \pm 1,17$	$2,56 \pm 4,01$	0,089

4.8. Progesteron, homosistein değerleri

Çalışma kapsamındaki hasta grubunun progesteron seviyeleri $15,69 \pm 11,55$ ng/ml iken kontrol grubunda $26,22 \pm 13,25$ ng/ml olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Progesteron seviyeleri kontrol grubunda yüksek bulunmuşken hasta grubunda düşük bulundu ($p=0,001$) (Tablo 6).

Homosistein düzeyleri hasta ve kontrol gruplarına bakıldığında sırasıyla ortalama $9,85 \pm 7,49$ umol/L ve $8,89 \pm 6,56$ umol/L idi. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,571$) (Tablo 6).

Tablo 6. Progesteron ve Homosistein Ölçümlerinin Ortalama Değerleri ve Standart Sapmaları

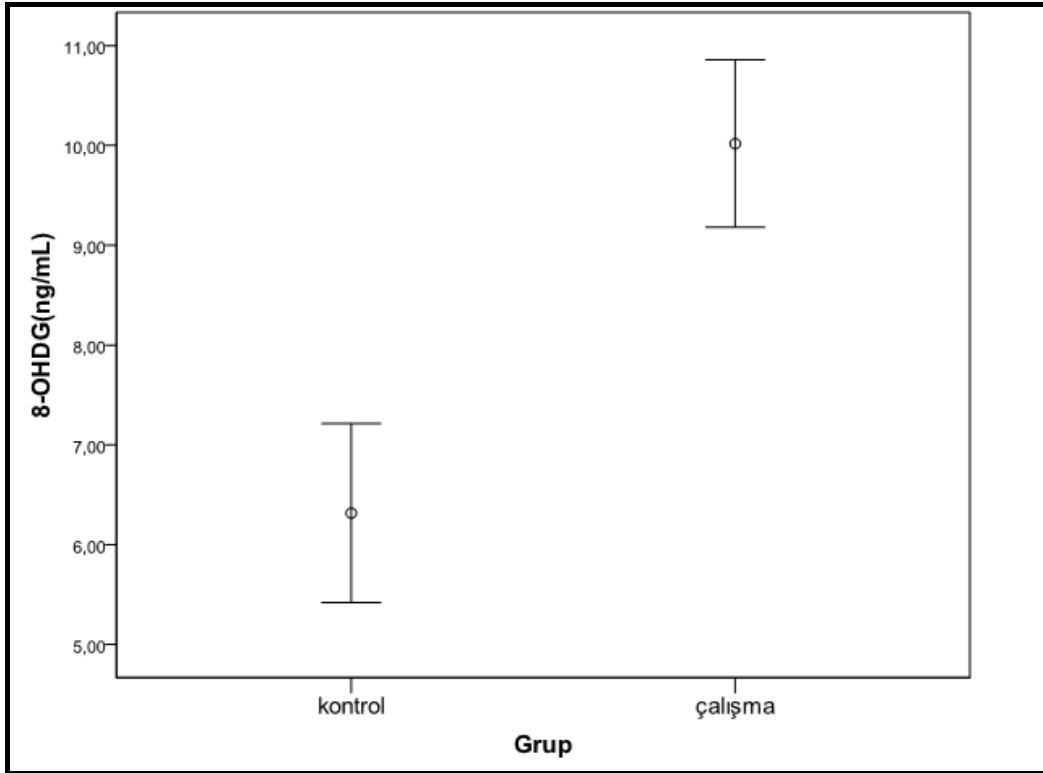
Değişken	Kontrol Grubu (n=35)	Hasta Gubu (n=35)	P
Progesteron (ng/ml)	26,22 ± 13,25	15,69 ± 11,55	0,001
Homosistein (umol/L)	8,89 ± 6,56	9,85 ± 7,49	0,571

4.9. Serum 8-OHdG Değerleri

Hasta ve kontrol gruplarında 8-OHdG değerleri karşılaştırıldı. Hasta grubunda 8-OHdG seviyesinin ortalaması 10,01± 2,44 ng/ml saptanırken kontrol grubunda 6,31± 2,61 ng/ml saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,001) (Tablo 7) (Şekil 8).

Tablo 7. 8-OHdG ölçümlerinin ortalama değerleri ve standart sapmaları

Değişken	Kontrol Grubu (n=35)	Hasta Gubu (n=35)	P
8-OH-dG (ng/ml)	6,31 ± 2,61	10,01 ± 2,44	0,001



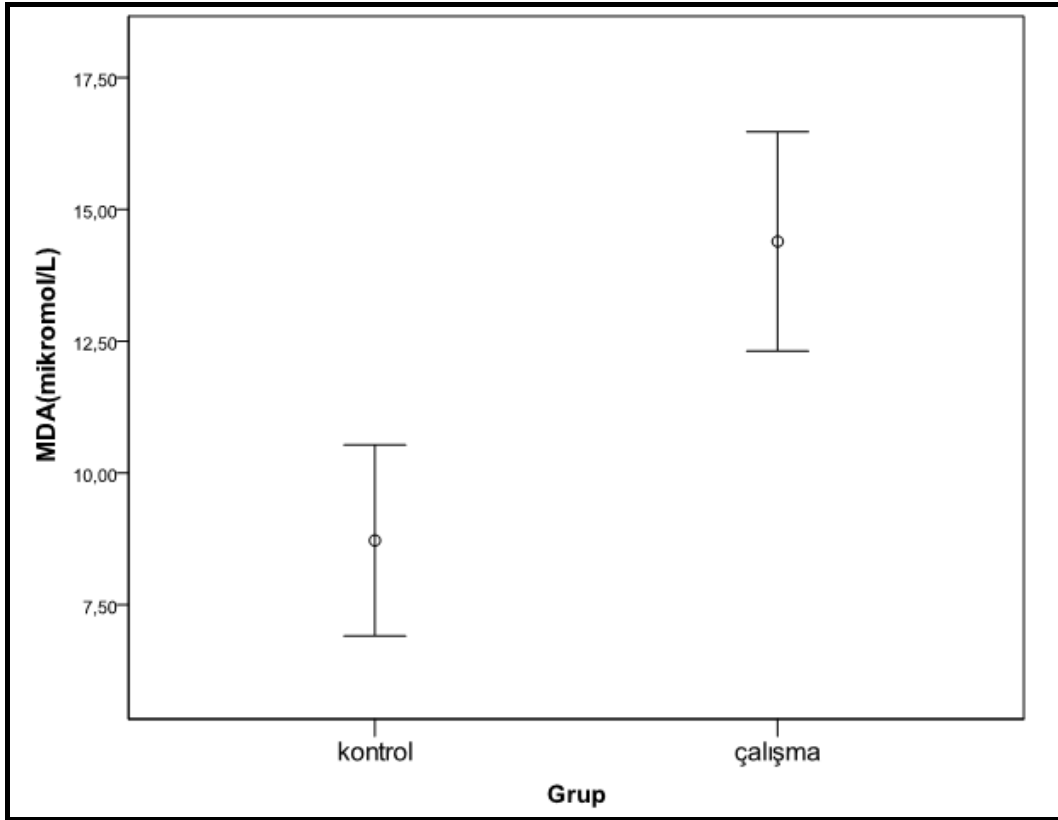
Şekil 8. Hasta ve Kontrol Gruplarında 8-OHdG Değerlerinin Karşılaştırılması

4.10. Serum MDA değerleri

Hasta ve kontrol gruplarında MDA değerleri karşılaştırıldı. Hasta grubunda MDA seviyesi ortalama $14,39 \pm 6,05$ mikromol/L saptanırken kontrol grubunda $8,72 \pm 5,27$ mikromol/L saptandı. İstatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,001$) (Tablo 8) (Şekil 9).

