



**T.C.**

**YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM  
ANABİLİM DALI**

**AÇIKLANAMAYAN HABİTÜEL ABORTUS OLGULARINDA  
OKSİDATİF STRES DÜZEYİ (MDA) VE BAZI  
ANTİOKSİDANT ENZİM AKTİVİTELERİN**

**ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. SEYİTHAN GÜLER**

**DANIŞMAN**

**DOÇ. DR. İSMET ALKIŞ**

**VAN/ 2016**



**T.C.**

**YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM  
ANABİLİM DALI**

**AÇIKLANAMAYAN HABİTÜEL ABORTUS OLGULARINDA  
OKSİDATİF STRES DÜZEYİ (MDA) VE BAZI  
ANTİOKSİDANT ENZİM AKTİVİTELERİN**

**ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. SEYİTHAN GÜLER**

**DANIŞMAN**

**DOÇ. DR. İSMET ALKIŞ**

**VAN/ 2016**



**T.C.**

**YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM  
ANABİLİM DALI**

**AÇIKLANAMAYAN HABİTÜEL ABORTUS OLGULARINDA  
OKSİDATİF STRES DÜZEYİ (MDA) VE BAZI  
ANTİOKSİDANT ENZİM AKTİVİTELERİN**

**ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. SEYİTHAN GÜLER**

**DANIŞMAN**

**DOÇ. DR. İSMET ALKIŞ**

**VAN/ 2016**

Bu araştırma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından **2015-TF-U239** numaralı proje olarak desteklenmiştir

## ÖNSÖZ

Tez çalışmamı yönlendiren, araştırmalarımın her aşamasında bilgi, öneri ve yardımlarını esirgemeyerek yetişmem ve gelişmeme katkıda bulunan tez danışman hocam Doç. Dr. İsmet Alkış'a; uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Hanım Güler Şahin, Prof. Dr. Ali Kulusarı, Doç. Dr. Recep Yıldızhan, Yrd. Doç. Dr. Numan Çim, Yrd. Doç. Dr. Erbil Karaman'a; tezimin her aşamasında destek ve katkılarından dolayı Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Halit Demir'e ve Ziraat Fakültesinde Öğretim Üyesi Doç. Dr. Abdullah Yeşilova'ya teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım kadın hastalıkları ve doğum servisindeki asistan, hemşire ve diğer personel arkadaşlarıma; diğer kliniklerdeki tüm öğretim üyesi, asistan, hemşire ve personellere teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca hep yanımda olan, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen aileme; uzmanlık eğitimim süresince fedakarlıkları, anlayışları ve sabırları için sevgili eşim Seval'e ve çocukları Umut Ve Barış'a minnet ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Seyithan Güler

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II-III-IV-V
TABLO LİSTESİ.....	VI
ŞEKİL LİSTESİ.....	VII
KISALTMALAR DİZİSİ.....	VIII
ÖZET.....	IX
İNGİLİZCE ÖZET.....	X
<b>1. GİRİŞ.....</b>	<b>11</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>12</b>
<b>2.1. SPONTAN ABORTUS.....</b>	<b>13</b>
<b>2.1.1. SPORADİK ABORTUSLAR.....</b>	<b>13</b>
2.1.1.1. Spontan Abortus Patolojisi Ve Patogenezi.....	13
2.1.1.2. Sporadik Abortuslar Etyolojisi.....	14
2.1.1.2.1. Fetusa Ait Faktörler.....	14
2.1.1.2.2. Anneye Ait Faktörler.....	15
2.1.1.2.3. Babaya Ait Faktörler.....	16
2.1.1.3. Spontan Abortusun Klinik Sınıflaması.....	16
2.1.1.3.1. Abortus İmminens.....	17
2.1.1.3.2. Abortus İnsipiens.....	17
2.1.1.3.3. Abortus İnkompletus.....	17
2.1.1.3.4. Abortus Kompletus.....	17
2.1.1.3.5. Missed Abortus.....	17

