



**T.C**  
**GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**TEKRARLAYAN GEBELİK KAYIPLARINDA  
TOTAL ANTİOKSİDAN SEVİYE, TOTAL OKSİDAN SEVİYE  
VE OKSİDATİF STRES İNDEKSİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ:  
PROSPEKTİF KONTROLLÜ KLİNİK ÇALIŞMA**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Özgür Bilgin YİYENOĞLU**  
**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Özcan BALAT**

**OCAK -2010**

T.C  
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

TEKRARLAYAN GEBELİK KAYIPLARINDA  
TOTAL ANTİOKSİDAN SEVİYE, TOTAL OKSİDAN SEVİYE  
VE OKSİDATİF STRES İNDEKSİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ:  
PROSPEKTİF KONTROLLÜ KLİNİK ÇALIŞMA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Özgür Bilgin YİYENOĞLU  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Özcan BALAT

## ÖNSÖZ

Bilgi ve tecrübeleri ile yetişmemde emeği geçen, her türlü konuda yardımlarını esirgemeyen sayın hocalarım Prof. Dr. Özcan BALAT ve Prof. Dr. İrfan KUTLAR'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca uzmanlık eğitimim boyunca bana destek ve yol gösterici olan Yrd. Doç. Dr. Mete Gürol UĞUR, Yrd. Doç. Dr. Bahar CEBESOY, Yrd. Doç. Dr. Ebru ÖZTÜRK, Yrd. Doç. Dr. Ebru DİKENSÖY ve tezimin istatistik aşamasında yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Mete Gürol UĞUR, uygulama aşamalarında bana yardımcı olan Arş. Gör. Dr. Yelda ÖZKAN olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma ve emeklerini asla ödeyemeyeceğim Anneme, Babama bana her zaman destek olan biricik eşim ve oğluma teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Dr.Özgür Bilgin YİYENOĞLU

Gaziantep, 2009

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ...	I
İÇİNDEKİLER.....	II
ÖZET... ..	III
ABSTRACT.....	IV
TABLO LİSTESİ .....	V
ŞEKİL LİSTESİ.....	VI
KISALTMALAR.....	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
Habitüel abortus .....	2
Abortuslarda sınıflama .....	4
Etiyoloji .....	5
Erken gebelik kayıplarında semptomlar .....	10
Erken gebelik kayıplarında tanısasal yaklaşım.....	12
Erken gebelik kayıplarında tedavi.....	13
Oksidatif stres indeksi.....	14
Serbest radikaller.....	15
Antioksidan savunma mekanizması.....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
Total antioksidan seviye-Total oksidan seviye çalışma prosedürü.....	23
4. BULGULAR .....	25
5. TARTIŞMA .....	33
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	38
7. KAYNAKLAR .....	39

## ÖZET

### TEKRARLAYAN GEBELİK KAYIPLARINDA TOTAL ANTIOKSİDAN SEVİYE, TOTAL OKSİDAN SEVİYE VE OKSİDATİF STRES İNDEKSİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ: PROSPEKTİF KONTROLLÜ KLİNİK ÇALIŞMA

**Dr. Özgür Bilgin YİYENOĞLU**  
Uzmanlık Tezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

**Tez Yöneticisi: Prof. Dr. Özcan BALAT**  
OCAK 2010, 51 sayfa

Tekrarlayan düşük veya habituel abortus gebeliğin 20. haftasından önce meydana gelen 2 veya 3 ve üzerinde kayıp olmasıdır. Etiyolojisinde özellikle kromozomal anormallikler, uterin malformasyonlar ve antifosfolipid sendromu başı çekmekle beraber, hormonal bozukluklar, enfeksiyonlar, sistemik hastalıklar, çevresel ajanlar ve immün faktörler sayılabilir.

Bu çalışmada sistemik hastalığı olmayan ve sigara içmeyen, 2 ve üzerinde düşüğü bulunan 30 gebe ve düşüğü bulunmayan 30 gebe olmak üzere toplam 60 gebe hasta alındı. Her iki grup Total Oksidan Seviye (TOS), Total Antioksidan Seviye (TAS) ve Oksidatif Stres indeksi (OSİ) açısından karşılaştırıldı. Her iki grupta yaş ve gebelik haftası yönünden homojendi.

TAS, kontrol grubunda hasta grubuna göre yüksek seviyelerde çıkmıştır.

TOS, OSİ kontrol grubunda hasta grubuna göre düşük çıkmıştır .

Sonuç olarak TAS azalması, TOS ve OSİ artışı düşük sebebi olabilir fakat ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Tekrarlayan gebelik kaybı, Total oksidan seviye, Total antioksidan seviye, Oksidatif stres indeksi

## ABSTRACT

### ASSESSING THE ASSOCIATION BETWEEN TOTAL ANTIOXIDANT LEVELS, TOTAL OXIDANT LEVELS AND OXIDATIVE STRESS INDEX IN HABITUAL ABORTION, A PROSPECTIVE CONTROLLED STUDY

**Dr. Özgür Bilgin YİYENOĞLU**

**Residency Thesis, Department of Obstetrics and Gynecology**

**Supervisor: Prof. Dr. Özcan BALAT**  
**JANUARY 2010, 51 pages**

Habitual abortion in its broadest definition is defined as 2 to 3 or more consecutive pregnancy losses before 20 weeks of gestation. Chromosomal abnormalities, uterine malformations, and antiphospholipid syndrome are the three generally accepted etiologies of recurrent miscarriages. Currently evidence is insufficient to support routine evaluation of other causes, including hormonal abnormalities, infection, systemic disease, environmental agents, and alloimmune factors.

In this study; 30 women whom have 2 to 3 or more consecutive pregnancy losses before 20 weeks of gestation and 30 women who had not experienced any pregnancy loss were compared for total antioxidants levels (TAS), total oxidants level (TOS) and oxidative stres index (OSI) values. None of the women had systemic disease and they don't smoke. Both groups are homogeneous for age and gestational weeks.

Control group total antioxidant levels were higher than the other group.

Control group total oxidant levels and oxidative stres index were lower than the other group.

We may conclude that the decrease of TAS and increase of TOS and OSI could be the reason for the abortion. Further studies are needed to elucidate this kind of a relationship.

**Keywords:** Habitual abortion, Total oxidant levels, Total antioxidant levels, Oxidative stress index.

**TABLO LİSTESİ**

Tablo 1: Oksijen türevi bileşikler.	15
Tablo 2: Değişkenlerin ortalama değerleri ve standart Sapmaları.	25
Tablo 3: Hasta ve kontrol grubu TAS, TOS VE OSİ değerleri.	30

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin (ROS veRNS) vücuttaki etkileri.	20
Şekil 2: Grupların yaş grafiği.	26
Şekil 3: Grupların gebelik haftası grafiği.	27
Şekil 4: Grupların trombosit düzeyleri.	27
Şekil 5: Grupların lökosit düzeyleri.	28
Şekil 6: Grupların hemoglobin düzeyleri.	28
Şekil 7: Grupların INR düzeyi.	29
Şekil 8: Grupların aPTT düzeyi.	29
Şekil 9: Total antioksidan seviye sonucu .	30
Şekil 10: Total oksidan seviye sonucu.	31
Şekil 11: Oksidatif stres indeksi.	31
Şekil 12: Oksidatif stresin vücuttaki etkileri.	37



**KISALTMALAR**

TGK: Tekrarlayan gebelik kaybı

TAS: Total antioksidan seviye

TOS: Total oksidan seviye

OSİ: Oksidatif stres indeksi

NO: Nitrik oksit

FeSO<sub>4</sub>: Demir sülfat

ETS: Elektron transport zinciri

TP: Total peroksid

SOA: Serum oksidan aktivitesi

ROM=ROS: Reaktif oksijen metabolitleri

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: Hidrojen peroksid

PML: Polimorfonükleer lökosit

RNS: Reaktif nitrojen species (reaktif nitrojen metabolitleri)

SOD: Süperoksid dismutaz

WHO: Dünya sağlık örgütü

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Spontan abortus, gebeliğin en sık komplikasyonudur. Gebeliklerin yaklaşık %15' inde görülür. Erken ve spontan gebelik kayıpları sık karşılaşılan jinekolojik problemlerdir (1). Günümüzde transvajinal ultrasonografinin kullanımının yaygınlaşması, serum  $\beta$ -HCG ve progesteron düzeyi gibi biyokimyasal belirteçlerin ölçülmesi ile erken gebelik kayıpları fizyolojik kanama, ektopik gebelik ve trofoblastik hastalıktan ayırt edilebilmektedir. Böylece spontan gebelik kayıplarının tedavisinde cerrahi seçeneğe ilave olarak tıbbi tedavi ve gözlem uygulanabilmektedir. Bununla birlikte prognozu tespit edebilecek bir test bulunmamıştır. Bu abortusların %75'i 16 gebelik haftasından, %62'si ise 12. gebelik haftasından önce olmaktadır. Düşük sayısı 2 ve üzerinde ise habitüel abortus terimi kullanılır ve araştırılması gerekir. İnsidansı %1-5 arasında değişmektedir (2). Etiyolojisinde özellikle kromozomal anormallikler, uterin malformasyonlar ve antifosfolipid sendromu başı çekmekle beraber, hormonal bozukluklar, enfeksiyonlar, sistemik hastalıklar, çevresel ajanlar ve otoimmün faktörler sayılabilir. Bazı abortus vakalarında etiyoloji çok açık iken, bazılarında belli değildir (1).

Reaktif oksijen türleri diğer adıyla serbest radikaller metabolik ve fizyolojik süreçlerde üretilirler ve oksidan adını alırlar. Bu maddelerin zararsız hale getirilmesi için antioksidan denen maddeler kullanılır. Oksidan ve antioksidanlar arasında bir denge bulunmaktadır, eğer denge oksidan lehine kayarsa artmış oksidatif streten bahsedilir ki hücrenel hasarlanma meydana gelir. Son zamanlarda oksidatif stres artışının infertiliteye, düşüklere sebep olabileceği yönünde çeşitli yayınlar yapılmaktadır.

Çalışmamızda total antioksidan seviye (TAS), total oksidan seviye (TOS) ve oksidatif stres indeksinin (OSİ) habitüel abortusta prediktif olarak rolünü saptamak ve antioksidan tedavi protokollerinin geliştirilmesi için kullanılabilirliğini saptamayı amaçladık. Hasta grubu olarak kliniğimizde takip edilen sebebi bilinmeyen habitüel abortus öyküsü olan 30 gebe ile sağlıklı, düşüğü olmayan 30 gebe hastayı; TAS, TOS ve OSİ açısından karşılaştırmayı amaçladık.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Habitüel abortus

Spontan abortus, gebeliğin en sık komplikasyonudur. Gebeliklerin yaklaşık %15'inde görülür. Spontan abortus veya gebelik kaybı; 1977 yılında WHO tarafından gebeliğin 20. haftasından önce (son menstrüel dönemine göre) veya fetal ağırlığın 500 gr'ın altında, fetusla birlikte veya fetus olmaksızın gebelik ürünlerinin tamamının veya bir kısmının atılması ile gebeliğin istemsiz sonlanması olarak tanımlanmıştır (1). Doğal seleksiyonun bir süreci olarak düşünüldüğünde spontan abortuslar, insan neslini koruyan bir araç rolü oynamaktadır. Böylece canlı doğan infantlardaki kromozom anomalisi oranı düşük olmaktadır (3).

TGK birbirini izleyen en az 2 ya da daha fazla gebeliğin 20. gebelik haftasından önce spontan olarak sonlanmasıdır. Günümüzde, erken kimyasal gebeliklerin düşük sayılıp sayılmayacağı konusunda bir görüş birliği yoktur. Missed abortuslar, kendiliğinden uterustan atılmadıkları için WHO tanımlamasına dahil edilmemişlerdir. Benzer şekilde, 500 gramın üzerinde de tekrarlayan fetal ölümler olabilir. Bundan dolayı tekrarlayan düşük veya habitüel abortus gibi deyimlerin yerini "*tekrarlayan gebelik kaybı*" deyimini almaktadır. Tekrarlayan gebelik kaybı deyiminden de yakın zamanda vazgeçilebilir ve kaybın tipinin belirlenmesi gerekebilir.

$\beta$ -HCG ölçümleri yapılarak konsepsiyon tespit edilen olgularda, gebelik kaybı oranları %30–50 arasında değişmekte ve bunların %13-18'i klinik abortus olarak karşımıza çıkmaktadır. Bir gebelik kaybının abortus olarak adlandırılabilmesi için ovulasyon sonrası en az ne kadarlık bir süre geçmesi konusunda bir görüş birliği yoktur (2). Araştırmacılar canlı bir fetüsün kaybedilmesi ile missed abortus ya da blighted ovumun ayırt edilmesi gerektiğini belirtmektedirler (4-6). Düşüğün tekrarlama olasılığı olarak da literatürde çelişkiler mevcuttur. Spontan abortus oranının saptanmasındaki bu güçlükler habitüel abortus insidansının belirlenmesine de yansımıştır. Ardışık üç düşükten sonra bir dördüncüsünün olması olasılığı genellikle %40–50 olarak bildirilmektedir (7). 1938'de Malpas habitüel abortus riskini tahmin etmek için genel spontan abortus frekansını 2000 gebelikte %17.6 olarak bildiren Whitehouse'ın verilerini kullanarak matematiksel bir model oluşturmuştur. Bu

hesaplamalara göre ilk abortustan sonraki gebeliğin abortus riski %22, ikinci abortustan sonra %38 ve 3. abortustan sonra %73 olarak bildirilmiştir. 1946'da Eastman bu verileri modifiye etmiş ve riskleri sırasıyla %13, %37, %84 olarak bulmuştur (6). Carp'ın metaanalizindeki bilgilere göre; Speert, 3 abortusu olan 66 hastayı takip ettiği prospektif çalışmasında gebeliklerden %89'unun 1000 gramın üzerine ulaştığını görmüştür. Warburton ve Fraser ise riski ilk abortus sonrası %24, 2. abortus sonrası %26 ve 3. abortus sonrası %32 olarak bulmuşlardır. Ancak klinik çalışmalar artarda 3 düşükten sonra gebelik kaybı riskinin gerçekte %30–45 olduğunu göstermiştir. Canlı bir doğum olmaksızın 3 ardışık düşükten sonra canlı doğum olma şansı %55–60, tekrarlayan düşüklere ek olarak en az bir normal gebelikte (canlı doğum) şans yaklaşık olarak %70'tir (8).

$\beta$ -HCG için duyarlı testlerin kullanımı gebeliklerin %30'a kadar varan kısmının implantasyonla 6 hafta arasında kaybedildiğini düşündürmektedir. Spontan düşüklerin yaklaşık %80'i gebeliğin ilk 12 haftasında olmaktadır ve erken gebelikteki bu düşüklerin neredeyse %70'i kromozom anomalilerine bağlıdır (8). Klinik olarak tanımlanan düşük 20 yaşından genç kadınların yalnızca %12'sinde olurken, insidans 40 yaşından büyüklerde %26'ya yükselir. 40 yaşüstü kadınlarda tüm düşük riski (fark edilen ve fark edilmeyen) yaklaşık %75'tir. Normal veya infertil kadınlarda bir kez canlı bir embriyo ultrasonografi ile saptandıktan sonra fetal kayıp oranı %5'dir. Ancak tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda fetal kardiyak aktivitenin saptanmasından sonra fetal kayıp oranı 4.5 kat fazladır (8).

Normal popülasyonda spontan düşük oranı %15 dolaylarındadır. Bu oran kıstas alınacak olursa matematiksel olarak birinci düşüğü takiben ikinci düşüğü yapma olasılığı 0.152'si, yine aynı şekilde üçüncü kez düşük yapma olasılığı 0.153'ü kadar olmalıdır. Yani iki ardışık düşük için %2.3, üç ardışık düşük için bu oran %0.3 olmalıdır. Oysa literatür verileri iki ardışık düşüğün %5, üç ardışık düşüğün %1 oranında gerçekleştiğini bildirmektedir. Görülüyor ki beklenen düşük oranları ile gerçekleşen düşük oranları arasında %100'ü aşan bir farklılık söz konusudur (9).