Tablo 8. MDA ölçümlerinin ortalama değerleri ve standart sapmaları

Değişken	Kontrol Grubu (n=35)	Hasta Gubu (n=35)	P
MDA (mikromol/L)	$8,72 \pm 5,27$	$14,39 \pm 6,05$	0,001



Şekil 9. Hasta ve Kontrol Gruplarında MDA Değerlerinin Karşılaştırılması

4.11. Serum 8-OHdG, MDA ve Homosistein'in Bazı Bulgularla Korelasyonları

Serum 8-OHdG, MDA ve homosistein seviyelerinin ölçümlerinin birbirleri ve gebelik haftası, VKİ, abortus sayısı ile korelasyonları Spearman Rank korelasyon testi ile yapıldı. Tablolarda belirtilen r değerleri için yorum Tablo 9'da verildi.

Tablo 9. Spearman Rank Korelasyon Testi İçin Korelasyon Katsayısı Yorumları

Korelasyon katsayısı	Yorumu
0,8 - 1,0	Çok güçlü ilişkili
0,6 - 0,8	Güçlü ilişkili
0,4 - 0,6	Orta şiddette ilişkili
0,2 - 0,4	Zayıf ilişkili
0,0 - 0,2	Çok zayıf ya da ilişki yok

Kontrol grubu kendi içinde değerlendirildiğinde veriler arası anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 10).

Tablo 10. Kontrol Grubunda Serum 8-Ohdg, MDA ve Homosistein Seviyeleri ile Diğer Verilerin Korelasyonu

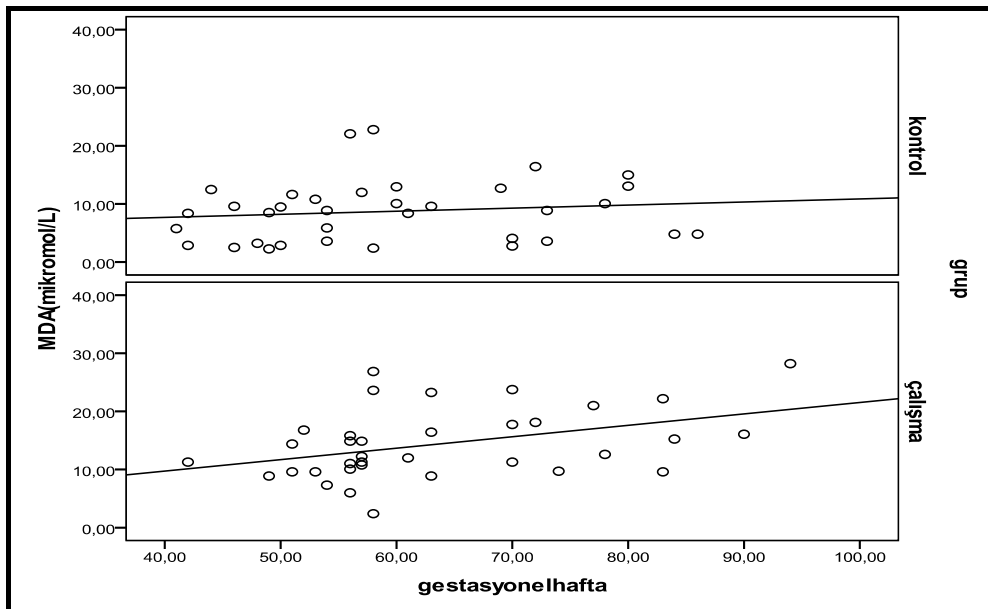
Veriler	p- r Değerleri	8-OHdG (ng/ml)	MDA (mikromol/L)	Homosistein
8-OHdG (ng/ml)	r	1,000	-0,109	0,225
	p		0,531	0,194
MDA (mikromol/L)	r	-0,109	1,000	-0,006
	p	0,531		0,974
Homosistein (umol/L)	r	0,225	-0,006	1,000
	p	0,194	0,974	
Gestasyonel hafta	r	0,071	0,130	-0,246
	p	0,686	0,458	0,154
VKİ (Kg/m ²)	r	0,292	-0,048	-0,236
	p	0,088	0,783	0,172
Abortus sayısı	r	-0,145	0,065	-0,115
	p	0,405	0,711	0,511

Hasta grubu kendi içinde değerlendirildiğinde ise gestasyonel hafta ile MDA değerleri arasında pozitif yönde orta şiddette anlamlı korelasyon saptandı ($r=0.443$, $p=0.008$) ve 8-OHdG ile abortus değerleri arasında pozitif yönde zayıf bir anlamlı korelasyon saptandı ($r=0.392$, $p=0.020$). Bunun dışında anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 11) (Şekil 10) (Şekil 11).

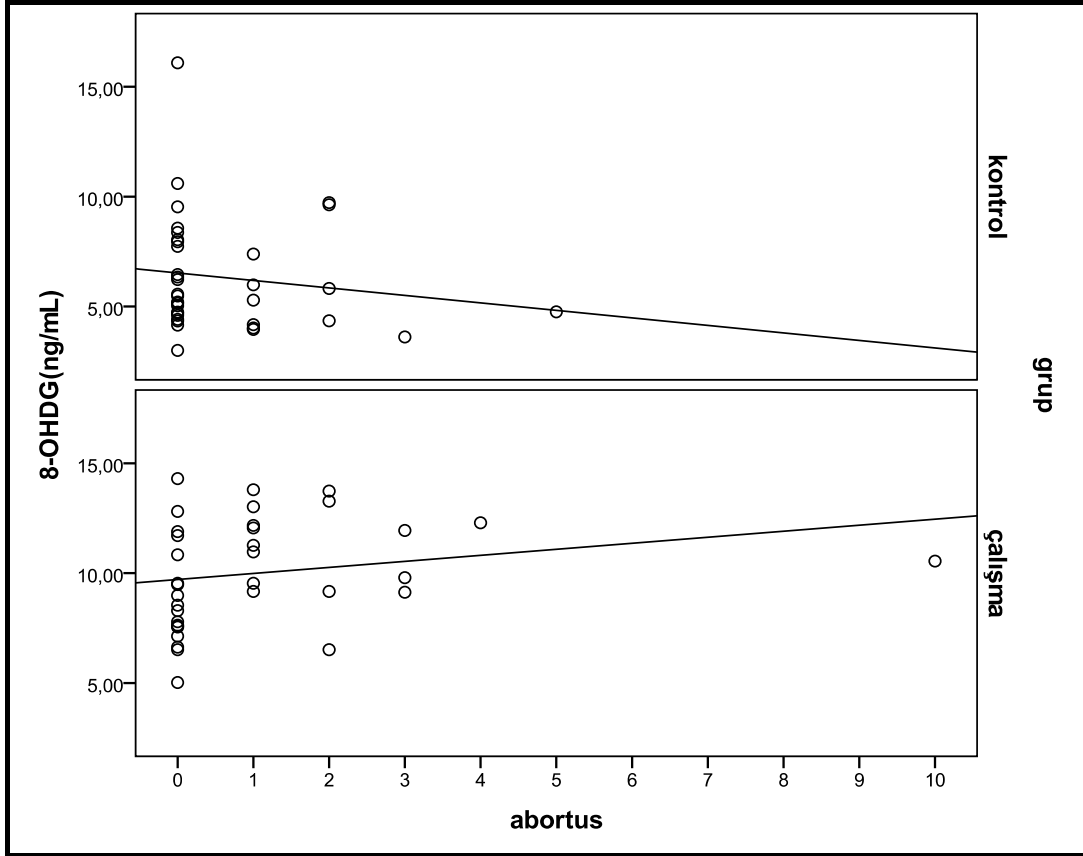
Tablo 11. Çalışma Grubunda Serum 8-OHdG, MDA ve Homosistein Seviyeleri ile Diğer Verilerin Korelasyonu