<b>2.1.2. HABİTUEL ABORTUSLAR'DIR (%1)</b> .....	18
2.1.2.1. Tekrarlayan Gebelik Kaybı Etyolojisi.....	19
2.1.2.1.1. Genetik.....	19
2.1.2.1.2. Anatomik .....	20
2.1.2.1.3. Endokrin.....	22
2.1.2.1.4. Enfeksiyöz.....	22
2.1.2.1.5. Çevresel.....	23
2.1.2.1.6. İmmünoloji.....	23
2.1.2.1.7. Sistemik Hastalıklar.....	24
2.1.2.1.8. Koagülasyon Sistemine Ait Patolojiler (Trombofili, Hiperkoagülabilit).....	24
<b>2.2. ERKEN GEBELİK KAYIPLARINDA TANISAL YAKLAŞIM</b> .....	38
2.2.1. Anamnez.....	38
2.2.2. Pelvik Muayene.....	38
2.2.3. Ultrason Bulguları.....	39
2.2.4. Laboratuvar Bulguları.....	39
<b>2.3. KALITSAL TROMOFİLİLERDE TEDAVİ</b> .....	41
<b>2.3.1- SERBEST RADİKALLER VE ANTİOKSİDANLAR</b> .....	41-43
<b>3. ENZİMATİK SAVUNMA ( ÖRNEĞİN )</b>	
<b>3.1. ENZİMATİK SAVUNMA SİSTEMLERİ VE ÖZELLİKLERİ</b> .....	44
3.1.1. Sod Enzimi Ve Biyokimyasal Önemi.....	44
3.1.2. Katalaz (CAT).....	44
3.1.3. Glutasyon Peroksidaz (GSH-PX).....	45
3.1.4. Glutasyon Redüktaz (GSH-R).....	45

<b>3.2. ENZİMATİK OLMAYAN SAVUNMA SİSTEMLERİ VE ÖZELİKLERİ</b>	
3.2.1. Redükte Glutasyon Ve Biyokimyasal Önemi.....	46
3.2.2. Malondialdehitin Tanımı Ve Biyokimyasal Önem.....	46
3.2.3. Diğer Antioksidanlar.....	47
<b>4. MATERYAL VE YÖNTEM.....</b>	<b>49</b>
<b>4.1. MATERYAL.....</b>	<b>49</b>
<b>4.2. CİHAZ VE MALZEMELER.....</b>	<b>49</b>
<b>4.3. REAKTİFLER VE KİMYASAL MADDELER.....</b>	<b>49</b>
<b>4.4. YÖNTEM.....</b>	<b>50</b>
<b>4.5. ANALİZ METODLARI.....</b>	<b>50</b>
4.5.1. Süperoksit Dismutaz Aktivitesi Tayini.....	51
4.5.2. Redükte Glutasyon (GSH) Tayini.....	51
4.5.3. Malondialdehit (MDA) Düzeyi Tayini.....	52
4.5.4. Glutasyon Peroksidaz Aktivitesi Tayini.....	53
4.5.5. İstatistiksel Analiz.....	53
<b>5. BULGULAR.....</b>	<b>53</b>
<b>6. TARTIŞMA VE SONUÇ.....</b>	<b>54</b>

## TABLO LİSTESİ

**Tablo 1:** Tekrarlayan Gebelik Kayıplarının Yaş İle İlişkisi.

**Tablo 2:** Konjenital Uterin Anomalili Hastalardaki Reprodüktif Sonuçlar

**Tablo 3:** Gebelikte Koagülasyon Sisteminde Değişiklikler

**Tablo 4:** Tekrarlayan Gebelik Kaybı Olan Çiftlerin Değerlendirilmesi

**Tablo 5:** Serbest Radikal Kaynakları Ve Antioksidan Moleküller

**Tablo-6.** Çalışma Gruplarının SOD Ve GSHPX Serum Aktiviteleri İle Serum

GSH, MDA Ortalama Düzeylerine



## KISALTMA LİSTESİ

1. **TGK:** Tekrarlayan Gebelik Kaybı
2. **GSH-PX:** Glutasyon Peroksidaz
3. **MDA:** Malondialdehid
4. **DM:** Diyabetes Mellitus
5. **PCOS:** Polikistik Over Sendromu
6. **LH:** Lüteinizan Hormon
7. **FSH:** Follikül Stimülan Hormon
8. **HCG:** Human Choryonic Gonadotropin
9. **GSH:** Glutasyon
10. **CAT:** Katalaz
11. **SOD:** Süperoksit Dismutaz
12. **LAC:** Lupus Antikoagulanı
13. **PA:** Protrombin Aktivatörü
14. **ACA:** Antikardiolipin Antikor
15. **TFPI:** Tissue Factor Pathway Inhibitor
16. **APC:** Aktive Protein C
17. **MTHFR:** Metilen Tetrahidro Folat Redüktaz
18. **PA:** Protrombin Aktivatörü
19. **SOR:** Serbest Oksijen Radikali
20. **ROR:** Reaktif Oksijen Radikali

## ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil-1:** Müllerian Anormalilerin Klasifikasyonu
- Şekil-2:** Koagülasyonun İntrensek Yolu.
- Şekil-3:** Koagülasyonun Ekstrensek Yolu.
- Şekil-4:** Koagülasyon Sistemin Ortak Yolu
- Şekil-5:** Koagülasyon Sistemin Ortak Yolu
- Şekil-6:** Fibrinolizis
- Şekil-7:** Sekonder Hemostatik Tıkaç
- Şekil-8:** Aktive Protein C'nin Normal Koagülasyon Sistemideki Yeri.
- Şekil-9:** Homosistein Metabolizması
- Şekil-10:** Homosistein Metabolizması
- Şekil-11:** Protein C Ve Protein S Eksikliğinin Normal Koagülasyon Sistemine Etkisi.
- Şekil-12:** Reaktif Oksijen Türlerin Neden Olduğu Hastalıklar
- Şekil-13:** Serbest Radikal Oluşumu
- Şekil-14:** Sod, Süperoksit Anyon Radikali ( $O_2^{\cdot-}$ )Nin, Daha Az Reaktif Olan  $H_2O_2$ 'e İndirgenmesi
- Şekil-15:** Katalazın Hidrojenperoksidi Su Ve Oksijene Dönüştürdüğü Reaksiyon
- Şekil-16:** Glutasyon Peroksidaz Katalizör Görevi Yaptığı Reaksiyonlar
- Şekil-17:** Glutasyon Redüktazın Okside Glutasyonu Redükte Glutatyona Dönüştürmesi
- Şekil-18:** Redükte Glutasyon (Antmen, 2005).
- Şekil-19:** Lipid Peroksidasyonunun Kimyasal Yolu (Deveci, 2007; Çetin, Şekil-
- Şekil-20:** Çalışma Gurplarının Sod Ve Gshpx Serum Aktiviteleri İle Serum Gsh, Mda Ortalama Düzeylerine Arasındaki Farki

## ÖZET

Açıklanamayan Habitüel Abortus Olgularında Oksidatif Stres Düzeyi Ve Bazı Antioksidant Enzim Aktivitelerin Araştırılması;

Dr. Seyithan Güler  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı  
Uzmanlık Tezi

**Habitüel abortus** ; birbirini takip eden 20. gebelik haftasından önce veya fetal ağırlığı 500 gramdan az olan üç veya daha fazla gebelik kaybıdır. Tüm kadınların yaklaşık %1 'inde görülür. Habitüel abortus etyolojisi karmaşıktır ve yaklaşık olguların % 50'sinin etyolojisi ortaya konulmamıştır.

Çalışmamda etyolojisi henüz belli olmayan ve habitüel abortusların yarısını oluşturan hastalarda oksidatif stresin rolü araştırılmıştır. Çalışmaya Nisan 2015/-Temmuz 2015 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine başvuran sigara içmeyen, vitamin kullanmayan 18-45 yaş arası 25 açıklanamayan habitüel abortus öyküsü olan kadın hasta grubu ve aynı dönemde başvuran sigara içmeyen, vitamin kullanmayan 18-45 yaş arası 20 abortus öyküsü olmayan sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. Hasta ve kontrol grubuna dahil edilen kadınlar da oksidatif stres düzeyi malondialdehid (MDA), antioksidant glutatyon düzeyi ve glutatyon peroksidaz, supeoksit dismutaz enzim aktiviteleri Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında çalışılarak tespit edildi. Elde edilen sonuçlar istatistiksel analiz yapılarak gruplar arasındaki farklar karşılaştırıldı.

Çalışma sonucunda, habitüel abortus grubunda MDA. Kontrol grubuna oranla daha yüksek saptanırken, SOD, GSH kontrol grubunda daha yüksek saptandı. GSH-PX, açısında gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi.