Bu ise olayın etiyolojisinde yer alan bir takım faktörlerin varlığına işaret etmektedir. Bu faktörlerin tekrarlayan gebelik kaybı olaylarında ne düzeyde rol aldıkları, etki mekanizmaları, bunlara ilişkin olarak uygulanacak tedaviler ve tedavilerin etkinliği konusunda yaygın olarak çelişkiler ve belirsizlikler hakimdir.

### 2.1.1. Abortuslarda sınıflama

#### 2.1.1.1. Abortuslar oluş zamanına göre üç gruba ayrılır

a) **Subklinik Abortus (Belirlenemeyen Abortus):** Klinik olarak tespit edilmeyen, sadece biyokimyasal olarak gebeliğin mevcudiyeti bilinen olgulardaki, zamanında ya da birkaç gün geciken menstrüel kanama ile oluşan abortuslar (9).

b) **Erken Abortuslar:** 12. gebelik haftasının sonuna kadar oluşan abortuslar.

c) **Geç Abortuslar:** 13. gebelik haftası ve 20 gebelik haftasının sonuna kadar ki olan süre arasında oluşan abortuslar.

#### 2.1.1.2. Abortuslar oluş şekline göre iki guruba ayrılır

a) **Spontan Abortuslar:** Hiçbir zorlama veya girişim (cerrahi ya da medikal) olmaksızın oluşan abortuslar.

b) **Zorlanmış (Provake, Induced ) Abortuslar:** Bu grup kendi arasında 2 alt guruba ayrılır.

- *Terapötik Abortuslar:* Bir gebelik olgusu annenin veya fetusun sağlığını tehdit ederek veya her ikisine de olumsuz etkiler yaparak seyir gösteriyorsa, bu tür olguların 20. gebelik haftasından önce zorunlu bir şekilde sonlandırılmasıdır.

- *İstemli (Kriminal, Elektif) Abortuslar:* Ortada anne ve fetus açısından hiçbir tıbbi sorun yokken, istenmeyen bir gebelik olgusunun 20. gebelik haftasından önce sonlandırılmasıdır.

#### 2.1.1.3. Abortuslar tamamlanma şekline göre 2 gruba ayrılır

a) **Komplet abortuslar:** Embriyo veya fetus ve eklerinin tamamının uterus kontraksiyonları ile uterin kavite dışına atılmasıdır. Tedavide uterin kavite keskin küretle kontrol edilmelidir.

b) **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 (10).

#### 2.1.1.4. Klinik seyrine göre abortuslar beş grupta incelenir

a) **Abortus imminens (Düşük tehtidi):** Gebeliklerin %25'inde görülür. Kanama genellikle azdır ve bu kanama kahverengi akıntıdan, parlak kırmızıya kadar değişiklik gösterebilir. Kanama genellikle kramp veya pelvik ağrı şeklinde görülen hafif bir ağrı ile birlikte. Pelvik muayenede serviks kapalı ve silinmemiştir. Düşen doku ve membran rüptürü yoktur. Uterus beklenen haftasına uygun büyüklüktedir (11). Abortus imminens vakalarının %50'si düşükle sonlanır. Gebeliği devam edenlerde konjenital anomali riskinde artış bildirilmemiştir. Ancak preterm doğum, düşük doğum ağırlığı ve perinatal mortalitede artmış risk bulunmuştur (12).

Tedavi konservatiftir. Hasta yatak istirahatına alınır. Gerekirse sedatize edilir. Koitus yasaklanır. Kan tablosuna göre kan transfüzyonu yapılır. İzole korpus luteum yetmezliği

dışındaki nadir olgular dışında progesteron preparatı vermemek gerekir. Bu olgularda da kanama başlamadan tedaviye başlanmalıdır. Kontrolsüz progesteron tedavisi ile missed abortus olasılığı artar. Testesterondan elde edilen progesteron preparatı dışı fetusta virilizasyona neden olur (13).

**b) Abortus insipiens (Önlenemeyen düşük):** Abortus imminens semptomları olan, servikal yetmezliği olmayan gebede internal servikal os'un dilate olması ile meydana gelir. Kanama fazladır. Amnion zarı yırtılmıştır ve pelvik ağrı vardır (14).

**c) Missed abortus (Ölü düşük):** İntrauterin fetal viabilite kaybının olduğu ancak diğer abortus tiplerinde görülen kanama, servikal dilatasyon gibi bulguların olmadığı durumdur. Ultrasonografide fetal viabilite saptanmaz ve takiplerde  $\beta$ -hCG artmaz. Tedavi uterin kavitenin keskin küretle boşaltılmasıdır. Ciddi koagülasyon defekti ve kanama görülebilir (15).

**d) Habitüel abortuslar (Rekürren abortuslar, tekrarlayan düşüklükler):**

Geleneksel olarak son menstruasyon tarihinden itibaren 20. gebelik haftasından önce klinik olarak fark edilmiş 2 veya daha fazla gebelik kaybı olarak tanımlanır. İki ardışık düşük %5, üç ardışık düşük %1 oranında gerçekleşmektedir (8). Ancak gebelik kaybindan önce fetal kalp aktivitesi saptanmışsa, kadının yaşı 35'ten fazla ise veya çiftin gebelik elde etmede zorluğu varsa iki spontan abortusun sonrasında gebelik kaybı için klinik araştırmaya başlanmalıdır. Tekrarlayan erken gebelik kaybı nedenleri olarak; Sebebi bilinmeyen %40-50, immünolojik faktörler %20-40, anatomik faktörler %10-15, endokrin faktörler %10-15, genetik faktörler %5, enfeksiyöz faktörler %5, diğer faktörler (trombotik faktörler , çevresel faktörler v.s) %10 olarak sıralanabilir (5).

**e) Septik abortus:** Daha çok proveke abortuslarda nadiren spontan abortuslarda görülen yüksek ateş, pis kokulu kanlı akıntı, karın ağrısı ve uterin hassasiyetle kendini gösteren bir tablodur. Olay endometrit ile başlar. Tedavi edilmez ise panmetrit, pelvipertonit ve septisemiye ilerler. En sık etken olan bakteriler E.Coli, Enterik gram negatif bakteriler, B-hemolitik streptokoklar, Stafilokoklar, Bakteroides ve Clostridyumlardır. Tedavide enfeksiyonu ortadan kaldırmak esastır. Antibiyoterapi başlanır ve enfekte nekroze endometriuma küretaj uygulanır. Gerekirse histerektomi yapılır. Hastanın septik şok tablosuna ilerlemesi engellenir (15).

### 2.1.2. Abortuslarda etiyolojik faktörler

1. Morfolojik ve genetik anormallikler

2. Maternal sebepler

- 1-Sistemik hastalıklar
  - a.Maternal enfeksiyonlar
  - b.Diğer hastalıklar
- 2-Uterin defektler
- 3-İmmünolojik hastalıklar
- 4-Malnutrisyon
- 5-Emosyonel bozukluklar

### 3. Toksik faktörler

### 4. Travma

#### 2.1.2.1. Morfolojik ve genetik anormallikler

Anöplöidi (anormal kromozom sayısı) genetik anormalliklerin en sık görülenidir ve erken spontan abortusların en az %50'sinden sorumludur. Monozomi-X veya Turner sendromu, anöplöidilerin yaklaşık %50'sini oluşturan en sık görülen tek nedendir. Grup olarak otozomal trizomiler, anöplöidik kayıpların yarıdan fazlasını oluştururlar. Bunların arasında Trizomi 16 en sık olanıdır (16).

Poliploidi genellikle triploidi şeklinde olmak üzere bütün düşüklerin yaklaşık %20'sinde bulunur. Poliploid gebelikler tipik olarak boş kese veya blighted ovum şeklinde sonlanırlar. Fakat nadiren de parsiyel mol hidatiform olarak karşımıza çıkabilirler.

Erken abortusların diğer yarısı normal kromozom bileşenleri ile birlikte görülürler, bunların %20'si diğer genetik anormalliklerdir. Mendelian veya poligenik faktörlere bağlı anatomik defektler de rol oynayabilirler (16).

#### 2.1.2.2.1. Maternal faktörler

Treponema pallidum, Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Streptococcus agalactia, HSV, CMV, L. monocytogenes gibi organizmalar abortusla suçlanmışlardır. Erken gebelik kayıplarında bu ajanlar saptanmış olsa da aralarında neden-sonuç ilişkisi bulunamamıştır.

Hipertiroidi veya iyi kontrol edilemeyen diabetes mellitus gibi endokrin hastalıklar, hipertansiyon veya böbrek hastalıkları gibi kardiyovasküler hastalıklar, sistemik lupus gibi bağ dokusu hastalıkları da spontan abortusla ilişkili olabilir (16).

#### 2.1.2.2.2. Uterin Defektler

Gelişimsel uterin anomaliler gebelik kaybı ve obstetrik komplikasyonlarla ilişkilidir. Tekrarlayan gebelik kayıp öyküsü olan kadınlarda uterin malformasyon sıklığı tanı metodları ve kriterlerine göre değişmektedir (17,18). Mevcut veriler majör uterin anomali sıklığının

(arkuat uterus hariç) yaklaşık %2 olarak belirtirken bu oran tekrarlayan gebelik kaybı olanlarda 3 kat fazla (%6-7) olduğunu göstermektedir. Bu, uterin malformasyonların tekrarlayan gebelik kayıplarındaki payının küçük bir oranda olduğunu göstermektedir (17,19,20). Konjenital uterin malformasyonlarda gebelik kayıplarının patogenezi net değildir fakat genellikle azalmış intrauterin volüm ve vasküler yetersizlikle ilgili bulunmuştur (21).

Unikornus uterus, mülleryen kanallardan birinin gelişim yetersizliği sonucu oluşmaktadır. Bu kadınlarda gebelik sonuçları genellikle kötüdür; tanı konulan gebelerin yaklaşık yarısında gebelik kayıpla sonuçlanmaktadır (22). Unikornus uterusların çoğunda diğer uterin kornus ile ilişki bulunmamaktadır. Bu kornuların bazıları fonksiyonel olduğu için ektopik gebelik riskini azaltmak amacıyla alınmalıdırlar. Unikornu uterusların yaklaşık %40'ı ipsilateral renal agenezi ile ilişkili olduğundan IVP veya renal sonografi ile ileri inceleme yapılmalıdır (23). Cerrahi prosedürlerin hiçbirisi unikornu uterusu genişletmemektedir. Servikal serklaj sonrası başarılı gebelik bildiren birçok rapor olmakla birlikte unikornu uteruslarda serklajın etkinliği net değildir. Didelfis uterus, mülleryen kanalların tam olarak birleşmemesi sonucu oluşur. Aynı serviks ve hemiuterus mevcuttur. Bunlarda reproduktif sonuçlar, birleşmiş iki kornus arası kollateral kan dolaşımı daha iyi olduğundan, unikornus uterusdan daha iyidir ve uterin didelfisli kadınların gebeliklerinin yaklaşık %40'ı spontan kayıpla sonuçlanmaktadır (22). Genel olarak didelfis uterusunda tek cerrahi endikasyon var olan longitudinal vaginal septumun (%75 sıklıkta) rezeksiyonudur (24). Birleştirme prosedürleri genellikle gereksizdir ve uğraş gerektirir fakat birçok gebelik kaybı ve viabilite öncesi doğumu olanlarda yararları olabilmektedir. Cerrahi uygulanacaksa önerilen teknik, 2 fundusun birleştirilip servikslerin ayrı bırakılmasıdır (25). Bikornus uterus, fundus seviyesinde mülleryen kanalların yetersiz birleşmesi sonucu oluşur. Birleşik alt segmenti olan 2 ayrı uterin kavite ve tek serviks vardır. Uterus dış yüzey orta hat seviyesinde füzyon anomalisinin ağırlığıyla değişen derinlik mevcuttur. Bikornus uterusu olan kadınlardan elde edilen verilerde erken gebelik kayıp oranı %30, tüm gebeliklerde fetal kayıp oranı %40 bulunmuştur (22). Birleşik alt uterin kavite boyutu arttıkça preterm doğum riski azalmaktadır. Konjenital uterin anomaliler içerisinde bikornus uteruslarda servikal yetersizlik sıklığı yüksektir ve bunlarda servikal serklaj fetal yaşam oranını düzeltmektedir (26,27). Uterus septus, normal olarak birleşmesi gereken 2 hemiuterusu ayıran orta hat septumun yetersiz rezorbsiyonu sonucu oluşur. Normalde septum emilimi ürolojik gelişim tamamlandıktan sonra oluşmaktadır. Bu yüzden üriner sistem anomali sıklığı uterin septumu olanlarda yüksek değildir. Uterin septum, en sık görülen uterin gelişim anomalisidir ve tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda (%3.5 sıklık) ve genel



popülasyonda tüm majör malformasyonların %80-90'ını oluşturmaktadır. Bu anomali aynı zamanda kötü gebelik sonuçlarıyla ilişkili olan en sık anomalidir (28,29). Birçok çalışmadan elde edilen veriler, uterin septumu olan kadınlarda gebelik kayıp oranının %65 olduğunu göstermektedir. Diethylstilbestrol (DES) ile ilişkili anomaliler, örneğin T şekilli veya hipoplastik uterus da artmış düşük riski taşımaktadır (28).

Uterin myomların tekrarlayan gebelik kaybı nedeni olduğunu gösteren kesinleşmiş kanıtlar yoktur. Eldeki kanıtlar, myomektomi sonrası reproduktif sonuçları karşılaştıran vaka serileri sonrası bulunmuş olanlardır. Myomların tekrarlayan gebelik kayıplarındaki mekanizmaların tümü bölgesel kan akımının yetersizliğine bağlanmıştır (30). Uterin fibroidlerin infertiliteye etkisini inceleyen birçok çalışma yapılmıştır; fakat bunların hiçbiri myomların fertil kadınlardaki gebelik sonuçlarına etkisini tam olarak açıklamamaktadır. En iyi veriler, infertil kadınlarda uterin myomların IVF'e olan etkilerini inceleyen çalışmalardan gelmiştir. Bu veriler gebelik ve implantasyon oranları gibi gebelik sonuçlarının da submukoz myomlarda kötü olduğunu göstermiştir. Kaviteyi etkilemeyen intramural veya subserozal myomlarda ise abdominal myomektomi sonrasında gebe kalma oranı artmış (%28→70), gebelik kaybı azalmış (%69 → 25) ve canlı doğum oranı artmıştır (%31 → 75) (31,32). Kimi otörler IVF-ICSI (in vitro fertilizasyon - intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu) sperm öncesi 4 cm. üzerindeki intramural ve subseröz myomlarda myomektomi önermektedir (33). Genel olarak, submukoz myomlar tek ve küçük boyutta ise histeroskopik myomektominin faydaları risklerinden çoktur. Bu myomlar çok sayıda ve büyüğe histeroskopik myomektomi teknik olarak zor olmaktadır ve ağır postoperatif intrauterin adezyonlara neden olarak steriliteye sebep olabilmektedir. Myometriuma uzanan derin submukoz myomlarda tedavi seçeneği subtotal histeroskopik myomektomi ve abdominal myomektomi olmalıdır. Uterin kaviteyi dolduracak şekilde yerleşmiş ise tedavinin ertelenmesi veya cerrahi uygulanması, hastanın yaşına, reproduktif öyküsüne, myomun boyutu ve lokalizasyonuna ve diğer tedavi seçeneklerinin zorluk derecesine bağlıdır.

Endometriumu yeterince zedeleyen herhangi bir olay intrauterin adezyonlara neden olabilir ve gebelik geçirmiş uterus hasara daha hassas olmaktadır. Gebelik kayıplarının en sık görülen küretaj nedeni olduğu düşünülürse intrauterin adezyonlar önce gebelik kayıpları sonrası oluşurken daha sonra tekrarlayan gebelik kayıplarına neden olmaktadır. İntrauterin adezyonlardaki tekrarlayan gebelik kayıplarının mekanizması azalmış fonksiyonel uterin hacim ve endometrial fibrozis ile plasental yetersizliğe neden olabilecek inflamasyondur (34).