Veriler	p- r Değerleri	8-OHdG (ng/ml)	MDA (mikromol/L)	Homosistein
8-OHdG (ng/ml)	r	1,000	0,047	0,009
	p		0,790	0,960
MDA (mikromol/L)	r	0,047	1,000	-0,220
	p	0,790		0,205
Homosistein (umol/L)	r	0,009	-0,220	1,000
	p	0,960	0,205	
Gestasyonel hafta	r	0,142	0,443	-0,216
	p	0,416	0,008*	0,213
VKİ (Kg/m ²)	r	-0,079	0,074	-0,041
	p	0,651	0,674	0,813
Abortus sayısı	r	0,392	0,128	-0,033
	p	0,020*	0,464	0,850

**p < 0.005 düzeyinde anlamlı



Şekil 10. MDA ile Gestasyonel Hafta Arasındaki Korelasyon



Şekil 11. 8-OHdG ile Abortus Arasındaki Korelasyon

5. TARTIŞMA

Abortus, ekstrauterin ortamda yaşamını devam ettirme yetisi kazanmamış immatür bir fetusun herhangi bir nedenle uterus dışına atılması ve bu şekilde gebeliğin sonlanmasıdır (1).

Spontan gebelik kayıplarının klinik görünümü birçok yolla sınıflandırılabilir. Yaygın olarak kullanılan alt gruplar, abortus imminens (düşük tehdidi), abortus insipiens (önlenemez düşük), inkomplet ve missed abortustur (gecikmiş düşük). Missed abortus, intrauterin fetal viabilite kaybının olduğu ancak diğer abortus tiplerinde görülen kanama, servikal dilatasyon gibi bulguların olmadığı durumdur (4).

Missed abortus birçok etiyolojik faktör ile karşımıza çıkan, birinci trimesterin önemli bir klinik sorunudur. Kromozom anomalileri, malformasyonlar, immunolojik faktörler, endokrin bozukluklar ve çevresel etmenler gibi faktörler missed abortus nedeni olabilmektedir (134).

Abortus etiyolojisine yönelik araştırmalarda olguların yarısında altta yatan patofizyolojik mekanizmalar belirsizliğini korumaktadır (17,134).

Abortus nedeniyle olan vaginal kanamalar birinci ve ikinci trimesterde olan kanamalar arasında ilk sırada yer almaktadır. Abortuslar kanama yapması dışında obstetrik komplikasyonlara neden olduğu için de önemli bir patolojidir (15).

Tian CF. ve arkadaşlarının (135) yaptığı çalışmada 48 missed abortus tanılı gebe ve 48 normal erken gebeliği olan kadınların serum kanlarında serum kortizol seviyeleri, interlökin-12 konsantrasyonlarındaki değişiklikler ve stres seviyeleri karşılaştırılmış ve missed abortus hastalarında belirgin yüksek serum kortizol ve stres seviyeleri bulunmuştur. Missed abortus etiyolojisinde stres ve immun sistem değişikliklerinin rol alabileceği öne sürülmüştür.

Li-Jun Zhu ve arkadaşlarının (136) yaptığı çalışmada missed abortus olan gebelerin trofoblastlarında SOD, ROT ve Hipoksi uyarımlı faktör -1 α (HIF-1 α) seviyeleri araştırılmıştır. Missed abortuslarda kontrol grubuna göre SOD ve HIF-1 α seviyeleri

düşük ve ROT seviyeleri yüksek bulunmuştur. Bu faktörlerdeki değişikliklerin missed abortus etiolojisindeki olası rolleri için ileri araştırmaların gerektiği vurgulanmıştır.

Ana Martínez-Ruiz ve arkadaşlarının (137) yaptığı çalışmada; missed abortus, ektopik gebelik ve normal gebeliklerde solubl fms-benzeri tirozin kinaz 1(sFlt-1), progesteron, plasental büyüme faktörü (PIGF) seviyeleri serumda karşılaştırılmıştır. Progesteron ve sFlt-1 seviyelerindeki değişiklikler normal gebeliğe göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. sFlt-1 ile progesteron seviyelerinin beraber değerlendirilmesinin missed abortus ve ektopik gebelik tanılarının konulmasında yardımcı olacağı öne sürülmüştür.

Bizim çalışmamızda da benzer şekilde missed abortusu olan hastaların serumunda bakılan progesteron seviyeleri, kontrol grubundaki gebelere göre düşük bulunmuştur. (p= 0,001)(Tablo 6).

Ayrıca, çalışmamızda hCG değerleri de iki grup arasında farklı bulunmuştur. Abortusun patogenezinin dolaylı viabl koryon villuslarında azalma ve buna bağlı hCG düzeylerinde de paralel bir azalmanın olması beklenen bir sonuçtur.

Maisonneuve E. ve arkadaşlarının (138) 2014 yılında yaptığı çalışmada doppler anomalisi ve vasküler hastalığı olan şiddetli intrauterin gelişme geriliği (IUGG) olan ikiz gebelerin kord kanında oksidatif stres biyobelirteçlerinden Oksidize Düşük-Dansiteli Lipoproteinler ve MDA seviyelerine bakılmış ve kontrol grubuna göre seviyeleri yüksek bulunmuştur.

Atiba AS. ve arkadaşlarının (139) yaptığı çalışmada 2. ve 3. trimester preeklampitik Nijeryalı kadınların serumlarında MDA ve antioksidan enzim seviyelerine bakılmış ve LPO metabolizmasının ürünü olan MDA kontrol grubuna göre özellikle 3. trimesterde daha yüksek bulunurken SOD seviyesi ise düşük bulunmuştur. Bu hastalarda antioksidan enzimden zengin diyet ile beslenmenin yararlı bulunacağı düşünülmüştür.

Atiba AS. ve arkadaşlarının (140) yaptığı başka bir çalışmada 2. ve 3. trimester preeklampitik Nijeryalı gebelerde serumda MDA, vitamin C ve vitamin E düzeylerine bakılmış olup MDA düzeyi 3. trimesterde 2. trimestere göre normal ve preeklampitik gebelerde, her iki grupta da anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Vitamin C ve E seviyelerinde ise fark saptanmamıştır.

Silva DM. ve arkadaşları (141) preeklampsili gebelerde MDA ve inflamatuvar belirteçlerin serum seviyelerini normal gebelerle karşılaştırılmıştır. İstatistiksel olarak

fark bulunmamakla beraber MDA'nın preeklampsi için nonspesifik bir belirteç olarak kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir.