Anahtar Kelimeler: Tekrarlayan gebelik kaybı, oksidatif stres düzeyi ve bazı antioksidatif enzim aktiviteleri

## INVESTIGATION OF THE LEVEL OF OXYDATIVE STRESS AND ACTIVITY OF SOME ANTIOXYDANT ENZYMES ON UNACCOUNTABLE HABITUAL ABORTUS CASES

Dr Seyithan GÜLER

Gynecology and Obstetrics Department

Expertise Thesis

**Habitual abortus:** Habitual abortus is the pregnancy loss which happens consecutively,  $\geq 3$  times and before than 20 weeks of pregnancy or has a fetal weight less than 500 gr. It appear in %1 women population. Its etyology is complicated and %50 etyology of cases is unclear.

In our study, we have researched the role of oxydative stres in patients whose etyologies are stil unclear and composes half of habitual abortus loses. We have included 20 patients with no abortus as kontrol group and 25 patients with unaccountable habitual abortus whom were non-smokings, not using vitamins and have appealed to Yuzuncu Yil University Gynecology and Obstetric Policlinic between 01/04/2015 and 30/07/2015 into the study. The levels of oxydative stres malondialdehyde (MDA) and antioxidant glutation and activities of glutation peroksidase (GSH-PX) and superoksid dismutase enzymes (SOD) on patients and kontrol group evaluated in laboratories of Yuzuncu Yil University Science Faculty BioChemistry Department. Results have been compared between in groups by using statistical analysis.

As the result of our study, while level of MDA has been found higher in habitual abortus group than kontrol, levels of SOD and GSH were higher kontrol group than habitual abortus group. No significant differrence have been observed in levels of GSH-PX between habitual abortus group and kontrol group.

## 1-GİRİŞ

Gebelik kaybı, gebelikte sık görülen ailede psikolojik, fiziksel ve ekonomi sıkıntılara neden olan gebeliğin en sık komplikasyonudur. Gebeliklerin %30 implantasyon öncesi ve %30 implantasyon sonrası prelinik kayıp olarak görülür. Tanısı konulan gebeliklerin %10 ilk 3 ayda kaybedilmektedir. Gebeliklerin yaklaşık %30 miad da ulaşır .Kadınların %1'inde tekrarlayan gebelik kaybı görülür. tekrarlayan gebelik kaybı etyolojisinde bir çok neden olmakla birlikte %50 olguda nedeni bilinmemektedir. Bu nedenle hekimler bu olguların takip ve tedavileri sırasında zorluklarla karşılaşmaktalar.. Tekrarlayan gebelik kaybı olan olguların %65 de daha sonra sağlıklı gebelik elde edilmektedir. Tekrarlayan gebelik kayıplarının bilinen nedenleri maternal ve embriyonik olarak ikiye ayrılır.

**Maternal nedenler;** Koagulasyon defektleri, otoimmün defektler, uterin anormaliler, endokrin anormaliler, endometrium defektleri, enfeksiyonlar, kötü alışkanlıklar (sigara, alkol ) ve genetik anormalilerdir.

**Embriyonik nedenler:** daha çok genetik defektler de kaynaklanır.

Gebelikte maternal metabolizmada artış olduğu gibi lipid peroksidasyonu ve antioksidan metabolizmada artar. Bu artışlar birbiriyle ilişkilidir. Oksidatif stres karmaşık bir sistemdir. Oksidantlar ve antioksidantlar birçok metabolizmayı ve hayati fonksiyonu etkiler. Yapılan çalışmalarda oksidant ve antioksidantlar arasında bozulmuş denge abortus ve infertilite ile ilişkili bulunmuştur .

çalışmamın amacı;, oksidatif stresin düzeyi ve antioksidan enzim aktiviteleri tekrarlayan gebelik kaybı üzerine etkisini araştırmaktır.