Bu hastalardaki gebelik sonuçları genellikle kötüdür (%40-80 spontan gebelik kaybı, %25 preterm doğum) ve adezyolizis sonrası düzelme olmaktadır (%50-90 term doğum, %7-23 gebelik kaybı). Prognoz genellikle hastalık derecesi ile ilişkilidir.

### 2.1.2.2.3. İmmünolojik Nedenler

Alloimmun ve otoimmun mekanizmaların tekrarlayan gebelik kaybı nedeni oldukları bildirilmiştir. Otoimmun bozukluklarda kişinin özel bir bölümüne karşı immun yanıt oluşmaktadır. Sistemik lupus eritematozis ve antifosfolipid sendromu gibi klasik otoimmun hastalıklar da tekrarlayan gebelik kayıplarına neden olmaktadır. Alloimmun bozukluklarda fetal veya plasental antijenlere karşı anormal maternal immun yanıt oluşmaktadır. Bu yanıtlar, maternal sitotoksik antikor, maternal bloker antikorların yokluğu, "naturel killer" hücre fonksiyon ve dağılımlarındaki anormallikler şeklinde oluşmaktadır. Otoimmun bozukluklardan sistemik lupus eritematozis gebelik kayıplarıyla ilişkilidir. Çeşitli çalışmalarından elde edilen veriler kayıp riskinin yaklaşık %20 olduğunu belirtmektedir ve kayıplar ikinci ve üçüncü trimesterde olmaktadır (35). Genel popülasyonda sistemik lupuslu kadınlarda erken gebelik kayıpları sık görülen bir olay değildir fakat daha sonraki dönemlerde gebelik kayıp riskleri 2-4 kat (%6) yüksektir (36). Sistemik lupuslu kadınlarda görülen fetal ölümlerin hemen hepsi antifosfolipid antikorlarla ilişkilidir. Bu antikorlar fetal distres ve ölümden en duyarlı göstergedir (37,38). Konsepsiyon sırasında aktif hastalık, gebelik sürecinde sistemik lupus eritematozis başlaması ve renal hastalık gebelik kayıp riskini artırmaktadır (36). Dikkatli takip ve zamanında yapılan girişimler gebelik sonuçlarını düzeltmektedir (39,40). Genel olarak aktif sistemik lupus eritematozisli kadınlarda gebelik remisyon sağlanana kadar ertelenmelidir. Orta derecede böbrek yetersizliği olan kadınlar artmış gebelik kaybı riski nedeniyle uyarılmalıdırlar. Ağır böbrek yetersizliğinde gebelik önlenmelidir ve gebelik oluşursa preeklampsi ve preterm doğum riskinin yüksek olduğu bildirilmelidir. Antifosfolipid sendromu spesifik klinik ve laboratuvar özellikleri olan otoimmün bir hastalıktır, bu özelliklerden tanı koyabilmek için en az birer tanesi gerekir (41,42). Klinik tanı kriterleri tromboembolik olayları ve gebelik kaybını içerir. Ayrıca 2 laboratuvar tanı kriteri vardır. Birincisi lupus antikoagulan, bu da mevcudiyetini fosfolipid bağlı koagülasyon testlerinde gecikme ve bu değerler fazla miktarda fosfolipid eklenince düzelir fakat plazma ile düzelmez (43). İkincisi ise orta veya yüksek seviyelerdeki antikardiyolipin antikorlarının (IgG veya IgM) gösterilmesidir; normal kişilerin %3-5'inde düşük seviyeler görülebilir ama bu bulgu önemsizdir (44). Anormal laboratuvar bulguları en

az 6 hafta ara ile 2 kere gösterilmelidir. Her ne kadar tekrarlayan gebelik kayıpları olan kadınlar arasında antifosfolipid sendrom sıklığı az ise de (%3-5) bu bozukluk tekrarlayan gebelik kayıplarının potansiyel olarak tedavi edebilen bir nedenidir. Lupus antikoagulan ve antikardiyolipin antikörlerini tesbit eden testler minimal invaziv yöntemlerdir, ucuzdur ve bundan dolayı araştırmalarda tercih edilen metod olmalıdır. Diğer antifosfolipid antikörlerinin (anti-b2 glikoprotein 1. Antianneksin, antifosfolipidin, antifosfolipid etanolamin ve diğerleri) ölçümü tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda önerilebilir fakat ek olarak önemli bilgi sağlamamaktadır (36). Lupus antikoagulan ve antikardiyolipin antikör harici antifosfolipid antikörlerinin incelenmesi standardize edilmemiş ve yeteri kadar çalışılmamıştır. Klinik önemleri belirlenmemiştir ve birçok sağlıklı kadında düşük düzeylerde antifosfolipid antikörlere rastlanabilmektedir (36,43).

#### **2.1.2.2.4. Malnutrisyon**

Ağır beslenme bozukluğu, malnutrisyon da spontan abortuslarda gösterilmiştir (16).

#### **2.1.2.2.5. Emosyonel Faktörler**

Düşüğün emosyonel nedenleri spekülatifdir. Korku, üzüntü, öfke veya anksiyetenin abortusu desteklediğini gösteren geçerli kanıtlar yoktur (16).

#### **2.1.2.3. Toksik Faktörler**

Radyasyon, antineoplastik ilaçlar, anestetik gazlar, alkol ve nikotin gibi ajanların embriyotoksik olduğu gösterilmiştir. Kurşun, etilenoksit, formaldehit gibi diğer ajanlar aynı şekilde suçlanmışlardır (16).

#### **2.1.2.4. Travma**

Direk travma, örneğin; ateşli silah ile uterus yaralanması gibi veya gebelik korpus luteumunu taşıyan overin cerrahi olarak çıkarılması gibi direkt travma da spontan abortusa neden olabilir

### **2.1.3. Erken Gebelik Kayıplarında Semptom ve Bulgular**

Spontan abortus olgularında sıkça görülen 3 semptom vardır, bunlar;

**a) Vaginal kanama:** Çoğu kez sekonder bir amenoreyi takip eden bir kanamadır. Kanama gebeliğin haftasına ve olayın ilerleyiş tarzına göre bol miktarda veya abondan vasıfta olabilir. Rengi siyahtan kırmızıya kadar değişebilir. Kısa sürebilir veya günlerce devam edebilir. Fazla miktarda devam edip giden bir kanama kötü prognoz için bir gösterge olarak kabul edilir. Sonuçta giderek artan kasık ağrısı ve parça düşürmesi ile gebelik sona erer. Eğer gebelik ürünleri tam olarak atıldıysa kanama ve ağrı azalır, hasta rahatlar. Bu gerçekleşmediyse kanama ve ağrı devam eder.

**b) Pelvik ağrı:** Uterus kontraksiyonlarından ve servikal dilatasyondan kaynaklanır. Ağrı pelvis orta hatta ve simfisiz pubisin hemen arkasında künt vasıflı veya kramp tarzında olabilir.

**c) Düşen parça:** Gebelik objesi ve eklerinin tamamı veya bir kısmı olabilir. Kanamaya bağlı anemi veya preşok tablosu, enfeksiyon eklenirse pis kokulu kanlıvaginal akıntı, 38 derece ve üzeri vücut ısısı, koagülasyon bozukluğuna bağlı mukoza ve deride peteşi tarzında kanama görülebilir.

Ağrı ve kanamanın başladığı noktada gebeliğin geleceği büyük çoğunluğunda çoktan belirlenmiş durumdadır ve yapılacak girişimlerin hiç birisi bu kaçınılmaz sonu değiştirmeye yetmez. Embriyonun gelişmemiş olduğu bir gebelik, ne yapılırsa yapılsın devam etme şansına sahip değildir. Aynı şekilde, fizyolojik bir kanama söz konusu ise gerçek bir tehlike aslında zaten yoktur ve aslında hiçbir şey yapılmaya dahi gebelik devam edecektir. Geçmişte olduğu gibi günümüzde de gebeliğin devamı için bilimsel dayanağı olmayan pek çok önleme başvurulmuştur. Kanaması olan hastaya progesteron tedavisi bunlardan biridir. Böyle bir tedavi ancak luteal faz yetmezliği kanıtlanmış olgularda ve bulgular ortaya çıkınca değil, konsepsiyondan hemen sonra progesteron desteğinin başlanması gerekmektedir. Sporadik spontan gebelik kayıplarında böyle bir tedavinin etkili olduğu gösterilememiştir (22). Yatak istirahati de sıklıkla önerilen başka bir önlemdir, ancak etkin olduğuna dair kanıt yoktur. Cinsel ilişkiye ara verilmesi; ilişki sırasında spermdeki prostaglandinlerle temasın uterin kontraksiyonlara neden olabilmesi, servikal uyarı nedeniyle endojen prostaglandin salınımının artması, orgazm ve hatta meme başı uyarılması nedeniyle teorik olarak savunulabilir. Gerçekte sağlıklı gebelikler cinsel ilişkiden olumsuz etkilenmezler ve bu nedenle cinsel ilişki, tek başına, gebeliğin prognozu üzerinde esaslı bir rol oynamaz. Cinsel ilişki yasağının bir başka nedeni de serviksin açık olması nedeniyle arttığı ileri sürülen enfeksiyon riskidir. Bunu destekleyecek verilerde yoktur. Vaginal kanamanın başladığı gün gebeliğin zaten sahip olduğu %50 'lik devam etme şansı gerçekleşir ise önlemlerin işe yaradığı ve başta hekim olmak üzere bu başarının herkesin başarısı olduğu; %50'lik kaybetme riski gerçekleşirse gebeliğin devam etmesi için elden gelen her şeyin yapıldığı ve yine başta hekim olmak üzere bunda kimsenin kusuru ya da başarısızlığının olmadığı kolayca kabul edilecektir. Bu yaklaşımın gerçek adı "beklemek ve görmek"tir.

#### **2.1.4. Erken Gebelik Kayıplarında Tanısal Yaklaşım**

**a) Anamnez:** Erken gebelikte vaginal kanama ile başvuran hasta değerlendirilirken, hastanın önce menstruel, obstetrik ve jinekolojik öyküsü tam olarak alınır. Bu yapılırken, normal

olarak görülen en son mensin başlangıç tarihini, siklusların süresini, en son kullanılan korunma yöntemini, biliniyorsa gebe kalınan günü, mevcut kanamanın başlangıç zamanını ve yapıldıysa mevcut gebelikle ilgili önceki muayene ve laboratuvar (özellikle  $\beta$ -HCG ve USG) bulgularını öğrenmeye çalışılır. Bilinen ürogenital anormallikler, cinsel yolla bulaşan hastalıklar, pelvik enfeksiyonlar ve jinekolojik operasyonlar sorgulanır. Ayrıca düşen parça öyküsü alınabilir.

**b) Pelvik muayene:** Dış genitallerin inspeksiyonu ile üretradan veya hemoroidlerden kaynaklanan bir kanama kolayca tanınabilir. Takiben spekulum ile kanamanın nereden olduğu (vulvovaginal kondilomlar veya varisler, vulvovaginal travmalar, servikal erezyon, polip veya neoplazi gibi servikal patolojiler, serviks portio vaginalisi, vagen duvarı, polipoid odaklar veya lezyone sahalar) ve servikal dilatasyonun olup olmadığı anlaşılır. Steril bir over pensi ile serviks yüzeyi yoklanarak frajilite olup olmadığı anlaşılır. Servikal kanalda abort materyali görülürse forsepsle tutularak çıkarılır ve incelenir. Abort materyalinin incelenmesi gebeliğin ekstrauterin ya da intrauterin olduğu konusunda fikir verebilir. Bimanuel tuşe muayenesi ile de servikal açıklık, uterus büyüklüğü, kıvrımı ve hassasiyeti araştırılır.

**c) Görüntüleme yöntemleri :** Transvaginal ultrasonografi erken dönemdeki sağlıklı gebeliklerin ortaya konmasında en pratik, en maliyet etkin ve en hızlı sonuç veren yöntemdir. Erken gebelikle ilgili normal transvaginal ultrasonografi bulguları gebelik süresiyle yakın ilişkili bir seyir gösterir. 4-5 haftalık döneme kadar uterus içinde hiçbir şey görülmez. Sonra 5. haftada gebelik kesesi ortaya çıkar. Gebelik kesesi başlangıçta boştur ve ektopik gebeliğin psödogestasyonel kesesiyle karışabilir. Normal bir kesenin, düzgün konturlu, yuvarlak ve fundal olması beklenir. 5.5 gebelik haftasında küçük yuvarlak bir yapı olan yolk kesesi görüntülenebilir. Yolk kesesi embriyonik bir yapı olduğundan intrauterin gebeliğin kesin bir bulgusudur. 6-6.5 gebelik haftasında embriyonun kendisi görüntülenebilir ve 6-8 mm 'lik bir büyüklüğe ulaştığında kalp hareketleri saptanabilir. Transvaginal ultrasonografi ile ölçülen ortalama kese çapının 25 mm'nin altında olduğu durumlarda tanısal ve prognostik bir değerlendirme yapmak zordur. Sağlıklı bir gebelik kesesinin çapı her gün 1mm kadar artar. Ortalama kese çapı 25 mm'den büyük ise kese içerisinde embriyo gözlenmelidir. Eğer embriyoda kalp atımı izlenirse bu gebeliğin canlı bir bebekle sonuçlanma şansı %97'dir (45). Kesenin anormal görülmesi kötü bir prognoz göstergesidir. Subkoryonik bir hemoraji varlığında spontan gebelik kaybı riski %30'dur. Hemoraji plasentanın implantasyon yerine ne kadar yakınsa risk o kadar yüksektir. Kanamalı hastada uterus içerisinde debrislerin

bulunması kısmi veya tam bir spontan gebelik kaybını akla getirir. Kötü prognoz göstergesi olan diğer faktörler şunlardır (45).

- Gebelik kesesinin anormal bir şekle sahip olması
- Ortalama kese çapının günlük 1 mm büyüme göstermemesi.
- Ortalama kese çapı 20–25 mm olduğu halde embriyo görülmemesi.
- Embriyo 5–8 mm 'lik bir uzunluğa ulaştığı halde kalp atımının izlenmemesi.
- 8. haftadan sonra kalp atım hızının dakikada 85'ten az olması.

**d) Serum  $\beta$ -HCG değeri:** Serum  $\beta$ -HCG değeri sağlıklı gelişen gebelerde gebeliğin 8 haftasına kadar her 48 saatte bir %66 oranında artış gösterir . Gebeliğin 10–14. haftalarında en yüksek düzeylerine ulaşır ve bundan sonra azalmaya başlar. Bundan dolayı, bu dönemden sonra klinik karar vermede değeri çok azalır. Sonucun negatif çıkması ise fetal ölümün habercisidir.

**e) Serum progesteron düzeyleri:** 25 ng/ml'den yüksek progesteron düzeylerinde olguların %95' inden daha fazlasında sağlıklı bir gebelik olduğu söylenebilir. 5 ng/ml'den daha az serum progesteron düzeyleri canlı bir gebeliğin bulunmadığını öngörebilir, fakat intrauterin mi, ekstrauterin mi olduğunu ayırt edemez. 5 ng/ml ile 25 ng/ml arasında çıkan değerler ise şüphelidir ve bu değerlere dayanarak bir yargıya varılmamalıdır.

### 2.1.5. Erken Gebelik Kayıplarında Tedavi

Spontan abortus tanısı kesin olarak konduktan sonra üç yaklaşım uygulanabilir.