Siddiqui IA. ve arkadaşlarının (142) yaptığı bir çalışmada preeklampsili gebelerde erken tanı amaçlı serumda varsayılan oksidatif stres biyobelirteçlerinden MDA seviyeleri, vitamin E ve total glutatyon seviyelerini normal gebelerdeki değerlerle karşılaştırmış ve tümünde anlamlı farklılık saptanmıştır.

Ferguson KK. ve arkadaşlarının (143) yaptığı çalışmada erken doğumda maternal oksidatif stresin önemli olabileceği savıyla idrarda 8-OHdG ve 8- isoprostan değerlerini normal gebelerde ve erken doğum yapanlarda karşılaştırılmış ve erken doğum ile ilgili mekanizmanın anlaşılmasında bu parametrelerin önemli olabileceği saptanmıştır.

Negi R. ve arkadaşlarının (144) yaptığı çalışmada prematürite ve doğum ağırlığının derecesi ile oksidatif stres arasındaki ilişkiyi anlamak için umbilikal kord kanında oksidatif stres biyobelirteçlerinden MDA ve 8-OHdG'e bakılmış ve preterm düşük doğum ağırlıklı bebeklerin kordon kanlarında 8-OHdG ve MDA seviyeleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Qiu C. ve arkadaşlarının (145) yaptığı bir pilot çalışmada 20 hafta altı gebeliklerde oksidatif stres biyobelirtecinden 8-OHdG seviyesine idrarda bakılmış ve idrardaki artmış 8-OHdG seviyelerinin gestasyonel diabetes mellitus (GDM) riskinde artış ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Biz de çalışmamızda serumda bakılan 8-OHdG ve açlık kan şekeri düzeylerini kontrol grubuna göre hasta grubunda daha yüksek bulduk. Çalışmaya alınma kriterlerimizde gebelerin diabetes mellitus ve benzeri bilinen herhangi bir sistemik hastalığının olmamasının bulunması nedeniyle Qiu C. ve arkadaşlarının çalışmasından da hareketle bu hastaların ilerleyen gebelik haftalarında GDM açısından takip edilmesini önerilmesinin gerektiğini düşünüyoruz.

Fujimaki A. ve arkadaşlarının (146) preeklamptik gebelerde gelişen IUGG ile plasental oksidatif stresin ilişkisini incelediği çalışmada; maternal ve umbilikal serumda reaktif oksijen metabolitleri, uterin arter ve umbilikal arterde pulsatilite indeksi, immunohistokimyasal olarak plasental trofoblastların nükleosunda oksidatif DNA hasarının göstergesi olan 8-OHdG pozitif boyanma oranları ve oksidatif DNA hasarına karşı tamir mekanizması göstergesi olan redox factor-1 'i araştırmışlardır. Çalışmada; 11 sağlıklı, 13 IUGG ile komplike preeklampsi, 10 IUGG ile komplike olmamış

preeklampsili gebede sağlıklı gebelere göre hem preeklampitik hem de IUGG ile komplike olmuş preeklampsi grubunda 8-OHdG pozitif boyanma oranı daha yüksek bulunmuştur.

Peter Stein T. ve arkadaşlarının (147) yaptığı çalışmada erken gebelikte idrarda bakılan oksidatif stres biyobelirteçlerinin gebeliğin gidişatı ile ilişkisine bakılmış ve 8-OHdG' in düşük olmasının düşük doğum ağırlığına ve gebelik süresinin kısa olmasıyla ilişkili olduğu öne sürülmüştür.

Literatürde yapılan benzer çalışmalardan yola çıkarak missed abortus tanısı konulmuş gebeler ve 14 hafta altı sağlıklı gebelerin serumlarından oksidatif stres sonucu oluşan LPO ürünü olan MDA ve DNA yıkım ürünü olan 8-OHdG seviyelerini değerlendirdik ve bu bilinen oksidatif stres biyobelirteçlerinin missed abortusla ilişkisini irdeledik. Çalışmamızda aynı zamanda missed abort ve kontrol grubu arasında tam kan sayımı parametreleri (hemoglobin, beyaz küre, platelet), açlık kan glukozu, TSH, hCG, progesteron, homosistein seviyeleri karşılaştırıldı.

İngilizce literatürdeki çalışmaları incelediğimizde oksidatif stres sonucu oluşan 8-OHdG ve MDA seviyelerinin preeklampsi, IUGG, erken doğum hastalarında araştırılmış olduğunu ama missed abortus tanısı olan hastalarda çalışılmadığını gördük. Missed abortus ve 14 hafta altı sağlıklı gebelerde serum 8-OHdG ve MDA düzeylerini belirleyerek muhtemelen missed abortus etiyojisinde ve de patogenezinde rol aldığını düşündüğümüz oksidatif stres sonucu DNA yıkım ürünü olan 8-OHdG ve LPO sonucu oluşan MDA' nın serum düzeylerine baktığımız bu çalışma bildiğimiz kadarıyla literatürde bu konudaki ilk olma özelliğindedir.

Çalışmamızda hasta grubunda kontrol grubuna göre serumda bakılan 8-OHdG ve MDA seviyeleri anlamlı olarak daha yüksek bulmamız muhtemelen missed abortus etiyojisinde ve de patogenezinde oksidatif stres sonucu DNA yıkım ürünü olan 8-OHdG ve LPO sonucu oluşan MDA' nın rolü olabileceğini düşündürmektedir (Şekil 8; Şekil 9).

Literatürde missed abortus ile 8-OHdG ve MDA arasındaki ilişkiyi araştıran henüz başka bir çalışma bulunmamaktadır. Elde ettiğimiz sonuçlar 8-OHdG ve MDA' nın missed abortus etiyojisinde rol alabileceğini düşündürmektedir. Ancak daha geniş hasta gruplarını kapsayan randomize, prospektif ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Yeni yapılacak ve etiyojisini de aydınlatmaya yönelik çalışmalar

sonucunda missed abortusun erken tanısı ve oluşumunda serum, idrar ve trofoblastik doku gibi diğer doku ve vücut sıvılarında 8-OHdG ve MDA'nın değerlendirilmesinin olası klinik kullanım alanları ortaya konulabilecektir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Etiyopatogenezinde farklı etkenlerin suçlandığı; patogenezi tam olarak aydınlatılmayan, intrauterin fetal viabilite kaybının olduğu ancak diğer abortus tiplerinde görülen kanama, servikal dilatasyon gibi bulguların olmadığı missed abortusta serumda 8-OHdG ve MDA seviyelerini tespit edip, sonuçların serum progesteron, homosistein, hCG, TSH, açlık kan şekeri gibi kimyasal parametreler, VKİ, USG ölçümleri ve obstetrik parametreler (gravida, parite, abortus, yaşayan) ile ilişkilerini değerlendirdiğimiz çalışmada elde ettiğimiz sonuçlar şunlardır;

1. Missed abortuslu grup ve kontrol grubu arasında serum 8-OHdG ve MDA seviyeleri arasında farklılık izlendi.
2. Her iki grupta gebelik haftası ve CRL ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.
3. Missed abortuslu hasta grubu ve kontrol grubunda progesteron ve hCG seviyelerine bakıldığında anlamlı fark gözlenmiş olup hasta grubunda daha düşük saptanmıştır.
4. Missed abortuslu hasta grubu ve kontrol grubunda açlık kan şekeri seviyelerine bakıldığında anlamlı fark gözlenmiş olup hasta grubunda daha yüksek saptanmıştır.
5. Her iki grupta homosistein seviyeleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.
6. Her iki grupta yaş, VKİ, Obstetrik parametrelerde (gravida, parite, abortus, yaşayan) anlamlı farklılık saptanmadı.
7. Her iki grupta beyaz küre, tam kan sayımı, platelet değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.
8. Kontrol grubunda 8-OHdG ve MDA ile homosistein, abort sayısı, VKİ, gestasyonel hafta arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

9. Hasta grubunda gestasyonel hafta ile MDA değerleri arasında pozitif yönde orta Şiddette anlamlı korelasyon saptandı ve 8-OHdG ile abortus değerleri arasında pozitif yönde zayıf bir anlamlı korelasyon saptandı.