## 2- GENEL BİLGİLER

Dünya sağlık örgütü yaptığı tanıma göre; 20. gebelik haftasından önce, 500 gramdan daha az embriyo veya fetüs eklerinin, tamamının yada bir kısmının uterus kavitesi dışına atılması olayına abortus denilmektedir. ( 1 )

Abortus esnasında da suprapubik ağrı, uterin kramplar ve vajinal kanama olur. Abortus nedeniyle olan kanamalar ilk iki trimester'de en sık vajinal kanama nedenidir. Abortus gebeliğin en sık komplikasyonudur. biyokimyasal olarak tespit edilen, klinik olarak gebelik bulgusu saptanmayan ve mestruel kanamaya eşlik eden abortusa subklinik abortus (belirlenemeyen) denir. Gebeliğin ilk 12 haftası içinde olan abortusa erken abortus, 12 haftadan sonraki abortuslar ise geç abortus denir.( 1. 3)

*Abortus imminens:* Gebeliğin İlk 20. haftadan önce uterin kaynaklı vajinal kanama olmasına rağmen servikal açıklık olmaması denir.

*Abortus incipiens:* 20. Gebelik haftasından önce vajinal kanama veya uterin kontraksiyonlara eşlik eden servikal açıklık olması ve bu açıklığın artması durumudur.(1,3,4 )

*Missed abortus:* 20. Gebelik haftasından önce intra uterin ex olan fetusun bir ay yada daha uzun süre uterin kavitede kalmasıdır. ( 1, 3, 4)

Septik abortus: Abortus bağlı annede sistemik enfeksiyon gelişmesidir. ( 1, 3, 4)

1. Trimester, gebelik kayıplarının % 80'i kapsar; bunların en az yarısında kromozom anormallileri mevcuttur. Düşüklerde erkek/dişi oranı 3/2 olarak görülür. II- III .Trimesterde abortus ve abortus'un kromozom anormallilerle birliktelik sıklığı azalır. Anne yaşını artması birlikte artar, 25 yaşından küçük bir hastada gebelik kaybı % 12 oranında görülürken, hasta yaşı 40'ın üzerine çıktığında bu rakam % 26'ya yükselir.

Abortus: Dışarda herhangi bir müdahale olmuşsa provake abortus olmamışsa spontan abortus olarak ikiye ayrılır

### 2.1-SPONTAN ABORTUS

Hekimler veya hastanın kendisi yaptığı müdahaleler dışında kalan bütün abortuslar spontan abortuslar olarak adlandırılır. Spontan abortus ikiye ayrılır.

#### 2.1.1- sporadik abortus (%99)

#### 2.1.2- habituel abortus (tekrarlayan düşükler)(%1)

## 2.1.1- SPORADİK ABORTUSLAR

İnsidansı; toplumda klinik olarak saptanabilen abortus oranı %15'dir. Yaş ilerledikçe bu oran artar.

Subklinik abortuslar, hasta tarafında adet düzensizliği olarak algılanır; bu nedenle erken gebeliği saptayabilen hassas testler kullanıldığında abortus oranı daha yüksek çıkmaktadır. Bu hastalarda erken dönemde gebelik testi bakılırsa pozitif çıkacaktır. Subklinik gebelik sadece biyokimyasal tespit edildiğinde bunlara biyokimyasal veya menstrüel gebelikte denir. Subklinik abortuslar preimplantasyon veya postimplantasyon gebelik kaybıda denir. ( 1)

canlı türlerin çoğunda anormal kromozom taşıyan sperm veya ovum fertilizasyon yeteneğini kaybeder. Fertilizasyon basamağı anormallik potansiyeli taşıyan bireyleri ayıklama basamağı olarak iş görür. İnsan'da anormal kromozomlar fertilizasyon yeteneği olduğunda bu ayıklama abortusla olur. ( 5)

### 2.1.1.1-Spontan Abortus Patolojisi Ve Patogenezi

Abortuslar genelde embriyo ölümünü takip eden ilk 3 hafta içinde olur; bunların çoğunda embriyo implantasyon yerinde ayrılmış ve implantasyon yerinde nekroz inflamasyon, desidua bazaliste kanama izlenir. Tüm abortuslarda plasental villuslarda hidropik dejenerasyon izlenir. Gebelik ürünündeki inflamasyon uterin kramplarına ve düşüğe yol açar. Bu abortuslarda bazen embriyo görülmez bunlara blighted ovum-anembriyonik gebelik denir. Embriyo öldüğünde bir ay içinde düşük olmaz ise missed abortus denir. Missed abortusda ovum etrafındaki kan pıhtıları organize olur sert bir kapsül oluştrurbuna karneöz mol veya breus molü (kan molü)( 1, 3, 4)