- Cerahi tedavi (dilatasyon ve küretaj)
- Tıbbi tedavi
- İzleyici yaklaşım

#### 2.1.5.1. Dilatasyon ve Küretaj

Ülkemizde ve dünyada halen 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 yapılabilir. Uterusun tam boşaltılamaması, perfore edilmesi, işlem sonrası enfeksiyon gelişmesi ve anesteziye bağlı komplikasyonlar görülebilir. Asherman sendromu riski vakum aspirasyonun ardından keskin küretaj yapılan olgularda en fazladır. İşlemden sonra kanama kontrolü sağlamak amacıyla her dört saatte bir 0.2 mg metil ergonovin drajeleri kullanılabilir. 24 saatlik bir uygulama genellikle yeterlidir. Şüpheli olgular dışında rutin antibiyotik

profilaksisine gerek yoktur. Küretaj materyali patolojik değerlendirmeden geçirilmeli, gerekli durumlarda genetik değerlendirme yapılmalıdır.

### **2.1.5.2. Tıbbi tedavi**

Cerrahi tedaviden kaçınan, spontan rezolüsyon için beklemeyen olgular için bir seçimdir. Vaginal misoprostol oral kullanıma göre daha etkilidir ve olguların çoğunda 48 saat içerisinde gebeliğin sonuçlanmasını sağlayabilmektedir. Mifepriston ile bu oran yarı yarıyadır. 7 haftadan küçük gebelerde misoprostol uygulaması ile olguların %90'ından fazlasında tam sonuç alınabilmektedir. Ancak parite arttıkça başarı oranı azalmaktadır. Tıbbi tedaviyi tercih eden hastaların bu tedavi sırasında normalden daha fazla vaginal kanama, kasık ağrısı ve bulantı yaşayabileceklerini bilmeleri gereklidir.

### **2.1.5.3. İzleyici yaklaşım**

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

## **2.2 Total Oksidan Seviye-Total Antioksidan Seviye-Oksidatif Stres İndeksi**

Reaktif oksijen türleri, metabolik ve fizyolojik süreçlerde üretilir, organizmada zararlı oksidatif reaksiyonlar meydana gelebilir. Bunlar enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan mekanizmalarla uzaklaştırılır. Bazı durumlarda, oksidanlardaki artış, ve antioksidanlarda azalma önlenemez. Oksidan/antioksidan denge, oksidatif taraf lehine kayar. Sonuç olarak, 100'den fazla hastalığa neden olan oksidatif stres meydana gelir (şekil 1) (46,47).

Oksidan moleküller endojen olarak organizmada üretildiği gibi, dış çevreden de alınabilir. Elektron transport zinciri (ETS) ve ksantin oksidaz, glikolat ve monoamin oksidaz gibi oksidatif enzimler, majör endojen reaktif oksijen kaynaklarıdır. Erişkinde istirahatte  $O_2$  tüketimi, 3.5 mL  $O_2$ /kg/dk.'dır. Bunun %1'i süperoksid radikal anyon üretirse, ( $O_2^-$ ) bu 0.147 mol/gün'e denk gelir. Egzersiz sırasında  $O_2$  alımının artmasıyla 10 katına kadar artabilir. Enflamasyonda, NADPH oksidaz ve myeloperoksidaz aktiviteleri oksidan yükü artırır. Bundan başka ultraviyole ışınlar ve sigara eksojen oksidanların önemli bir kaynağıdır (48-52).

TOS, total peroksid (TP), serum oksidan aktivitesi (SOA), reaktif oksijen metabolitleri (ROM) eş anlamda kullanılan tanımlamalardır.

Serum total protein, albumin, ürik asid, bilirubin ve vitamin C vücuttaki antioksidanlardır (53).

Total peroksidin, total antioksidan potansiyele yüzde olarak oranı oksidatif stres indeksini verir (54).

### 2.2.1. Serbest Radikaller

En dış yörüngede eşlenmemiş bir elektronu bulunan molekül ya da molekül gruplarına “radikal” adı verilmektedir. Molekülün kimyasal simgesinin sağ üst köşesine konan nokta veya çizgiyle gösterilir ( $R^{\cdot}$ ,  $R^{\cdot}$ ). Oksijen 8 atom numaralı olan ve doğada dioksijen ( $O_2$ ) olarak bulunan kararsız bir elementtir (55-60).

Oksijen molekülündeki aynı yöne dönen iki elektrona sahip 2P son orbitali önemlidir. Bu orbitallerden herhangi birindeki elektron, bir orbitali bırakıp diğerine geçtiğinde veya farklı yönde döndüğünde “singlet oksijen” oluşur. Orbitallerden birine ters dönüşlü iki elektron veya ikisine ters dönüşlü iki elektron daha gelirse “oksijen radikali” elde edilir (Tablo 1).

**Tablo 1: Oksijen Türevi Bileşikler**

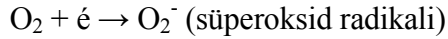
Radikaller	Radikal Olmayanlar
Hidroksil ( $HO^{\cdot}$ )	Hidrojen Peroksit ( $H_2O_2$ )
Alkoksil ( $RO^{\cdot}$ )	Singlet Oksijen ( $O_2\uparrow\downarrow$ )
Peroksil ( $ROO^{\cdot}$ )	Ozon ( $O_3$ )
Superoksit ( $O_2^{\cdot}$ )	Hipoklorid ( $HOCl$ )
Nitrik oksit ( $NO^{\cdot}$ )	Lipid hidroperoksit ( $LOOH$ )
Azot dioksit ( $NO_2^{\cdot}$ )	Peroksinitrit ( $ONOO^{\cdot}$ )

Oluşan radikal eşleşmemiş tek elektronu nedeniyle çok dengesizdir ve hızla ortamdan kaybolur. Bu yüzden bu radikaller tek elektronlarını bir başka moleküle verebilir (redüksiyon), ya da bir başka molekülden elektron alarak elektron çifti oluşturabilirler (oksidasyon). Sonuçta nonradikal yapıyı radikal şekle dönüştürebilirler. Bu özellikleri ile reaktif oksijen partikülleri iki ana başlık altında incelenmektedir (61).



### 2.2.1.1. Süperoksit Radikalleri ( $O_2^-$ )

Zayıf bir oksidan olan süperoksit radikalının kendi başına önemli hücre hasarlarına yol açması mümkün görülmemektedir. Ancak süperoksit radikalleri oksidatif strese yol açabilen bir dizi reaksiyonları başlatabilir (62). Bu reaksiyonların en önemlilerinden biri Haber-Weiss reaksiyonudur. Bu reaksiyonda  $O_2$  ve  $H_2O_2$  demir varlığında etkileşerek oldukça reaktif olan  $HO^-$  radikallerini oluşturmaktadırlar.



Üretilen bu  $OH^-$  Radikalleri oldukça reaktif olup DNA gibi yapılarla reaksiyonlara girerek önemli hasarlara yol açabilmektedir (63).

Süperoksit radikalleri çok kısa bir yarı ömre sahip olup dismutasyon reaksiyonu ile  $H_2O_2$  ve oksijen üretirler. Dismutasyon reaksiyonu spontan olarak meydana gelmekte ve reaksiyon SOD enzimi ile katalizlenmektedir.



### 2.2.1.2. Hidroksil Radikalleri ( $HO^-$ )

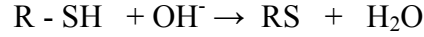
Hidroksil radikali, biyolojik sistemlerde bulunan en güçlü serbest radikaldir. Dokular radyasyona maruz kaldıklarında, enerjinin çoğu hücre içindeki su tarafından absorblanır ve radyasyon oksijen-hidrojen arasında kovalent bağa neden olur. Sonuçta şekilde görüldüğü gibi iki radikal meydana gelir. Bu radikallerden biri hidrojen ( $H^-$ ) ve diğeri ise hidroksil radikaldir ( $OH^-$ ).



Yine  $OH^-$  aromatik halkaya katılma özelliği gösterdiklerinden DNA ve RNA'da bulunan pürin ve pirimidin bazlarına katılarak radikal oluşumuna neden olurlar. Bir dizi reaksiyona katılabilen  $OH^-$  radikalleri DNA'nın baz ve şekerlerinde ciddi hasarlar oluşturarak DNA iplik kırılmalarına neden olurlar. Hasar çok kapsamlı olursa hücrel koruyucu

sistemler tarafından tamir edilemeyebilir ve bunun sonucunda mutasyonlar ve hücre ölümleri meydana gelir (62-66).

DNA'nın pürin ve pirimidin bazları ile etkileşmenin yanı sıra OH<sup>-</sup> radikalleri tiol grubu içeren biyolojik moleküllerden H atomu da koparabilmektedirler.



Sülfür radikalleri, O<sub>2</sub> ile kombine olabilir ve oksisülfür radikallerini oluştururlar. RSO<sub>2</sub> ve RSO gibi bunların birçoğu da biyolojik moleküllerde hasara neden olurlar.

OH<sup>-</sup>'in sebep olduğu en iyi karakterize edilmiş olan biyolojik hasar lipid peroksidasyon olayıdır. OH<sup>-</sup> membran fosfolipitlerinin doymamış yağ asit yan zincirlerine hücum eder (Araşidonik asit gibi). Böylece OH<sup>-</sup> radikalleri, yüzlerce yağ asitlerinin yan zincirlerini lipid hidroperoksitlere dönüştürür. Membranda lipid hidroperoksitlerinin birikimi membran fonksiyonunu bozar. Peroksil radikaller ve sitotoksik aldehytler, membran proteinlerinde ciddi bir hasara neden olurlar ve membrana bağlı bazı enzimleri ve reseptörleri inaktive ederler (67-70).

Serbest radikaller organizmada normal olarak meydana gelen oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonları sırasında olduğu gibi çeşitli dış kaynaklı etkenlerle de oluşabilir. Hücre organellerinin her biri farklı miktarda radikal oluşumuna sebep olurlar. Bunların yanısıra radyasyon, stres ve ksenobiyotikler aktive olmuş fagositlerde serbest radikal üretimini artırırlar. Sitokrom P 450, sitokrom b5, ksantin oksidaz, triptofan dioksijenaz, lipooksijenaz, prostoglandin sentetaz, hemoglobin, flavoproteinler, lipid peroksidasyonu, oksidatif stress yapan iskemi, travma ve intoksikasyon gibi durumlar, mitokondrial ETS, moleküler otooksidasyon yapan tiol, hidrokinon, katekolamin, flavin ve antibiyotik gibi moleküllerin hepsi hücrel serbest radikalleri oluştururlar (71,72).

Fizyolojik olarak reaktif oksijen türlerinin temel kaynağı normal oksijen metabolizmasıdır. Dolayısıyla fizyolojik koşullar altında mitokondriyal ETS serbest radikal üretiminin en önemli kısmını oluşturmaktadır (73). Kimyasal ajanların serbest radikal oluşturmadaki en önemli mekanizmaları, mikrozomal sitokrom P-450 sistemi ile aktivasyonudur. Bu sistem, molekülleri indirgeyerek veya oksitleyerek serbest radikal oluşturur (74).

Radyasyon, sigara dumanı, zehirli gazlar, bazı ilaçlar, kanserojen maddeler ve pestisitler en önemli ekzojen serbest radikal üretim kaynakları olarak bilinirler (75).

### **2.2.2.1. Lipidlere Etki**

Serbest radikallerin en önemli etkisi lipidler üzerine yaptığı etkidir. Bu lipid peroksidasyonu olarak adlandırılır (76,77).

Lipid peroksidleri hücre zarlarının önemli bir komponentidir. Fe, Cu gibi geçiş metallere varlığında alkoksi ve peroksi radikallerini verirler. Bu nedenle Fe veya Cu tuzları lipid peroksidasyonunun hızını arttırmaları. Sonuçta hücre zarının akışkanlığını ve permeabilitesini azaltarak zar bütünlüğünün bozulmasına yol açarlar. Lizozomal membranların tahribi hidrolitik enzimlerin salınmasına ve intrasellüler sindirime neden olur. Biriken hidroperoksidler direkt olarak toksik etki göstermenin yanısıra duyarlı aminoasit kalıntılarını (metionin, histin, sistein, lizin) okside eder veya zincir polimerizasyon reaksiyonlarıyla enzimleri inaktive edebilirler (78-80).

### **2.2.2.2. Proteinlere Etki**

Serbest radikallerin proteinlere etkisi proteinlerin aminoasit içeriğine göre değişir. Protein molekülleri üzerindeki sülfhidril veya amino gruplarıyla serbest radikallerin etkileşmesi sonucu proteinlerde oluşan yapısal değişiklikler üçe ayrılır: 1) Amino asitlerin modifikasyonu, 2) Proteinlerin fragmentasyonu, 3) Proteinlerin agregasyonu veya çapraz bağlanmalarıdır (76). Proteinin temel yapısındaki değişme, antijenitesindeki değişmeye ve proteolize hassasiyete yol açabilir. Radikaller, membran proteinleri ile reaksiyona girip enzim, nörotransmitter ve reseptör proteinlerinin fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilirler (81,82). Serbest radikallerin etkisiyle IgG ve albümin gibi fazla sayıda disülfid bağı bulunduran proteinlerin üç boyutlu yapıları bozulur. Böylece normal fonksiyonlarını yerine getiremezler. Hem proteinleri de serbest radikallerden önemli oranda zarar görürler. Özellikle oksihemoglobinin  $O_2$  veya  $H_2O_2$  ile reaksiyonu methemoglobin oluşumuna sebep olur (83,84).

### **2.2.2.3. Karbonhidratlara etki:**

Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), peroksit ve okzoaldehit meydana gelir. Bunlar diyabet ve sigara içimi ile ilişkili kronik hastalıklar gibi patolojik süreçlerde önemli rol oynarlar (82).

Enflamatuvar eklem hastalıklarında synovial sıvıya geçen polimorfonükleer lökositlerden (PML) ekstrasellüler sıvıya salınan  $H_2O_2$  ve  $O_2$  buradaki mukopolisakkarit olan hyalüronik asidi parçalarlar (83). Gözün vitröz sıvısında bol miktarda hyalüronik asit bulunur. Bunun da oksidatif hasarı katarakt oluşumuna katkıda bulunur (84).

#### **2.2.2.4. DNA'ya Etki**

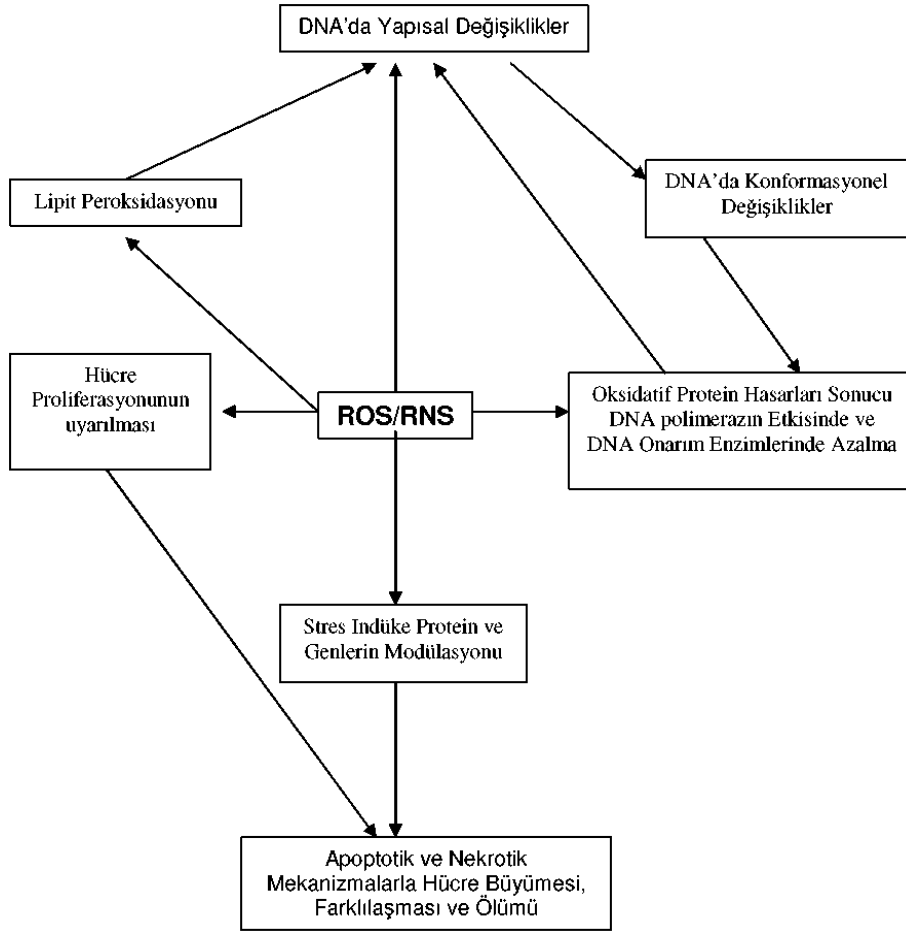
Serbest radikallerin, DNA atakları mutasyonlara ve hücre ölümlerine yol açmaktadır. Hidroksil radikali bazlarla ve deoksiribozlarla kolayca reaksiyona girer. Hidrojen peroksit ise membranlardan kolayca geçebileceğinden hücre çekirdeğindeki DNA'ya ulaşır ve hücre disfonksiyonuna hatta ölümüne yol açar. Bu nedenle DNA kolay zarar görebilen bir moleküldür.