Literatürde bildiğimiz kadarıyla missed abortus ile 8-OHdG ve MDA arasındaki ilişkiyi araştıran henüz başka bir çalışma bulunmamakta ve çalışmamız bu konuda ilk olma özelliğini taŐımaktadır. Abortus etiyopatogenezinde ileri sürülen önemli bir teori olan oksidatif stres sonucu oluşan hasarın biyobelirteçleri olan DNA yıkım ürünü 8-OHdG ve LPO sonucu oluşan MDA ile ilgili elde ettiğimiz sonuçlar 8-OHdG ve MDA'nın missed abortus etiyopatogenezinde önemli rolleri olabileceğini düŐündürtmektedir. Daha çok sayıda hastayı içeren trofoblastik doku ve idrar gibi diğer doku ve vücut sıvılarını da içeren ve geniş hasta gruplarını kapsayan randomize, prospektif daha ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap L, Hankins GDV, Clark SL. Williams Obstetrics 20 th edition. 1998;100-110.
2. Steven G. Gabbe, Jennifer R. Niebyl, Joe Leigh Simpson, Obstetrics, Normal and Problem Pregnancies. 5 th edition, 2007;24:628-629.
3. Simpson JL, Carson SA: Causes of fetal loss. In Gray R, Leridon L, Spira F (eds): Symposium on Biological and Demographic Determinants of Human Reproduction. Oxford, Oxford University Press, 1993;287.
4. John O. Schorge, MD. Joseph I. Schaffer, MD. Lisa M. Halvorson, MD. Barbara L. Hoffman, MD. Karen D. Bradshaw, MD. F. Gary Cunningham, MD. Williams Gynecology, 2010, 6:141-142.
5. Simpson JL, Mills JL, Holmes LB, et al: Low fetal loss rates after ultrasound-proved viability in early pregnancy. JAMA. 1987;258:2555.
6. Wilson RD, Kendrick V, Wittmann BK, et al: Risk of spontaneous abortion in ultrasonically normal pregnancies. Lancet. 1984;2:920.
7. Hoesli IM, Walter-Gobel I, Tercanli S, et al: Spontaneous fetal loss rates in anon-selected population. Am J Med Genet. 2001;100:106.
8. Gergerlioglu HS, Savas HA, Bulbul F, Selek S, Uz E, Yumru M. Changes in nitric oxide level and superoxide dismutase activity during antimanic treatment. Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry. 2007;31(3):697-702.
9. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. Chemico-biological interactions. 2006;160(1):1-40.
10. Long JD, Matson WR, Juhl AR, Leavitt BR, Paulsen JS; PREDICT-HD Investigators and Coordinators of the Huntington Study Group. 8OHdG as a marker for Huntington disease progression. Neurobiology of Disease. 2012; 625-634.

11. Kaçmaz A, Polat A, User Y, Tilki M, Ozkan S, Sener G. Octreotide improves reperfusion-induced oxidative injury in acute abdominal hypertension in rats. *J Gastrointest Surg.* 2004;113-9.
12. Okutan H, Savas C, Delibas N. The antioxidant effect of melatonin in lung injury after aortic occlusion-reperfusion. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2004;3:519-22.
13. Nielsen F, Mikkelsen BB, Nielsen JB, Andersen HR, Grandjean P. Plasma malondialdehyde as biomarker for oxidative stress: reference interval and effects of life-style factors. *Clin Chem.* 1997;43:1209-14.
14. Kutteh WH. Antiphospholipid antibody associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174(5):1584-88.
15. M. Nedim Çiçek, Cemalettin Akyürek, Çetin Çelik, Ali Haberal. *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi.* 2006;2:1593-1610.
16. Harlap S , Shiono PH:Alcohol, smoking and incidence of spontaneous abortions in the first and second trimester. *Lancet.* 1980; 2:173.
17. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, et al. Incidence of early loss of pregnancy. *The New England journal of medicine.* 1988;319(4):189-94.
18. Harlap S ,Shiono PH, Ramcharan S: A life table of spontaneous abortions and the effects of age, parity and other variables: human Embryonic and fetal death.Academic pres, 1980:145.
19. Kişnişci HA, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Önderoğlu LS. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi.*1996.
20. Atasü T. Şahmay S. *Jinekoloji* 2. baskı 2001 37:533-545.
21. Porter TF, Branch DW, Scott JR. Early pregnancy loss. In:Scott JR, Gibbs RS, Karlan BY, Haney AF, eds. *Danforth's Obstetrics and Gynecology.* 9th ed. Lippincott Williams and Wilkins; 2003:77-78.

22. Johns J, Jauniaux E. Threatened miscarriage as a predictor of obstetric outcome. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 2006;107:845-850.
23. Kalinka J, Szekeres-Bartho J. The impact of dydrogesterone supplementation on hormonal profile and progesterone-induced blocking factor concentrations in women with threatened abortion. *American journal of reproductive immunology*. 2005;53(4):166-71.
24. Haas DM, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2008(2):CD003511.
25. Aleman A, Althabe F, Belizán J, Bergel E. Bed rest during pregnancy for preventing miscarriage. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2008;3.
26. Scoott JR, Disaia P, Hammond CB, Spellacy WN. *Danforth's Obstetrics and Gynecology*. 7 th edition 10:179.
27. Boue J, Boue A, Lazar P:. Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous abortions. *Teratology*. 1995;12:11-16.
28. Holly B. Ford, Danny J. Schust. Recurrent loss: Etiology, Dignosis and therapy. *Obstet& Gynecol*. 2002;2:76-83.
29. Striati GM. Recurrent miscarriage. *Lancet*. 1990;336(8716):673-75.
30. Blummenfeld Z, Brenner B. Thrombophilia associated pregnancy wastage. *Fertility and sterility*. 1999;72:765.
31. Stephenson MD. Frequency of factors associated with habituel abortion in 197 couples. *Fertil Steril*. 1996; 66:24-29.
32. Warburton D, And Fraser, F.S, Spontaneous Abortion Risks in Man: Data from Reproductive Histories Collected in a Medical Genetics Unit. *American journal of human genetics*. 1964;16:1-25.