### 2.1.1.2-Sporadik Abortuslar Etyolojisi

#### 2.1.1.2.1- Fetusa Ait Faktörler

#### 2.1.1.2.2- Anneye Ait Faktörler

#### 2.1.1.2.3- Babaya Ait Faktörler

### **2.1.1.2.1- Fetusa Ait Faktörler**

Fetusa ait malformasyon çoğu genetik bozukluklara bağlıdır. İlk iki aydaki spontan abortusların %60-80 malformasyon izlenir. 3. Aydaki spontan abortuslarda da malformasyon oranı %25 düşer. Fetal malformasyonlu gebelikte, düşük veya erken doğum riski normal gebeliğe göre daha yüksektir. ( 1, 3, 4)

#### **A) Malformasyonlar**

Malformasyon birden çok faktörün neden olarak gösterildiği ve fizyopatolojisinin net olmadığı bir patolojidir. Başlıca nedenleri; ilaçlar, viral hastalıklar, genetik patolojiler, implantasyon anormalileri, kromozom ve gen bozukluklarıdır. Normal doğumlarda kromozom anormali insidansı 1/200 olarak görülmektedir. Zigota bu oran daha yüksektir; ancak çoğu düşükle sonuçlanır.(1, 8)

#### **B) Kromozom Bozuklukları:**

Abortus materyalindeki kromozomal anormalilerin; %50 trizomi, %20 monozomi-x, %15 öploidi ve %5 tetraploidi izler. Trizomi bir anöploid (sayı anomalisi)'dir. Anöplöidilerde en sık olan trizomidir ve trizomilerden en sık görülen trizomi 16 dır. Trizomilerin temel mekanizmaları mayoz bölünme sırasında kromozom çiftlerin ayrılmamasıdır. Ebeveynlerdeki yapısal kromozomal bozukluklar ve anne yaşının artması trizomi riskini artırır. ( 9, 10)

Ovumun iki sperm tarafında dölenmesi ise triploidiye neden olur. Burada plasentada hidropik dejenerasyon (mollar gebelik) görülür. Triploidi anne yaşından bağımsızdır. Kromozomal bozukluklarında abortusa neden olan mekanizmaları net değildir.

#### **C) Gen Bozuklukları:**

Kromozom yapısını değiştirmeden bir yada birden çok genin bozuk olmasında oluşan genetik bozukluğundur. (öploid bozukluk) Maternal yaşla risk artar ve daha geç haftalarda düşük olur. ( 9)

#### **D) Fetal Anoksi:**

Anne'de plasental yetmezliğe neden olabilecek hastalıklarda olan; hipertansiyon diyabetes mellitus, böbrek, kalp, akciğer, plasental hastalıklar ve kord patolojiler fetal anoksiye neden olur. ( 3)



### **C)Fetal Anemi:**

Kan uyuşmazlığı sonucu gelişen anemi ve kalp yetmezliği sonucu gelişen fetal hidrops abortusa neden olabilir (3)

### **2.1.1.2.2- Anneye Ait Faktörler**

#### **A)Maternal Enfeksiyonlar**

Mikoplazmaların, Klamidyanın, Listeria, Vibrio Salmonella Ve Vaksinia, TORCHES (Tokso plazma, Rubella, Sitomegalovirüs, Herpes Tip 2, Sifiliz) akut enfeksiyonları ilk trimesterde geçirilirse abortusa yol açabileceği iddia edilir. Akut enfeksiyon tanı kriteri anne kanında immünglobulin M (ıgM) yüksek olmasıdır. immünglobulin G (ıgG) ise geçirilmiş enfeksiyonu gösterir. ( 4, 11)

#### **B) Anatomik Anomaliler**

Bu anormaliler edimsel ve konjeital olarak ikiye ayrılır.

##### **Edimsel Nedenler**

Asherman; uterin kavitede oluşan yapışıklıklardır; daha çok enfeksiyon ve cerrahi müdahale sonrası oluşur. Tedavisi yapışıklıkların açılmasıdır. Leiomyom ;uterin kavite içinde veya uterin kaviteye bası yapan miyomlar tekrarlayan düşüğe neden olabilir. Tedavisi miyomektomidir. Endometrial polipler; tedavisi polipektomidir. Servikal yetmezliğin tedavisi; serklajdır.