ROM ve RNS ile DNA hasarlarının çok az bir kısmı doğal olarak meydana gelmektedir. DNA hasarlarının oluşumunda yer alan endojen reaksiyonlar; oksidasyon, metilasyon, depürinasyon ve deaminasyon reaksiyonlarıdır. Nitrik oksid veya nitrojen dioksit ( $NO_2$ ), peroksinitrit ( $ONOO^-$ ), dinitrojen trioksit ( $N_2O_3$ ) ve nitrik asit ( $HNO_3$ ) gibi reaktif ürünleri, nitrozasyon ve deaminasyon reaksiyonları ile mutajenik aktivite gösterirler (84).

Baz ve şeker radikallerinin reaksiyonları; değişik modifiye baz ve şekerler, kontrolsüz baz dizilimi, zincir kırılmaları ve DNA-protein çapraz bağlarını meydana getirirler. Oksidatif DNA hasarları da denilen bu tip hasarlar mutageneze, kanserogeneze ve yaşlanmaya yol açmaktadır (83).

#### **2.2.3. Antioksidan Savunma Sistemleri**

Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta "antioksidan savunma sistemi" adı verilen birçok savunma mekanizmaları gelişmiştir. Bütün hücreler güçlü savunma sistemlerinin varlığı ile oksidatif strese karşı savaşmaktadırlar. Savunma sistemlerini serbest radikal tutucuları ve bazı enzimler oluşturmaktadırlar (82).

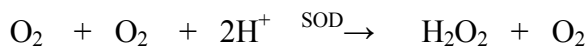


Şekil 1. Reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin (ROS veRNS) vücuttaki etkileri.

### 2.2.3.1. Enzimatik Antioksidanlar

#### Süperoksit Dismutaz

SOD, süperoksit anyonunun hidrojen perokside dismutasyonunu katalizler.



SOD, glutatyon peroksidaz ve katalaz oksijen radikalleriyle oluşan hasara karşı başlıca enzimatik savunma mekanizmalarıdır (79,80).

#### Katalaz

Hidrojen peroksiti suya dönüştürerek ortamdan uzaklaştırır (81).

#### Glutatyon Peroksidaz

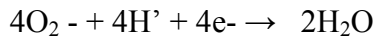
Hidrojenperoksidlerin indirgenmesinden sorumlu, selenyum atomu içeren sitozolik bir enzimdir (80).

### **Glutation-S-Transferazlar**

Başta araşidonik asid ve lineolat hidroperoksitleri olmak üzere lipid peroksitlerine karşı GST'lar Se-bağımsız GSH peroksidaz aktivitesi göstererek bir defans mekanizması oluştururlar.

### **Mitokondrial Sitokrom Oksidaz**

Solunum zincirinin son enzimi olan sitokrom oksidaz, aşağıdaki reaksiyonla süperoksiti detoksifiye eden enzimdir.



### **2.2.3.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar**

#### **Askorbik Asit**

Lipid peroksidasyonunu başlatan radikallerin etkilerini yok ederek, lipidleri oksidasyona karşı korur. Antiproteazların oksidan maddeler ile inaktive olmasını engeller. Fagositozda oksidatif parçalanma ürünlerinin zararlı etkilerini önler. E vitamini ile birlikte LDL oksidasyonun engeller (82).

#### **$\beta$ -Karoten (Vitamin A ön maddesi)**

$\beta$ -karoten yağda çözünen bir antioksidan olarak, serbest radikaller biyolojik hedeflerle etkileşime girmeden önce direkt olarak onları yakalayabilir ve aynı zamanda zincir kıran bir antioksidan olarak da etki ederek peroksit radikallerinin oluşumunu önler (82,83).

#### **Vitamin E ( $\alpha$ -Tokoferol)**

$\alpha$ -Tokoferol yağda çözünen ve zincir-kırıcı bir antioksidandır. En önemli görevi oksijen serbest radikallerinin ataklarına karşı membran lipidlerindeki yağ asitlerini korumaktır (84).

#### **Polifenoller**

Fenoller, aromatik halkaya bağlı OH grubu içeren etkili antioksidanlardır.

#### **Transferin ve Laktoferrin**

Demiri bağlayarak lipid peroksidasyonu ve demir katalizli Haber-Weiss reaksiyonlarına katılımını durdurur veya yavaşlatır.

**Seruloplazmin**

Demir ve bakır bağımlı lipid peroksidasyonu inhibe eder. Daha az önemli olmakla birlikte süperoksit radikali ile reaksiyona da girer.

**Albümin**

Albümin kuvvetli şekilde bakır ve zayıf olarak da demiri bağlar. Albumin yüzeyinde oluşacak olan OH<sup>-</sup> radikali albumin tarafından temizlenir. Aynı zamanda myeloperoksidaz türevi bir oksidan olan HOCl'yi hızlı bir şekilde temizler.

**Ürik Asit**

Kuvvetli olarak demir ve bakır bağlama yeteneği, antioksidatif rolünün önemli bir parçasıdır. Lipid peroksidasyonunu inhibe etme ve radikalleri temizleme görevine sahiptir.

**Bilirubin**

Yağ asitlerini, peroksidasyona karşı koruma görevine sahiptir.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya 60 hasta alındı. Tekrarlayan gebelik kaybı olup şu an gebeliği bulunan 30 hasta (hasta grubu), kontrol grubu olarak da gebelik kaybı bulunmayan ve şu an gebe olan 30 hasta alındı (kontrol grubu). Hasta ve kontrol grubu seçilirken sistemik hastalığı bulunanlar ve sigara kullananlar çalışma dışında tutuldu. Gruplar; yaş, gebelik haftası, TAS, TOS, OSI, hemoglobin, lökosit, trombosit, APTT ve INR yönünden *Independent Samples T Test* kullanılarak karşılaştırılmıştır (Tablo 2).

**Tablo 2. Değişkenlerin ortalama değerleri ve standart Sapmaları.**

	<b>Hasta grubu</b> <b>Ortalama ve SS</b>	<b>Kontrol grubu</b> <b>Ortalama ve SS</b>	<b>p değeri</b>
<b>Yaş</b>	26.43±5.1	28.2±7	0.26
<b>Gebelik haftası</b>	17±8	20.7±6.9	0.063
<b>TAS</b>	1.26±0.158	1.4±0.25	<b>0.013*</b>
<b>TOS</b>	3.8±1.35	3±1.27	<b>0.032*</b>
<b>OSI</b>	0.3±0.12	0.23±0.1	<b>0.007*</b>
<b>Hemoglobin düzeyi (gr/dl)</b>	12.48±0.97	12.4±0.74	0.74
<b>INR</b>	1.02±0.079	0.99±0.085	0.14
<b>aPTT (saniye)</b>	29.74±2.1	29.95±1.863	0.685
<b>Lökosit sayısı*1000 (sayı/ml)</b>	9.378±2.24	10±2.43	0.24
<b>Trombosit sayısı*1000 (sayı/ml)</b>	245.97±52	252±51.9	0.637

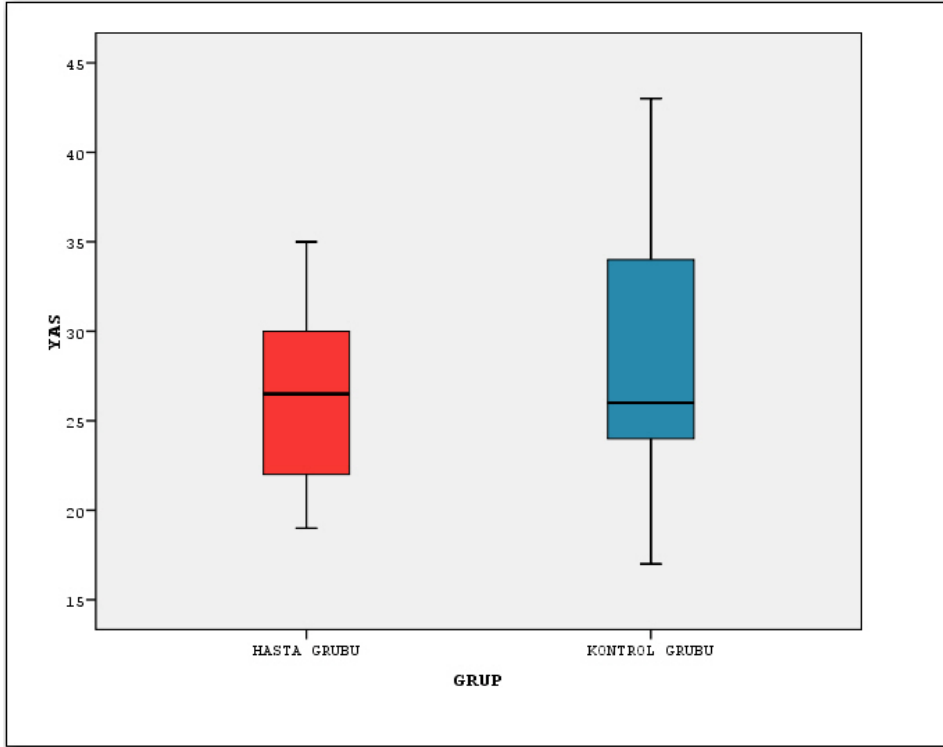
\*p değeri 0.05 in altında anlamlıdır.



## Hasta Özellikleri:

### Hasta yaş grubu

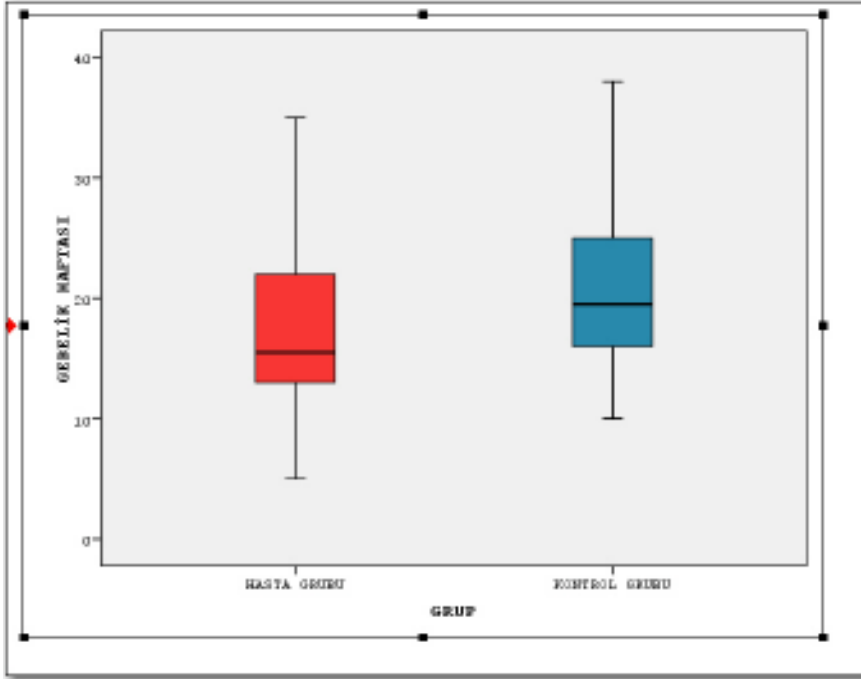
Hasta grubunun yaş ortalaması 19 ile 34 arasında değişmekteydi (ortalama yaş  $26.4 \pm 5.1$ ). Kontrol grubunda yaş aralığı 18 ile 43 arasında değişmekteydi (ortalama  $28.2 \pm 7$ ). İki grup arasında istatistiki bir fark saptanmadı ( $p=0.26$ ) (Şekil 2).



Şekil 2: Grupların yaş grafiği ( $p=0.26$ ).

### Gebelik haftası

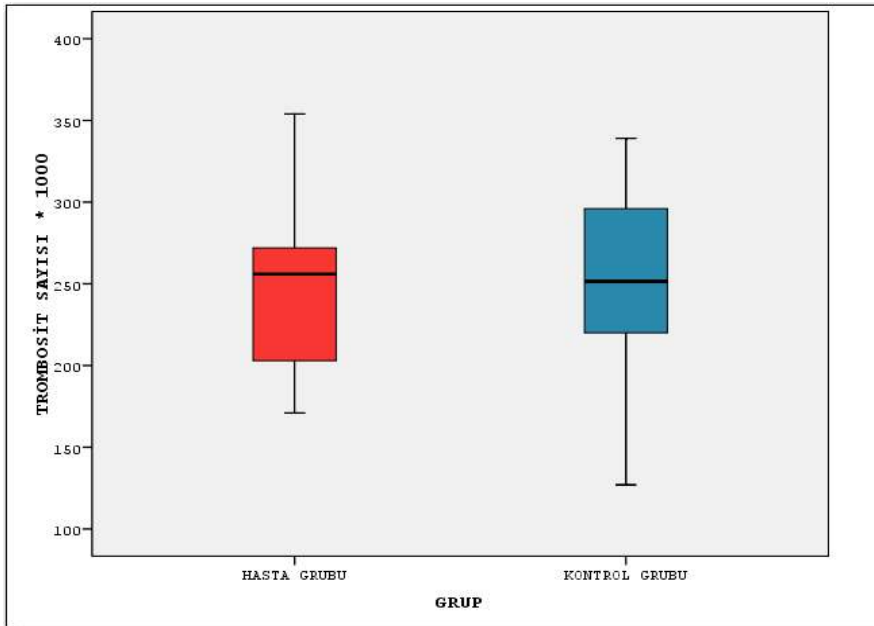
Hasta grubunu oluşturan gebelerin gebelik haftası 7-35 hafta arasında değişmekteydi (ortalama hafta  $17 \pm 8$ ). Kontrol grubunu oluşturan gebelerin gebelik haftası ise 10-38 hafta arasındaydı (ortalama hafta  $20.7 \pm 6.9$ ). İki grup arasında istatistiki bir fark saptanmadı ( $p=0.063$ ) (Şekil 3).



Şekil 3: Grupların gebelik haftası grafiği (p=0.063) .

### Trombosit sayısı

Hasta grubunun trombosit sayısı  $246000 \pm 52000$ , kontrol grubunun ise  $252000 \pm 52000$ 'di ve fark saptanmadı (p=0.637) (şekil 4).