33. Regan L, Braude PR, Trembath PL. Influence of past reproductive performance on risk of spontaneous abortion. *Br med J.* 1989;299(6698):541-545.
34. Stirrat GM, Recurrent miscarriage, clinical associations, causes and management; *Lancet* 1990;336:728.
35. Bulletti C, Flamigni C, Giacomucci E. Reproductive failure due to spontaneous abortion and recurrent miscarriage. *Human reproduction update.* 1996;2(2):118-36.
36. Jonathan S. Berek. *Novak's Gynecology* 13. Edition.2010;115-125
37. Maurilus GB, Effect of aging on fertility and pregnancy. *Seminars reprod endocrinol.* 1991;9:165.
38. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BR Med J.* 2000;320(7251):1708-12.
39. Sperroff L, Glass RH, Kase NG, *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility.* 5 th edition.2004;67:443-450.
40. De Crispigny LC, Cooper D, McKenna M: Early detection of intrauterine pregnancy with ultrasound. *J Ultrasound Med.* 1988;7.
41. Transvaginal sonography in the first trimester: embryology anatomy, and hCG correlation. *Semin ultrasound CT MRI.* 1990;11:12-21.
42. Peter W. Callen *Ultrasonography in obstetrics and gynecology* 1997;6:73.
43. Kadar N, Caldwell BV, Romero R. A method of screening for ectopic pregnancy and its indications. *Obstetrics and gynecology.* 1981;58(2):162-6.
44. Cowan BD, Vandermolen DT, Long CA, Whitworth NS. Receiver-operator characteristic, efficiency analysis, and predictive value of serum progesterone concentration as a test for abnormal gestations. *American journal of obstetrics and gynecology.* 1992;166(6 Pt 1):1729-34.

45. Jacobs PA, Hassold TJ. The origin of chromosomal abnormalities in spontaneous abortion. . In Porter IH, Hook EB (eds): Human embryonic and fetal death. Newyork, academic pres, 1980,289; 1980.
46. Ward KJ. Genetic factor in recuurent pregnancy loss,. *Semin Reprod Med* 2000;18:425.
47. Philipp T, Philipp K, Reiner A, Beer F, Kalousek DK. Embryoscopic and cytogenetic analysis of 233 missed abortions: factors involved in the pathogenesis of developmental defects of early failed pregnancies. *Human reproduction*. 2003;18(8):1724-32. PubMed PMID: 12871891.
48. Temmerman M, Lopita MI, Sanghvi HC, Sinei SK, Plummer FA, Piot P. The Role of Maternal Syphilis, Gonorrhoea and Hiv-1 Infections in Spontaneous-Abortion. *International journal of STD & AIDS*. 1992;3(6):418-22.
49. Witkin SS, Ledger WJ. Antibodies to Chlamydia-Trachomatis in Sera of Women with Recurrent Spontaneous-Abortions. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1992;167(1):135-139.
50. Osser S, Persson K. Chlamydial antibodies in women who suffer miscarriage. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1996;103(2):137-141.
51. Quinn PA, Shewchuk AB, Shuber J, Lie KI, Ryan E, Sheu M, et al. Serologic Evidence of Ureaplasma-Urealyticum Infection in Women with Spontaneous Pregnancy Loss. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1983;145(2):245-250.
52. Donders GG, Van Bulck B, Caudron J, Londers L, Vereecken A, Spitz B. Relationship of bacterial vaginosis and mycoplasmas to the risk of spontaneous abortion. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2000;183(2):431-437.
53. Oakeshott P, Hay P, Hay S, Steinke F, Rink E, Kerry S. Association between bacterial vaginosis or chlamydial infection and miscarriage before 16 weeks' gestation: prospective community based cohort study. *Br Med, J*. 2002;325(7376):1334.
54. Abalowich M, Gutierrez S, Alceraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. . Overt and subclinical hipotiroidism complicating pregnancy. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*. 2002;12:63.

55. Kutteh WH, Yetman DL, Carr AC et al. Increased prevalence of antithyroid antibodies identified in women undergoing assisted reproduction. *Fertil Steril*. 1999;71:843-848.

56. Milis JE, Simpson JL, Driscoll SG. Incidence of spontaneous abortion among normal women and insulin dependent diabetic women whose pregnancies were identified within 21 days of conception. *New Engl J, Med*. 1988;319:1617.

57. Sutherland HW, Pritchard CW. Increased incidence of spontaneous abortion in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus, *Am Obstet Gynecol*. 1986;155:135.

58. Regan L, Owen EJ, Jacobs HS. hypersecretion of luteinizing hormone, infertility, and miscarriage, *Lancet*. 199;336:1141.

59. Homburg R, Armar NA, Eshel A, Adams J, Jacobs HS. Influence of serum luteinising hormone concentrations on ovulation, conception, and early pregnancy loss in polycystic ovary syndrome. *Br Med J*. 1988;297(6655):1024.

60. Armstrong BG, McDonald AD, Sloan M, Cigarette alcohol and coffee consumption and spontaneous abortion. *Am J Public Health*. 1992;82(1):85-7.

61. Hughes EG, Brennan BG. Does cigarette smoking impair natural or assisted fecundity, *Fertility and sterility*. 1996;66(5):679-89.

62. Floyd RL, Decoufle P, Hungerford DW. Alcohol use prior to pregnancy recognition. *American journal of preventive medicine*. 1999;17(2):101.

63. Kline J, ShROUT P, Stein ZA, Susser M, Warburton D. Drinking during pregnancy and spontaneous abortion. *Lancet*. 1980;2(8187):176-80.

64. Dlugosz L, Belanger K, Hellenbrand K, Holford TR, Leaderer B, Bracken MB. Maternal caffeine consumption and spontaneous abortion: a prospective cohort study. *Epidemiology*. 1996;7(3):250-255.

65. Rasch V. Cigarette, alcohol, and caffeine consumption: risk factors for spontaneous

abortion. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. 2003;82(2):182-188.

66. Parazzini F, Chatenoud L, Di cintio E, Mezzopane R, Surace M, Zanconato G, Fedele L, Benzi G, coffee consumption and the risk of hospitalized miscarriage before 12 weeks of gestation, *Hum Reprod*. 1998;13:2286.

67. McMartin KI, Chu M, Kopecky E, Einarson TR, Koren G. Pregnancy outcome following maternal organic solvent exposure: a meta-analysis of epidemiologic studies. *American journal of industrial medicine*. 1998;34(3):288-92.

68. Gardella JR, Hill JA, 3rd. Environmental toxins associated with recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med*. 2000;18(4):40.

69. Schnorr TM, Grajewski BA, Hornung RW, Thun MJ, Egeland GM, Murray WE, et al. Video display terminals and the risk of spontaneous abortion. *The New England journal of medicine*. 1991;324(11):727-33.

70. Brent RL, Utilization of developmental basic science principles in the evaluation of reproductive risks from pre- and postconception environmental radiation exposures. *Teratology*. 1999;59(4):182-204.

71. Hall EJ, Scientific view of low-level radiation risks. *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 1991;11(3):509-18.

72. Schorge JO. First –trimester abortion. . In: Schorge JO, Schaffer JI, Halvorson LM, Hoffman BL, Bradshaw KD, Cunningham FG (Eds). *Williams Gynaecology*. New York: : McGraw-Hill; 2008.

73. Leible S, Munoz H, Walton R, Sabaj V, Cumsille F, Sepulveda W. Uterine artery blood flow velocity waveforms in pregnant women with mullerian duct anomaly: a biologic model for uteroplacental insufficiency. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1998;178(5):1048-53.

74. Glass R. And Golbus, M., Recurrent abortion, in *maternaFrtal medicine, Principles and Practice*, . Philadelphia. : W.B. Saunders Company; 1994. p.445-51.

75. McWilliams, R. And Gibbons, W. Mullerian anomalies and recurrent pregnancy loss. *Infertil Reprod Med Clin North Am*. 1991;2:p55-74.

76. Propst AM, Hill JA, 3rd; Anatomic factors associated with recurrent pregnancy loss, : *Semin Reprod Med*; 2000;18:341.
77. Golan A, Langer R, Wexler S, Segev E, Niv D, David MP. Cervical cerclage-its role in the pregnant anomalous uterus. *International journal of fertility*. 1990;35(3):164.
78. Blum M, Prevention of spontaneous abortion by cervical suture of the malformed uterus, *Int Surg* 1977; 62:213.
79. Jurkovic D, Gruboeck K, Tailor A, Nicolaidis KH. Ultrasound screening for congenital uterine anomalies. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1997;104(11):1320-1.
80. Simon C, Martinez L, Pardo F, Tortajada M, Pellicer A. Mullerian defects in women with normal reproductive outcome. *Fertility and sterility*. 1991;56(6):1192-3.
81. Raga F, Bauset C, Remohi J, Bonilla-Musoles F, Simon C, Pellicer A. Reproductive impact of congenital Mullerian anomalies. *Human reproduction*. 1997;12(10):2277-81.
82. Bunram VC Jr. Reiter RC. Uterin leiomyomata: etiology, symptomatology and management: *Fertility and Sterility*. 1981;36(4):433-55.
83. Folkman J. Angiogenesis and angiogenesis inhibition: Anoverview. *EXS Regul Angiogenesis*. 1997;79:1-7.
84. Peter U, Uzzo NJ, Chu CR et al. Tonic activation of hypoxia inducible factor 1 alpha in avaskular articular cartilage and implications for metabolic homeostasis. *Arthritis & Rheumatism* 2005; 52:3181-3191.
85. Tafuri A, Alferink J, Moller P, Hammerling GJ, Arnold B. T cell awareness of paternal alloantigens during pregnancy. *Science*. 1995;270(5236):630-3.
86. Hu CJ, Chen SD, Yang DI, Lin TN, Chen CM, Huang TH, et al. Promoter region methylation and reduced expression of thrombospondin-1 after oxygen-glucose deprivation in murine cerebral endothelial cells. *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and*

Metabolism. 2006;26(12):1519-26.

87. Rodriguez-Manzaneque JC, Lane TF, Ortega MA, Hynes RO, Lawler J, Iruela-Arispe ML. Thrombospondin-1 suppresses spontaneous tumor growth and inhibits activation of matrix metalloproteinase-9 and mobilization of vascular endothelial growth factor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001;98(22):12485-90.

88. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap L, Hankins GDV, Clark SL. *Williams Obstetrics* 21th edition. 2001; 31–61.

89. Lockshin MD, Sammaritano LR, Schwartzman S. Validation of the Sapporo criteria for antiphospholipid syndrome. *Arthritis and rheumatism*. 2000;43(2):440-3.

90. Wilson WA GA, Koike T, . International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis and rheumatism*. 1999;42:1309-11.

91. Quere I, Bellet H, Hoffet M, Janbon C, Mares P, Gris JC. A woman with five consecutive fetal deaths: case report and retrospective analysis of hyperhomocysteinemia prevalence in 100 consecutive women with recurrent miscarriages. *Fertility and sterility*. 1998;69(1):152-4.

92. Egarter C, Lederhilger J, Kurz C, Karas H, Reisenberger K. Gemeprost for first trimester missed abortion. *Archives of gynecology and obstetrics*. 1995;256(1):29-32.

93. Coumans AB, Huijgens PC, Jakobs C, Schats R, de Vries JI, van Pampus MG, et al. Haemostatic and metabolic abnormalities in women with unexplained recurrent abortion. *Human reproduction*. 1999;14(1):211-4.

94. Aerts LAGJM, Klaasboer HH, Postma NS, Pertijs JCLM, Eskes TKAB: Stereospecific in vitro embryotoxicity of L-homocysteine in pre- and post-implantation rodent embryos. *Toxicol in vitro* press. 1993;7(6):743-9.

95. McCord JM. Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance. *Clinical biochemistry*. 1993;26(5):351-7.

96. Mercan U. Toksikolojide Serbest Radikallerin Önemi. *YYU Vet Fak Derg*.

2004;15(1-2):91-6.

97. Erenel G, Erbaş D, Arıcıoğlu A. Serbest radikaller ve antioksidan sistemler. Gazi Medical Journal. 1992;3:243-50.

98. Emerce E. DNA onarım enzimi OGG1 SER326CYS polimorfizmi ile akciğer kanseri ilişkisinin Türk popülasyonunda araştırılması ve oksidatif hasarın biyogöstergesi 8-OHdG ölçümü. ankar: Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Ankara 2007.

99. Stadtman ER. Protein oxidation and aging. Science 1992;257(5074):1220-4

100. Altan N, Dinçel AS, Koca C. Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres. Turk J Biochem. 2006;31(2): 41–45.

101. Bulut M: İki uçlu bozukluk hastalarında elektrokonvulsif ve ilaç tedavileri esnasında oksidatif parametrelerdeki değişiklikler, Uzmanlık tezi, Gaziantep Üniversitesi; 2009.

102. Percival M. Antioxidants. Clinical Nutrition Insights 1998;98(10):1-4.

103. Halliwell B. Antioxidant characterization. Methodology and mechanism. Biochemical pharmacology. 1995;49(10):1341-8.

104. Ermiş B. İki Uçlu Bozukluk Hastalarında Oksidatif Metabolizmanın ve Oksidatif DNA Hasarının İncelenmesi, Uzmanlık tezi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2013.

105. Murray RK, Granner, DK, Mayes, PA and Rodwell, VW. Harper'ın Biyokimyası. Çev: Prof. Dr. G.Menteş, Prof. Dr. B.Ersöz, . İstanbul: Barış Kitabevi; 1993.

106. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Twenty-sixth ed. Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical Publishing Division. Harper's Illustrated Biochemistry. 2003.

107. Bayşu-Sözbilir N BN. Biyokimya. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2007.

108. Onur E, Tuğrul B, Bozyiğit F: DNA Hasarı ve Onarım Mekanizmaları. Türk Klinik Biyokimya Dergisi. 2009;7(2):61-70.
109. Turner PC, Mc Lannan AG, Bates AD, White MRH. Moleküler Biyoloji. 2. baskıdan çeviri, çeviri editörü Prof. Dr. M. Konuk, Ankara: Nobel Yayın Dağıtım; 2004.
110. Kulaksız G, Sancar A. Nükleotid eksizyon onarımı ve kanser. Turk J Biochem. 2007;32(3):104-111.
111. Halliwell B, Aruoma OI. DNA damage by oxygen-derived species. Its mechanism and measurement in mammalian systems. FEBS letters. 1991;281(1-2):9-19.
112. Zastawny TH, Altman SA, Randers-Eichhorn L, Madurawe R, Lumpkin JA, Dizdaroglu M, et al. DNA base modifications and membrane damage in cultured mammalian cells treated with iron ions. Free radical biology & medicine. 1995;18(6):1013-22.
113. Evans MD, Cooke MS. Factors contributing to the outcome of oxidative damage to nucleic acids. BioEssays: news and reviews in molecular, cellular and developmental biology. 2004;26(5):533-42.
114. Kasai H. Serial review: oxidative DNA damage and repair: Chemistry-based studies on oxidative DNA damage: formation, repair, and mutagenesis. Free Radical Biol Med. 2002;33(4):450-456.
115. Kasai H, Nishimura S. Hydroxylation of deoxyguanosine at the C-8 position by ascorbic acid and other reducing agents. Nucleic acids research. 1984;12(4):2137-45.
116. Hu CW, Chao MR, Sie CH. Urinary analysis of 8-oxo-7,8-dihydroguanine and 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine by isotope-dilution LC-MS/MS with automated solid-phase extraction: Study of 8-oxo-7,8-dihydroguanine stability. Free radical biology & medicine. 2010;48(1):89-97. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.10.029. PubMed PMID: 19836447.
117. Greenberg MM. In vitro and in vivo effects of oxidative damage to deoxyguanosine. Biochemical Society transactions. 2004;32:46-50.