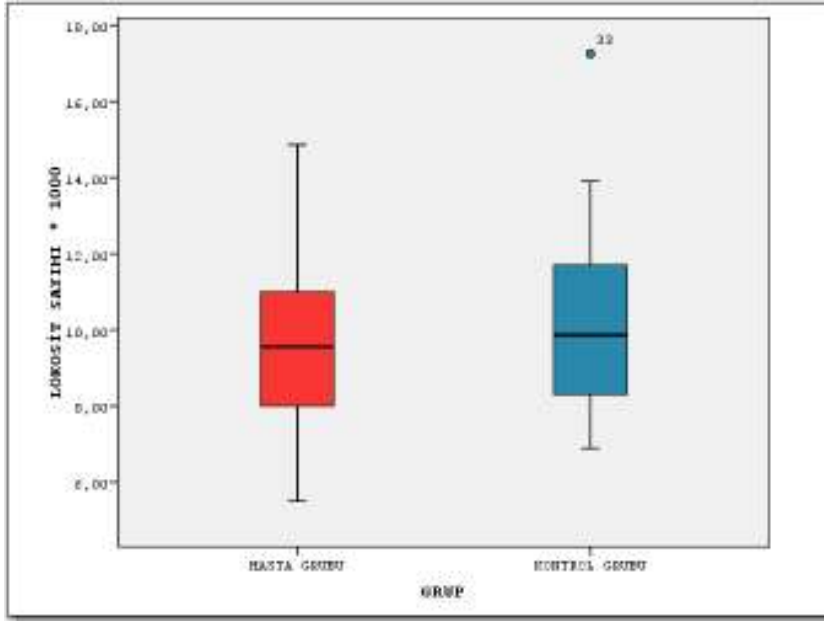


Şekil 4: Grupların trombosit düzeyleri (p=0.637) .

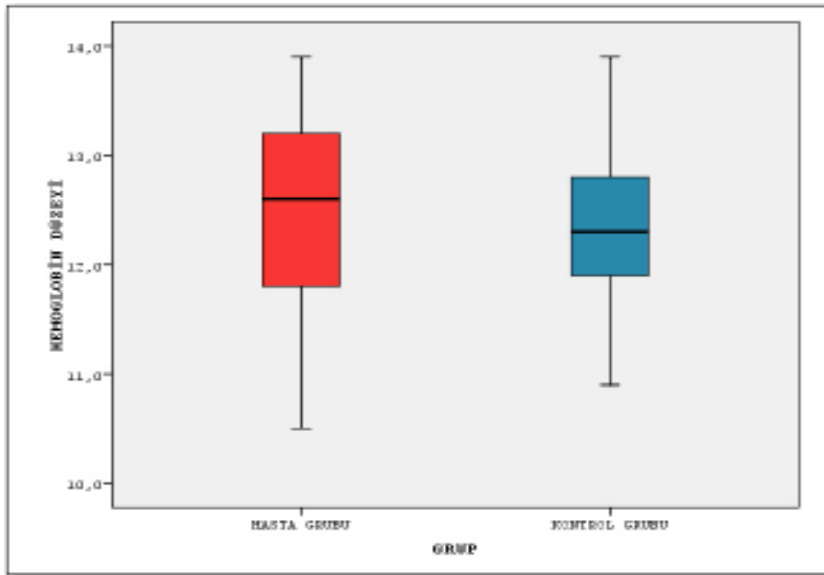
### Lökosit ve hemoglobin düzeyleri

Hasta ve kontrol grubunun lökosit düzeyi sırasıyla  $9.378 \pm 2.24$  ve  $10 \pm 2.43$  olup ( $p=0.24$ ) (şekil 5).

Hasta ve kontrol grubunun hemoglobin düzeyi sırasıyla  $12.48 \pm 0.97$  ve  $12.4 \pm 0.74$  olup ( $P=0.74$ ) (şekil 6).



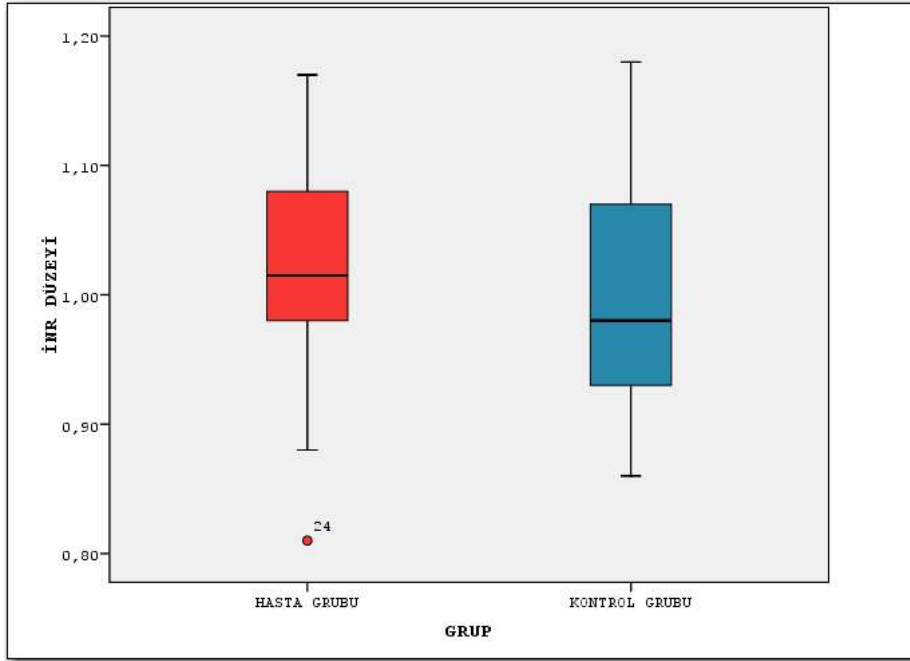
Şekil 5: Grupların lökosit düzeyleri ( $p=0.24$ ).



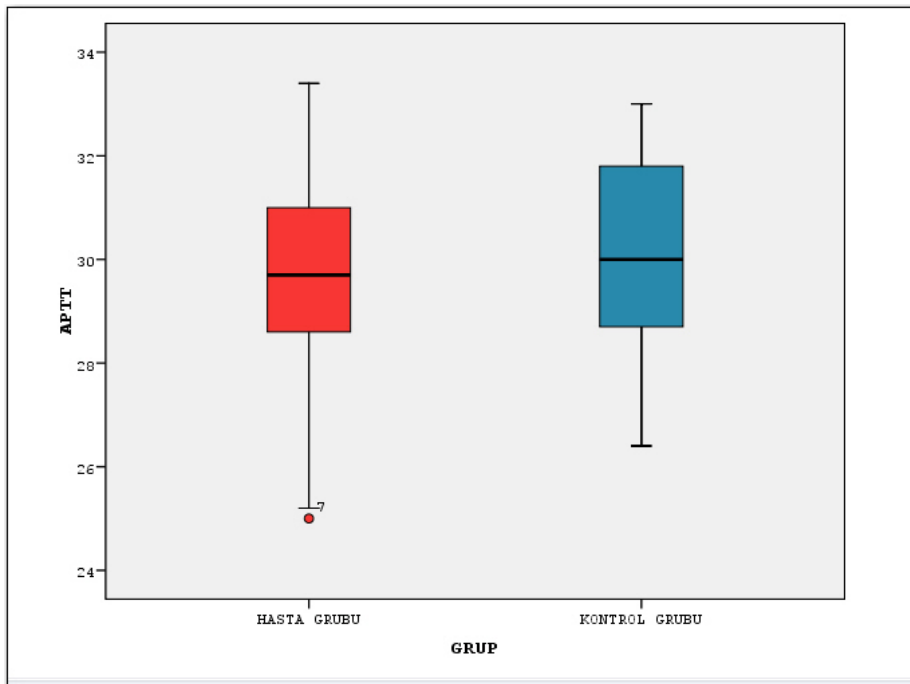
Şekil 6: Grupların hemoglobin düzeyleri ( $p=0.74$ ).

### APTT ve INR düzeyleri.

Hasta ve kontrol grubu arasında APTT ve INR yönünden fark saptanmadı (şekil 7,8).



Şekil 7: Grupların INR düzeyi (p=0.14).



Şekil 8: Grupların aPTT düzeyi (p=0.685).

### TAS-TOS-OSI sonuçları

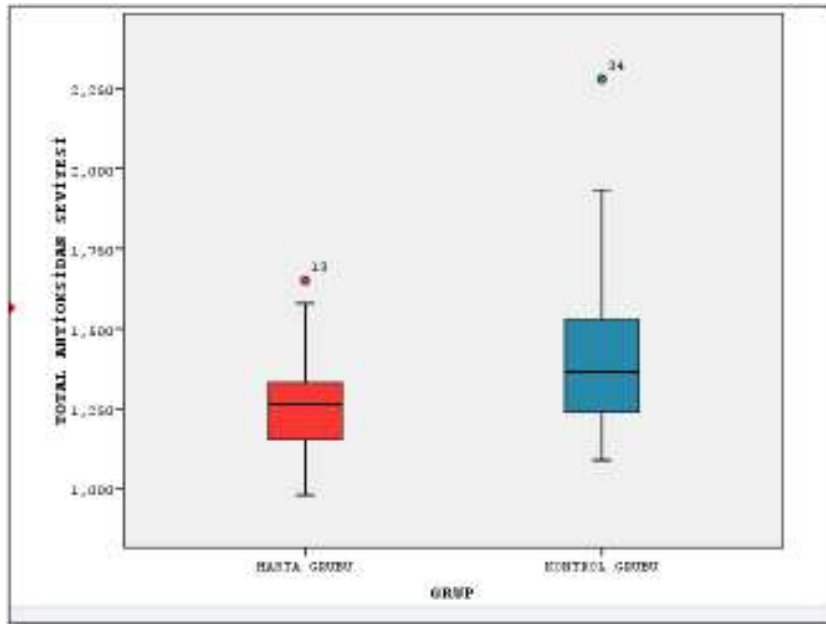
Hasta ve kontrol gruplarının TAS, TOS, OSI düzeyleri karşılaştırıldı (Tablo 3).

**Tablo 3: Hasta ve kontrol grubu TAS, TOS VE OSI değerleri.**

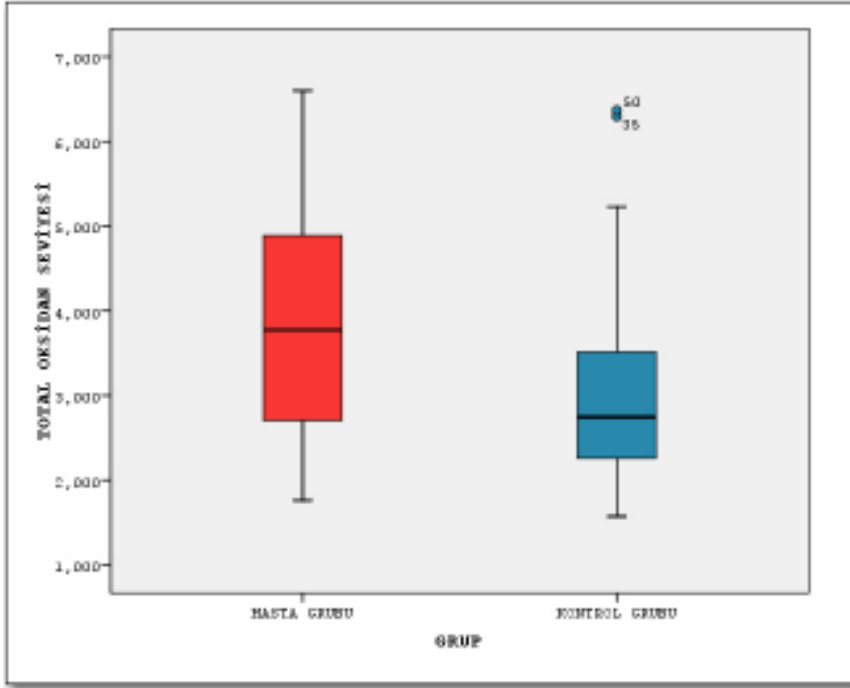
	<b>Hasta Grubu</b> Ortalama $\pm$ SS	<b>Kontrol Grubu</b> Ortalama $\pm$ SS	<b>p değeri</b>
<b>Total Antioksidan Seviye (TAS)</b>	1.26 $\pm$ 0.158	1.40 $\pm$ 0.25	<b>0.013</b>
<b>Total Oksidan Seviye (TOS)</b>	3.8 $\pm$ 1.349	3.06 $\pm$ 1.27	<b>0.032</b>
<b>Oksidatif Stres İndeksi (OSI)</b>	0.31 $\pm$ 0.12	0.227 $\pm$ 0.1	<b>0.007</b>

TAS Birimi: mmol Trolox Equv./L, TOS Birimi:  $\mu$ mol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Equv./L

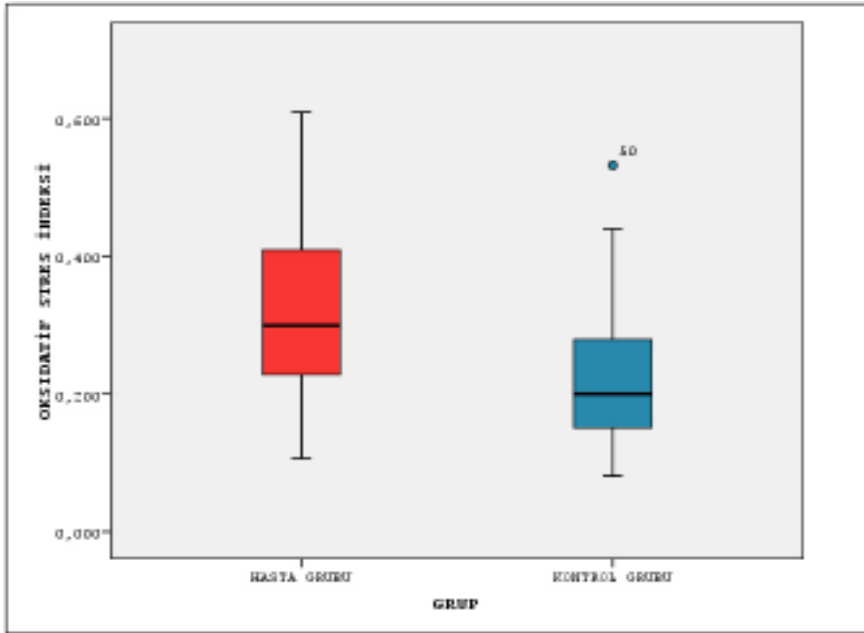
Karşılaştırma sonucunda kontrol ve hasta grubu arasında TAS için istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0.013), yine TOS için anlamlı fark bulundu (p=0.032) ve OSI için yüksek derecede anlamlı fark bulundu (p=0.007) (Şekil 9,10,11).



**Şekil 9: Total antioksidan seviye sonucu (mmol Trolox Equv./L).**



Şekil 10: Total oksidan seviye sonucu ( $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2\text{Equiv./L}$ ).



Şekil 11: Oksidatif stres indeksi.

Her iki grupta bulunan hastalar korelasyon açısından incelendiğinde TAS ile TOS ve OSI arasında negatif korelasyon varken, TOS ve OSI arasında pozitif korelasyon saptandı.

## 5. TARTIŞMA

Gebeliğin 20. haftasından önce kendiliğinden meydana gelen düşükler gebeliğin en sık görülen komplikasyonudur. Spontan abortus veya gebelik kaybı; WHO tarafından gebeliğin 20. haftasından önce (son menstruel dönemine göre) veya fetal ağırlığın 500 gr'ın altında, fetusla birlikte veya fetus olmaksızın gebelik ürünlerinin tamamının veya bir kısmının atılması ile gebeliğin istemsiz sonlanması olarak tanımlanmıştır (1). Gerçek insidansı bilinmese de klinik gebeliklerin yaklaşık %15'inin ve biyokimyasal gebeliklerin %60'ının düşükle sonuçlandığı tahmin edilmektedir (1).

Tekrarlayan düşük veya habitüel abortus 2 veya 3 ve üzerinde düşük olmasıdır. Etiyolojisinde özellikle kromozomal anormallikler, uterin malformasyonlar ve antifosfolipid sendromu başı çekmekle beraber, hormonal bozukluklar, enfeksiyonlar, sistemik hastalıklar, çevresel ajanlar ve immün faktörler sayılabilir. Bunun yanında sebebi bilinmeyen bir grup da bulunmaktadır.