118. Mc Dorman KS, Pachkowski BF, Nakamura J, Wolf DC, Swenberg JA Oxidative DNA damage from potassium bromate exposure in long-evans rats is not enhanced by a mixture of drinking water disinfection by-products. *Chem Biol Interact*, 2005;152(2-3):107-117.
119. De Martinis BS, De Lourdes Pires Bianchi M. Methodology for urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine analysis by hplc with electrochemical detection. *Pharmacological research: the official journal of the Italian Pharmacological Society*. 2002;46:129-131.
120. Hattori Y, Nishigori C, Tanaka T, Uchida K, Nikaido O, Osawa T, et al. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine is increased in epidermal cells of hairless mice after chronic ultraviolet B exposure. *The Journal of investigative dermatology*. 1996;107:733-4.
121. Yokuş B, Çakır DÜ. İnvivo Oksidatif DNA Hasarı Biyomarkeri; 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine. *T Klin Tıp Bilimleri* 2002; 22: 535-543.
122. Dizdaroglu M, Karakaya AE. *Advances in DNA damage and repair*. Newyork: Kluwer Academic/Plenium Publishers.1999;67-87.
123. Kasai H. A new automated method to analyze urinary 8-hydroxydeoxyguanosine by a high-performance liquid chromatography-electrochemical detector system. *J Radiat Res*. 2003;44:185-9.
124. Nakano M, Kawanishi Y, Kamohara S, Uchida Y, Shiota M, Inatomi Y, et al. Oxidative DNA damage (8-hydroxydeoxyguanosine) and body iron status: a study on 2507 healthy people. *Free radical biology & medicine*. 2003;35(7):826-32.
125. Halliwell B, Gutteridge JM. *Free radicals in biology and medicine*. 2th Ed. Oxford: Clarendon Pres, 1989;125.
126. Kurutaş Belge E, İnanç Güler F, Kılınç M. Serbest Radikaller. *Arşiv*. 2004;13:120-13.
127. Gutteridge JMC. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *ClinChemistry* 1995;41:1819-28.

128. Halliwell B, Gutteridge JM. The importance of free radicals and catalytic metal ions in human diseases. *Molecular aspects of medicine*. 1985;8(2):89-193.
129. Horton AA, Fairhurst S. Lipid peroxidation and mechanisms of toxicity. *Critical reviews in toxicology*. 1987;18(1):27-79.
130. Fuji T. Site specific mechanisms of initiation by chelated iron and inhibition by alphanatocopherol of lipid peroxide dependent lipid peroxidation in charged micelles. *Arch Biochem Biophys*. 1991;28(1):120-6.
131. Niki E. Antioxidants in relation to lipid peroxidation. *Chemistry and physics of lipids*. 1987;44(2-4):227-53.
132. Placer CA, Cushman LL, Johnson BC. Estimation of product of lipid peroxidation (Malondyaldehyde) in biochemical systems. *Anal Biochem*. 1990;16:9-264.
133. Porter NA. Chemistry of lipid peroxidation. *Meth. Enzymol*. 1984;105: 273-283.
134. Li TC, Makris M, Tomsu M, Tuckerman E, Laird S. Recurrent miscarriage: aetiology, management and prognosis. *Human reproduction update*. 2002;8(5):463-81.
135. Tian CF, Kang MH. Common stress and serum cortisol and IL-12 levels in missed abortion. *Journal of obstetrics and gynaecology: the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 2014;34(1):33-5.
136. Li-Jun Zhu Y-PC, Bing-Jin Chen, Xiao-Hui Mei, Changes in reactive oxygen species, superoxide dismutase, and hypoxia-inducible factor-1 α levels in missed abortion, . *Int J Clin Exp Med*. 2014;7(8):2179-84.
137. Ana Martínez-Ruiz MDS-M, Joaquín Pérez-Fornieles, Juan Antonio Vílchez, Isabel Tovar-Zapata, Jose Antonio Noguera-Velasco,. Placental growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1 and progesterone as diagnostic biomarkers for ectopic pregnancy and missed abortion. *Clin Biochem*. 2014;47(9):844-7.
138. Maisonneuve E, Delvin E, Ouellet A, Morin L, Dube J, Boucoiran I, et al. Oxidative conditions prevail in severe IUGR with vascular disease and Doppler anomalies. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the*

European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet. 2014;15:1-5.

139. Atiba AS, Abbiyesuku FM, Adekanle DA, Oparinde DP, Ajose OA, Niran-Atiba TA. Malondialdehyde and antioxidant enzymes in second and third trimesters of pre-eclamptic Nigerian women. *The Nigerian postgraduate medical journal*. 2014;21(2):150-4.

140. Atiba AS, Abbiyesuku FM, Niran-atiba TA, Oparinde DP, Ajose OA, Akindele RA. Free radical attack on membrane lipid and antioxidant vitamins in the course of pre-eclamptic pregnancy. *Ethiopian journal of health sciences*. 2014;24(1):35-42.

141. Silva DM, Marreiro Ddo N, Moita Neto JM, Brito JA, Neta EA, Matias JP, et al. Oxidative stress and immunological alteration in women with preeclampsia. Hypertension in pregnancy. 2013;32(3):304-11.

142. Siddiqui IA, Jaleel A, Al'Kadri HM, Akram S, Tamimi W. Biomarkers of oxidative stress in women with pre-eclampsia. *Biomarkers in medicine*. 2013;7(2):229-34.

143. Ferguson KK, McElrath TF, Chen YH, Loch-Carusso R, Mukherjee B, Meeker JD. Repeated measures of urinary oxidative stress biomarkers during pregnancy and preterm birth. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2015;212(2):208.

144. Negi R, Pande D, Kumar A, Khanna RS, Khanna HD. In vivo oxidative DNA damage and lipid peroxidation as a biomarker of oxidative stress in preterm low-birthweight infants. *Journal of tropical pediatrics*. 2012;58(4):326-8.

145. Qiu C, Hevner K, Abetew D, Enquobahrie DA, Williams MA. Oxidative DNA damage in early pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: A pilot study. *Clinical biochemistry*. 2011;44(10-11):804-8.

146. Fujimaki A, Watanabe K, Mori T, Kimura C, Shinohara K, Wakatsuki A. Placental oxidative DNA damage and its repair in preeclamptic women with fetal growth restriction. *Placenta*. 2011;32(5):367-72.

147. Peter Stein T, Scholl TO, Schluter MD, Leskiw MJ, Chen X, Spur BW, et al. Oxidative stress early in pregnancy and pregnancy outcome. *Free radical research*. 2008;42(10):841-8.