Reaktif oksijen türleri diğer adıyla serbest radikaller metabolik ve fizyolojik süreçlerde üretilir, organizmada zararlı oksidatif reaksiyonlar meydana gelebilir. Fizyolojik olarak reaktif oksijen türlerinin temel kaynağı normal oksijen metabolizmasıdır. Dolayısıyla fizyolojik koşullar altında mitokondriyal ETS endojen serbest radikal üretiminin en önemli kısmını oluşturmaktadır (63). Radyasyon, sigara dumanı, zehirli gazlar, bazı ilaçlar, kanserojen maddeler ve pestisitler ise en önemli ekzojen serbest radikal üretim kaynakları olarak bilinirler (65). Bunlar enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan mekanizmalarla uzaklaştırılır. Bazı durumlarda, oksidanlardaki artış, ve antioksidanlarda azalma önlenemez. Bu süreç hücresel düzeyde hasara sebep olur. Oksidan / antioksidan denge, oksidatif taraf lehine kayar. Sonuç olarak, 100'den fazla hastalığa neden olan oksidatif stres meydana gelir (53,54). Serbest radikallerin en önemli etkisi lipidler üzerine yaptığı etkidir. Bu lipid peroksidasyonu olarak adlandırılır (66,67). Sonuçta hücre zarının akışkanlığını ve permeabilitesini azaltarak zar bütünlüğünün bozulmasına yol açarlar. Lizozomal membranların tahribi hidrolitik enzimlerin salınmasına ve intrasellüler sindirime neden olur. Bu lipid peroksidasyonu olarak adlandırılır (66,67). Serbest radikaller proteinleri de etkilerler.



Proteinin temel yapısındaki değişme, antijenitesindeki değişmeye ve proteolize hassasiyete yol açabilir. Radikaller, membran proteinleri ile reaksiyona girip enzim, nörotransmitter ve reseptör proteinlerinin fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilirler (72). Karbonhidratlara etkiler; monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), peroksit ve okzoaldehit meydana gelir. Bunlar diyabet ve sigara içimi ile ilişkili kronik hastalıklar gibi patolojik süreçlerde önemli rol oynarlar (72). Serbest radikallerin, DNA atakları mutasyonlara ve hücre ölümlerine yol açmaktadır. Hidroksil radikali bazlarla ve deoksiribozlarla kolayca reaksiyona girer. Hidrojen peroksit ise membranlardan kolayca geçebileceğinden hücre çekirdeğindeki DNA'ya ulaşır ve hücre disfonksiyonuna hatta ölümüne yol açar. Bu nedenle DNA kolay zarar görebilen bir moleküldür. Baz ve şeker radikallerinin reaksiyonları; değişik modifiye baz ve şekerler, kontrolsüz baz dizilimi, zincir kırılmaları ve DNA-protein çapraz bağlarını meydana getirirler. Oksidatif DNA hasarları da denilen bu tip hasarlar mutageneze, kanserogeneze ve yaşlanmaya yol açmaktadır (78).

Son yıllarda hücre düzeyinde meydana gelen bu hasarın düşüklere sebep olabileceğii düşülmüş ve bunun için çeşitli araştırmalar yapılmıştır.

Vural ve arkadaşlarının (85) 1999'da yaptıkları çalışmada 25 gebe olmayan kadın ile 25 normotansif gebe kontrol grubu olarak seçilmiş ve 120 habitüel abortus öyküsü olan gebe olmayan kadınlar da hasta grubunu oluşturmuştur. Hasta grubu da 4 alt gruba bölünmüştür; AUTO grubu (otoimmün bozukluk olan 25 hasta), LPD grubu (luteal faz defekti olan 25 hasta), AD grubu (anatomik defekti olan 20 hasta), UNex grubu (sebebi belli olmayan 50 hasta) olmak üzere 4 alt grup oluşturmuşlardır. Bu gruplarda antioksidanlara bakıldığında; AUTO, UNex ve LPD grubunda kontrol grubu ve AD grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Yine AUTO, UNex ve LPD kendi aralarında karşılaştırıldığında; AUTO ve UNex gruplarında C vitamini, E vitamini, eritrosit glutatyon ve total tiyollerden oluşan antioksidanlar LPD grubuna oranla anlamlı derecede düşük bulunmuştur (85). Bu düşmeye artmış lipid peroksidasyonu yani artmış oksidatif strese antioksidanların tüketilmesinin sebep olduğu düşünülmüş. Lipid peroksitlerin endotelial hücrelerden vazodilatör prostasiklinin salınımını inhibe ettiğii, peroksitlere bağıli hücrel hasarlanma sonucu trombosit hasarına sekonder tromboksan salınımı olduğu ve bu anormal prostasiklin-tromboksan dengesinin preeklampsi gibi vaskülopatilerde endotelial hücrel hasarlanmaya sebep olduğu vurgulanmıştır. Preeklampsili ve habitüel abortuslu hastalarda plasentalara bakıldığında mikrotromboz, vazospazma bağıli değişiklikler ve nekrozun ortak değişiklikler olduğu ve oksidanlardaki artış ile antioksidanlardaki azalmanın plasental değişikliklere sebep olan

prostasiklin ve tromboksan arasındaki dengenin bozulmasına sebep olabileceği söylemiştir. Habitüel abortuslu gebelerde antioksidan seviyesindeki azalmaya genetik kontrol, otoimmün hastalıklar ve immünite bozukluklarının neden olabileceği yorumuna da yer verilmiştir. Vural ve arkadaşları tarafından artmış oksidatif stresin habitüel abortus sebebi olabileceği gibi, habitüel abortusun da oksidatif stres artışına sebep olabileceği kanaatine varılmıştır. Bizim çalışmamızda da elde ettiğimiz veriler Vural ve arkadaşlarının çalışmasını destekler nitelikte olup habitüel abortuslu hastalarda TOS artışı ve TAS azalması saptanmıştır. Bu da bize habitüel abortus ile TAS, TOS ve OSİ arasında ilişkiyi göstermekle birlikte sebep-sonuç ayrımını ortaya koymamaktadır.

Şimşek ve arkadaşları (86) 1998'de Elazığ Üniversitesi'nde tekrarlayan düşüğü bulunan 40 kadın ve 40 sağlıklı kadında antioksidan olan lipoperoksidaz, glutatyon peroksidaz, vitamin A, E yönünden karşılaştırma yapmış ve hasta grubunda kontrol grubuna göre oksidan artışı ve antioksidanlarda anlamlı derecede düşme saptanmıştır. Şimşek ve arkadaşları Nicotra ve arkadaşlarının (87) habitüel abortuslu hastalarda trigiseritlerden hidrolizle oluşan serbest yağ asitlerini kontrole göre yüksekte bulmalarına atıfta bulunarak, hidrolizi sempatik sistem yani katekolaminlerin artırdığı varsayımından yola çıkarak; Plasental hasarlanmaya uterin vazokonstriksiyon sonucu gelişen plasental iskemi, hipoksi ve buna bağlı toksik oksidan moleküllerin üretim artışı olabileceği yorumunu yapmışlardır. Bu veriler ışığında oksidasyon artışı ve antioksidanların azalmasını habitüel abortusla ilişkilendirmişlerdir. Nicoretta'nın serbest yağ asidi artışını katekolamin artışına bağlaması ve buna ikincil plasental hasarlanma savı bizim için ilgi çekici olmakla birlikte katekolamin artışının ve sebeplerinin saptanması gerekirdi. Bu da yine habitüel abortuslarda katekolamin düzeylerine bakılması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Alexa ID. ve arkadaşları (88) 1996'da 34 sağlıklı gebe ve 20 preeklampsili gebeyi bazı antioksidanlar ve oksidanlar açısından karşılaştırmış. Preeklampsisi grubunda oksidanlarda artış ve antioksidanlarda azalma saptanmıştır. Bunu da plasental iskemi ve lökosit aktivasyonuna bağlı oksidasyon artışının sonucu olarak görmüşlerdir. Yani oksidan artışı ve antioksidan azalmasını bir sebep değil sonuç olarak yorumlamışlardır.

Serdar Z. ve arkadaşları (89) 2002 yılında 30 şiddetli preeklampsisi, 30 hafif preeklampsisi ve 50 sağlıklı gebede lipid oksidasyonu, protein oksidasyonu, vitamin E ve total karoten açısından karşılaştırmış. Şiddetli preeklampsisi grubunda diğer gruplara göre anlamlı düzeyde lipid peroksitte ve protein karbonillerinde artış, vitamin E ve karotende azalma saptanmışlardır. Normal gebeliklerde antioksidan seviyenin arttığını fakat preeklampsili

gebelerde yaklaşık %50 azalma olduğunu ve bunu da artmış oksidasyon sonrası antioksidanların tüketilmesine bağlı geliştiğini söylemişlerdir. Artmış oksidasyona bağlı lipid peroksid, protein karbonillerinin ve malonilaldehidin artışının endotelial disfonksiyon ve hasarlamaya dolayısıyla plasental hasarlanmaya sebep olabileceğini ve bu hastalarda antioksidan olan b-karoten ve E vitaminlerinin erken dönemde replasmanının faydalı olabileceği yorumunu yapmışlardır. Bu verilerin ışığında preeklampside olduğu gibi habitüel abortuslu hastalarda da b-karoten ve E vitamini takviyesi araştırılması düşünülebilir..

Wang ve arkadaşları (90) 12 sağlıklı gebe ile 16 hafif preeklampsili ve 19 şiddetli preeklampsili gebeyi prostasiklin, tromboksan, lipid peroksid ve E vitamini yönünden karşılaştırmıştır. Prostatiklin ve E vitamini her 2 preeklampsisi grubunda şiddetlide daha belirgin olmak üzere düşük olduğu ve tromboksan ile lipid peroksidlerin ise arttığı gözlenmiştir. Oksidatif stres artışının prostasiklin azalması ve tromboksan artışına bağlı endotelial zedelenmenin bir sonucu veya lipid peroksidlerin artışı ve E vitamini azalmasının preeklampsie predispozan olduğu yorumunu yapmışlardır.

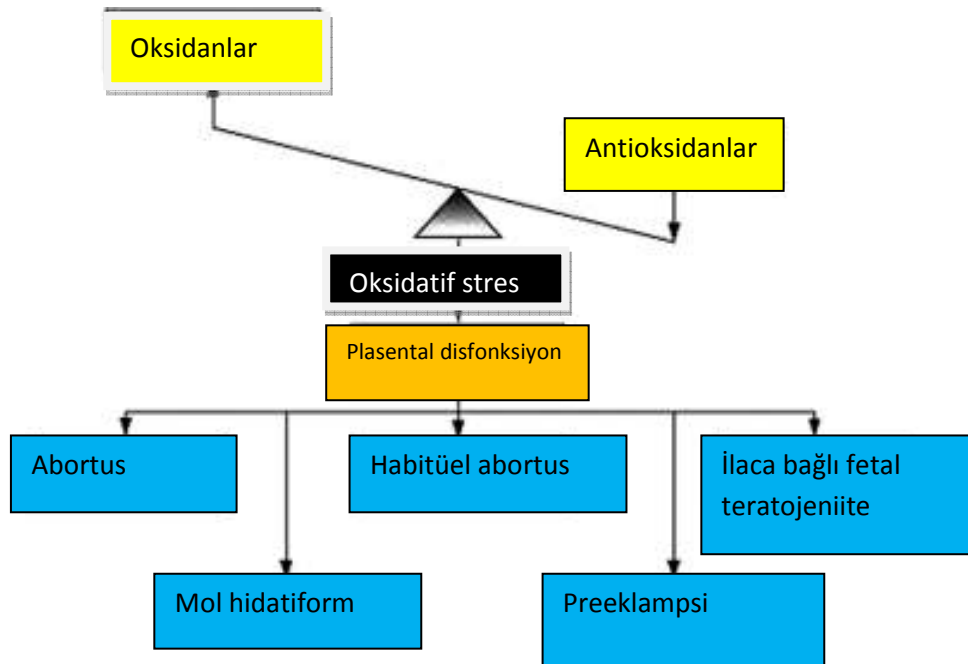
Bayhan ve arkadaşları (91) 44 sağlıklı gebe ve 45 hipertansif gebeyi( 27 preeklamptik ve 18 eklamptik gebe) oksidan olan lipid peroksid ve antioksidan enzim aktivitesi açısından karşılaştırmış. Hipertansif grupta kontrol grubuna göre lipid peroksid artışı ve antioksidan enzim aktivitesinde azalma gözle miş ve preeklampsisi ve eklampsisi patogenezinde oksidatif stres artışının sorumlu olabileceği düşünülmüştür.

Gupta ve arkadaşları (92) 1996-2005 yılları arasında yaptıkları literatür taramasında elde ettikleri verilere göre; Yüksek oksijen metabolizmasına sahip birçok organda (plasenta gibi) canlılığın devamını sağlayan biyokimyasal reaksiyonlar sonucunda oksidan denen hücre zarı, DNA ve hücre organellerine zararlı maddeler ortaya çıkmaktadır, bu zararlı maddelerin nötralize edilmesini sağlayan antioksidanlarla ile oksidanların arasındaki denge oksidan lehine kayarsa artmış oksidatif stresten bahsedilir ki hücrelerde ve DNA da hasarlanma meydana gelmektedir. Oksidatif strese bağlı plasental hasarlanmanın spontan düşükler, mol hidatiform, preeklampsisi özellikle sebebi bilinmeyen habitüel abortus gibi hastalıkların etyopatogenezinde sorumlu olabileceği yorumu yapılmıştır (şekil 12). Bu bilgilerin ışığında antioksidan ve vitamin takviyesi açısından randomize kontrollü çalışmaların yapılması gerekliliği vurgulanmıştır.

Tekrarlayan erken dönem gebelik kayıplarında, sebebi bilinmeyen infertilitede ve preeklampsisi etiolojisinde plasental hasarlamaya sebep olan bozulmuş TOS / TAS oranı yani oksidatif stres indeksinde artış suçlanmaktadır. Özellikle preeklampside oksidatif stres artışını

ve antioksidanlardaki azalmayı saptamak amacıyla yapılmış birbirini tekrarlar nitelikte bazı çalışmalar olmakla beraber denek sayısının azlığı daha geniş popülasyonlarda yapılmış randomize çalışmalara ihtiyacı beraberinde getirmektedir. Son zamanlarda habitüel abortus ve infertilite de bu konuda yapılmış birkaç çalışma mevcut olup şuan için oldukça yetersizdir (85,86).

Tekrarlayan gebelik kayıplarında OSİ, TAS ve TOS oranlarının saptanması amacıyla yaptığımız çalışmada hasta grubunu kontrol grubuyla karşılaştırdığımızda TOS ve OSİ artışı ile TAS' da azalma saptadık. Bu veriler daha önce yapılmış olan az sayıdaki benzer çalışmalarla paralellik göstermiştir. Bu da bize oksidatif stres artışının hücresel düzeyde hasarlanmaya ikincil plasental iskemi ve nekrozun tekrarlayan düşüklerin patofizyolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Ancak burada dikkat edilmesi gereken nokta; Oksidan ve antioksidan dengesinin ağırlıklı olarak vücudun kendi dinamikleri tarafından kontrol edilmesi olup, bu dengenin bozulması mı sorunlara yol açmakta veya altta yatan sorunlar mı bu dengeyi bozmaktadır sorusuna cevap verebilmektir. Araştırmacılar özellikle plasentada meydana gelen mikrotromboz, vazospasm ve buna bağlı nekrozun oksidanlardaki artış ile antioksidanlardaki azalmaya eşlik etmesi nedeniyle sebep-sonuç ayrımını yapmakta zorlanmaktadır. Öncelikle plasenta da meydana gelen patolojik değişikliklerin sebeplerinin ortaya konması habitüel abortus konusunda bizi aydınlatabilecektir. Gelecekte yapılacak randomize kontrollü çalışmaların bu konuya ışık tutması ve antioksidan tedavi protokollerinin geliştirilmesi umulmaktadır.



Şekil 12: Oksidatif stresin vücuda etkileri.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hasta grubu (n=30) ve kontrol grubunda (n=30); total antioksidan seviye, total oksidan seviye ve oksidatif stres indeksi arasındaki ilişkiyi araştırdığımız çalışmada elde ettiğimiz sonuçlar şunlardır.

Hasta grubunda , total antioksidan seviyesi kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur (p=0.013).

Hasta grubunun total oksidan seviyesi kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (p=0.032).

Hasta grubunda oksidatif stres indeksi kontrole göre yüksek bulunmuştur (p=0.007).

TAS ile TOS ve OSİ arasında negatif korelasyon varken, TOS ile OSİ arasında pozitif korelasyon saptandı.

Yapmış olduğumuz çalışma daha önce yapılan az sayıdaki çalışmayı destekler niteliktedir. TAS, TOS ve OSİ gelecekte abortuslarda etiyoloji saptaması amacıyla, belki de antioksidan tedavilerin denenmesi ve planlaması için rutin kullanıma girebilir, ancak daha geniş hasta gruplarında yapılmış randomize kotrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Peter S, Uzelac, Sara H, Garmel. Early pregnancy risks. *Current Diagnosis and Treatment Obstetrics and Gynecology*. 2008; 259-273.
2. Warburton D. Reproductive loss: How much is preventable. *N Engl J Med*. 1987;316 (3):158-160.
3. Warburton D, Fraser FC. Spontaneous abortion rate in man: data from reproductive histories collected in a medical genetics unit. *Am J Hum Genet*. 1963;16:1-25.
4. Clark DA, Chauat G. What do we know about spontaneous abortion mechanisms. *Am J Reprod Immunol*. 1989;19:28–37.
5. Tabassum Parveiz MD. Recurrent Pregnancy Loss. *JK-Practitioner*. 2003;10:323-326.
6. Carp HJA, Toder V, Machiach S, Nebel L, Serr M. Recurrent miscarriage: A review of current concepts, immune mechanisms and results of treatment. *Obstet Gynecol Survey*. 1990;45:657–669.

7. Rainsbury RA, Viniker DA. Practical Guide to Reproductive Medicine. 1998;337-338.

8. Speroff L, Robert HG, Nathan GK. Klinik Jinekolojik Endokrinolojik ve İnfertilite, 5. baskı. 1996;841–851.

9. Kışnişci HA, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T et al. Rekürren abortus. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 1996;1312-1318.

10. Wilcox AH, Weinberg CR, O'Connor JF. Incidence of early loss of pregnancy. N Engl J Med. 1998;319:189–194.

11. Mark H. Beers, Robert Berkow. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. 17 th. Edition. Cilt 1. İstanbul: Merk yayıncılık. 1992;178-181.

12. Kimura M, Amino N, Tamaki H. Physiologic thyroid activation in normal early pregnancy is induced by circulating hCG. Obstet Gynecol.1990;75(5):775-8.

13. Edmonds DK, Lindsays KS, Miller JF. Early embryonic mortality in woman. Fer Steril. 1982;38:447–451.

14. Miller JF, Williamson E, Glue J. Fetal loss after implantation: A prospective study. Lancet. 1980;2:554–559.



15. Boue J, Boue A, Lazar P. Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous abortions. *Teratology*. 1995;12:11–16.

16. Peter S, Sara H, Garmel MD. Erken gebelik riskleri. *Diagnosis and Treatments in Obstet and Gynecology*. 2008;14:259-272.

17. Salim R, Regan L, Woelfer B, Backos M. A comparative study of the morphology of congenital uterine anomalies in women with and without a history of recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod*. 2003;18:162-166.

18. Makino T, Umeuchi M, Nakada K, Nozawa S, Lizuka R. incidence of congenital uterine anomalies in repeated reproductive wastage and prognosis for pregnancy after metroplasty. *Int J Fertil*. 1992;37:167-170.

19. Makino T, Hara T, Oka C, Toyoshima K, Sugi T, Ivasaki K et al. Survey of 1120 Japanese women with a history of recurrent spontaneous abortions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1992;44:123-130.

20. Simon C, Martinez L, Pardo F, Tortajada M, Pellicer A. Mullerian defects in women with normal reproductive outcome. *Fer Steril*. 1991;56:1192-3.

21. Leible S, Munoz H, walton R, Sabaj V. Uterine artery blood flow velocity waveforms in pregnant women with mullerian duct anomaly: a biologic model for uteroplacental insufficiency. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178:1048-53.

22. Propst AM, Hill JA. 3rd. Anatomic factors associated with recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med.* 2000;18:341-350.

23. Heinonen PK. Unicornuate uterus and rudimentary horn. *Fer Steril.* 1997;68:224-230.

24. Sartoo GE, Simpson JL. Abnormalities of the Mullerian and Wolffian duct systems. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1978;14:37-41.

25. Steinberg W. Strassmann's metroplasty in the management of bipartiate uterus causing sterility of habitual abortion. *Obstet Gynecol Sun.* 1955;10:400-10.

26. Golan A, Langer R, Wexler S, Segev E, Niv D, David MP. Cervical cerclage-its role in the pregnant anomalous uterus. *Int J Fertil.* 1990;35:164-70.

27. Blum M. Prevention of spontaneous abortion by cervical suture of the malformed uterus. *Int Surg.* 1977;62:213-15.

28. Homer HA, Li TC, Cooke ID. The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. *Fer Steril.* 2000;73:1-14.

29. Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, Bontis JN, Devroey P. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod Update*. 2001;7:161-174.

30. Vollenhoven BJ, Lawrence AS, Healy DL. Uterine fibroids: a clinical review. *J Obstet Gynaecol*. 1990;97:285-298.

31. Marchionni M. Reproductive performance before-after abdominal myomectomy: a retrospective analysis. *Fer Steril*. 2004;82(1):154-9.

32. Li TC. Myomectomy: a retrospective study to examine reproductive performance before and after surgery. *Hum Reprod*. 1999;14(7):1735-40.

33. Oliveira FG, Abdelmassih VG, Diamond MP. Impact of subserosal and intramural uterine fibroids that do not distort the endometrial cavity on the outcome of in vitro fertilization intracytoplasmic sperm injection. *Fer Steril*. 2004;81(3):582-7.

34. Patton PE, Novy MJ. Reproductive potential of the anomalous uterus. *Semin Reprod Endocrinol*. 1988;6:217-21.

35. Petri M, Allbritton J. Fetal outcome of lupus pregnancy: a retrospective case-control study of the Hopkins Lupus. *John J Rheumatol*. 1993;20:650-656.

36. Fausett MB, Branch DW. Autoimmunity and pregnancy loss. *Seminars Reprod Endocrinol.* 2000;18:379-41.

37. Ogasawara M et al. A prospective study on pregnancy risk of antiphospholipid antibodies in association with systemic lupus erythematosus. *J Reprod Immunol.* 1995;28:159-164.

38. Ginsberg JS, Brill-Edwards P, Johnston M, Denburg JA, Andrew M, Burrows RF et al. Relationship of antiphospholipid antibodies to pregnancy loss in patients with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. *Blood.* 1992;80:975-980.

39. Kleinman D, Katz VL, Kuller JA. Perinatal outcomes in women with systemic lupus erythematosus. *J Perinatol.* 1998;18:178-82.

40. Buchanan NM, Khamashta MA, Morton KE, Kerslake S, Baguley EA et al. A study of 100 high risk lupus pregnancies. *Am J Reprod Immunol.* 1992;28:192-194.

41. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum.* 1999;42(7):1309-11.

42. Lockshin MD, Sammaritano LR, Schwartzman S. Validation of the Sapporo criteria for antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 2000;43:444-49.

43. Triplett DA. Antiphospholipid antibodies. *Arch Pathol Lab Med.* 2002;126:1424-31.
44. Silver RM, Porter TF, van Leeuwen I, Jeng G, Scott JR et al. Anticardiolipin antibodies: clinical consequences of "low titers". *Obstet Gynecol.* 1996;87(4):494-500.
45. Hill JA. Sporadic and recurrent spontaneous abortion. *Curr Probl Obstet Gynecol Fertil.* 1994;17:114-115.
46. Quere I et al. A woman with five consecutive fetal deaths: case report and retrospective analysis of hyperhomocysteinemia prevalence in 100 consecutive women with recurrent miscarriages. *Fer Steril.* 1998; 69: 152-4.
45. Kupfermine NJ, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar-Am A, Jaffa A. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med.* 1999;340:9-13.
46. Harma M, Harma M, Erel O. Oxidative stress in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192:656-657.
47. Yanık M, Erel O, Kati M. The relationship between potency of oxidative stress and severity of depression. *Acta Neuropsychiatry.* 2004;16:200-203.

48. Nobi H, Gille L, Staniek K. Intracellular generation of reactive oxygen species by mitochondria. *Biochem Pharmacol.* 2005;69:719-723.

49. Berry C, Hare JM. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: Molecular mechanisms and pathophysiological implications. *J Physiol.* 2004;555:589-606.

50. Zouzouï Boudjeltia K, Mogueilevsky N. Oxidation of low density lipoproteins by myeloperoxidase at the surface of endothelial cells: an additional mechanism to subendothelium oxidation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;325:434-438.

51. O'Brien PJ. Peroxidases. *Chem Biol Interact.* 2000;129:113-139.

52. Kesecik M, Erel O, Sevinç E, Selek S. Increased oxidative stress in children exposed to passive smoking. *Int J Cardiol.* 2005;100:61-64.

53. Harma M, Erel O. Measurement of the antioxidant response in preeclampsia with a novel automated method. *Eur J Obstet Gynecol.* 2004;5032:1-5.

54. Harma M, Erel O. Increased oxidative stress in patients with hydatiform mole. *Swiss Med.* 2003;133:563-566.

55. Southorn P, Powis G. Free radical in medicine I. Chemical nature and biological reactions. *J Mayo Clin Proc.* 1988;63:381-388.

56. Brent JA, Rumack HH. Role of Free Radicals in Toxic Hepatic Injury. Free Rad Chemistry J Clinical Toxicology, 1993;49:481–493.

57. Dizdaroglu M. Mechanisms of Oxidative DNA Damage: Lesion and Their Measurement. Kluwer Academic/Plenum Publishers. 1999;302:67–87.

58. Dizdaroglu M. Chemical Determination of Free Radical-Induced Damage to DNA. Free Rad Biol Med. 1993;61:225–242.

59. Wetberg AB, Weitzman SA, Clarck EP. Effetes on antioxidants on antioxidant induce: Sister Chromatid Exchange Formation. J Clin Invest. 1985;75:35–37.

60. Slater TF. Free radical mechanism in tissue injury. J Biochem. 1984;3:222-226.

61. Gutteridge JMC. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. J Clin Chem. 1995;42:18–19.

62. Halliwell B. Oxygen is poisonous: The nature and medical importance of oxygen radicals. J Med Lab Sci. 1984;41:157-162.

63. Canbas A. Gıda Bilimi ve Teknolojisi. Ziraat Fakültesi Yayını No:78.Ç. Ü.Adana. 1983;345:443-67.

64. Sies H, De Groot H. Role of Reactive Oxygen Species in Toxicity. *J Toxicology*. 1992;64:547–551.
65. Stevenson MA, Pollock SS, Coleman CN, Calderwood SK. Damage to DNA by reactive oxygen and nitrogen species: role in inflammatory disease and progression to cancer. *J Cancer Res*. 1994;54:12–15.
66. Ball S, Weindruch R, Walford L. Antioxidants and immun response. *J Free Radical, Aging and Dejenervative Diseases*. *Free. Rad. Biol. Med*. 1986;427–456.
67. Niki E. Antioxidants in retation to lipid peroxidation. *Chem Phys Lipids*. 1987;44:227–253.
68. Mead J. Free radical mechanisms in lipid peroxidation and prostaglandins. Free radical in moleculer biology. *J Aging Disease*. 1984;65:53–66.
69. Burton G, Traber M. Antioxidants action of carotenoids. *J Nutr*. 1989;119:109–111.
70. Braughler M, Chose L, Pregenter F. Oxidation of ferrous iron during peroxidation of lipid substrates. *J Biochemica Biophysics Acta*. 1987;921:457–464.



71. Ripine JE, Bast A, Lankharst. Lipids and The Oxidative Stress Study Group: Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *J Respir Crit Care Med.* 1997;156:341–347.
72. Reznick AZ, Cross CE, Hu ML, Suzuki YJ, Khwaja S, Safadi A. Modification of plasma proteins by cigarette smoke as measured by protein carbonyl formation. *J Biochem.* 1992;286:607–611.
73. Mccord JM. Human disease, free radicals and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem.* 1993;26:351–357.
74. Akkuş İ. Serbest Oksijen Radikalleri ve Fizyopatolojik Etkileri. Mimoza Basım Yayın ve Dağıtım, Konya. 1995:1-15.
75. Halliwell B, Dizdaroglu M. Free radicals and the oxidant/antioxidant balance *J Free Radical Res.* 1992;16:75–87.
76. Dizdaroglu M. DNA and Free Radicals. Ellis Horwood, Chichester. 1993;19-39.
77. Halliwell B, Aruoma OI. DNA damage by oxygen- derived species. Its mechanism and measurement in mammalian systems. *FEBS Lett.* 1991;281:9–19.

78. Totter, JR. Spontaneous cancer and its possible relationship to oxygen metabolism. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1980;77: 1763–1767.

79. Seven A, İnci F, Civelek S, Burçak G, İnci E, Korkut N. Larenks Kanserli Olgularda Lipid Peroksidasyon ve Antioksidan Statü Göstergelerinin Dokuda İncelenmesi. Türk ORL Arsivi. 1998;36:33–36.

80. Ceballos L, Triver JM, Nicole A. Age correlated modifications of copper-zinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activities in human erythrocytes. J Clin Chem. 1992;36:66–70.

81. Notarjan D. Oxidants and signal transduction in vascular endothelium. J Clin Med. 1994;125:26–37.

82. Burton G, Traber M. Antioxidants action of carotenoids. J Nutr. 1989;119: 109-11.

83. Anderson ME, Meister A. Glutathione moesters. J Anal Biochem. 1989;183:16-20.

84. Halliwell B. Reactive Oxygen Species in Living Systems: Biochemistry and Role in Human Disease. Am J Med. 1991;91:14–22.

85. P. Vural, C. Akgul, A. Yildirim, M. Canbaz. Antioxidant defence in recurrent abortion. Clinica Chimica Acta 295, 2000;169–177.

86. M. Şimşek, M. Nazıroğlu, H. Şimşek, M. Çay. Blood plasma level of lipoperoxides, glutathione peroxides, beta carotene, vitamin A, E in women habitual abortion. *Cell Biochem Funct.* 1998;16, 227-231.
87. Nicotra, M, Muttinelli C, Sbracia M, Rol G. Blood levels of lipids, lipoperoxides, vitamin E and glutathione peroxidase in women with habitual abortion. *Gynecol Obstet.* 1994;38: 223-226.
88. Alexa ID, Jerca L, Gheorghita V. The role of lipid peroxidation and of the antioxidant systems in normal pregnancy and in pre-eclampsia. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 1996; Jul-Dec:100(3-4):84-9.
89. Serdar Z, Gür E. Lipid and protein oxidation and antioxidant function in women with mild and severe preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet.* 2003; 268(1):19-25.
90. Wang YP, Walsh SW, Guo JD, Zhang JY. The imbalance between thromboxane and prostacyclin in preeclampsia is associated with an imbalance between lipid peroxides and vitamin E in maternal blood. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165:1695-700.
91. Bayhan G, Atamer Y, Atamer A, Yokus B. Significance of changes in lipid peroxides and antioxidant enzyme activities in pregnant women with preeclampsia and eclampsia. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2000;27(2):142-6.
92. Gupta S, Agarwal A, Banerjee J, Alvarez JG. The role of oxidative stress in spontaneous abortion and recurrent pregnancy loss: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv.* 2007;62(5):335-47.