##### ***Konjenital Nedenler***

Uterin septum; en sık görülen en çok düşüğe neden olan ve tedavi (septum rezeksiyonu) sonrası en çok başarılı gebelik elde edilen uterin anormalidir. Unicornus uterus; tek korn gelişmiştir tedavide serklaj yapılabilir. Bikornual uterus; uterin kornların tam birleşmemesidir; bunlarada serlaj yapılabilir. Uterin didelfiks; bir rezorpsiyon anormalisidir. tedavisinde serklaj yapılabilir. ( 12)

DES'e bağlı anormaliler, Kavitesi T şeklinde uterus, hipoplazik uterus ve servikal yetmezlik gibi uterin anormaliler tekrarlayan düşüğe neden olabilir.

#### **C)Sistemik Hastalıklar**

Sistemik hastalıklarda; Hipotroidizm, diabetes mellitus, luteal faz yetmezliği gibi endokrin bozuklukları, kardiyovaskuler, hipertansif, renal hastalıklar ve sistemik lupus erimatozus abortusa neden olabilir. ( 3, 4, 22)

### **D ) Toksik Ve Çevresel Faktörler**

Toksik ilaçlarda; (antineoplastik ilaçlar, folik asit antagonistleri, antikoagulan, ağır metaller ), sigara, alkol kullanımı anestezi gazları,ve radyasyon hem abortusa hemde fetal anormaliye yol açar.( 3)

### **E) Travma Ve Laparotomi**

Gebelikte uterusu penetran ve künt travmalar, elektrik şokları, bazı cerrahi girişimlerde korpus luteum bozulmasına abortusa neden olabilir.. Cerrahi girişimde gebelik haftası büyüdükçe abortus oranı düşer.(3, 4)

#### **2.1.1.2.3-Babaya Ait Faktörler**

Spermdeki anormali, paternal kromozomal anormali ve yaşlı gametlerle oluşan gebeliklerde abortus oranı artmaktadır. Paternal faktörün abortusdaki etkiniği net değil araştırmalar yetersizdir. Abortusa neden olduğu kanıtlanmış tek faktör; spermatik kromozomal translokasyondur. ( 6, 13)

#### **2.1.1.3-Spontan Abortusun Klinik Sınıflaması**

##### **2.1.1.3.1-Abortus İmminens**

##### **2.1.1.3.2-Abortus İnsipiens**

##### **2.1.1.3.3-Abortus İnkompletus**

##### **2.1.1.3.4-Abortus Kompletu**

##### **2.1.1.3.5- Missed Abortus**

##### **2.1.1.3.1- Abortus İmminens**

Gebelerin %25'de görülen, serviksin kapalı olduğu, uterin krampların eşlik ettiği vajinal kanamaya abortus imminens veya düşük tehdidi denir. Muayenede servikal os kapalı, silinme yok ve yarısı düşükle sonuçlanır. Haftası büyüdükçe düşük riski azalır. Ultrasonda uterin kavitede kanama görülebilir. Ayırıcı tanıda servikal potolojiler yer alır. Tedavisi yatak istirahatidir. Progesteronların yararı görülmemiştir. Kadının cinsel aktiviteden uzak kalması gereklidir. ( 3, 6)

##### **2.1.1.3.2-Abortus İnsipiens**

Uterin kramplarına eşlik eden vajinal kanama ve servikal açıklığın olmasıdır; ayrıca kaçınılmaz düşük anlamına gelir. Serviks açıklığı 1,5cm'den fazladır. bu hastalarda bazen kanama şiddetli olur, abort olmadan kuretaj yapılır. ( 6)

### **2.1.1.3.3- Abortus İnkompletus**

Düşük yapan hastada fetal eklerin uterin kavitede kalmasıdır. Genellikle 10 haftada küçük gebeliklerde fetus ekleriyle beraber atılır. 10 Haftada büyük gebelikte fetüs atılır, Plasenta kalır. Muayenede serviks dilatedir, vajinal kanama ve uterin kramplar mevcuttur. Atılan doku incelenmelidir. Ektopik gebelikte sadece desidua atılır; inkomplet abortusla karıştırmamak gerekir.(3, 6)

inkomplet abortus tedavisi;hastanın kanaması varsa, vakum yada keskin küretle temizlenir. Ardında oksitosin, metil ergonovin ve antibiyotik verilir.

Hastanın kanaması yoksa; oksitosin, metil ergonovin ve antibiyotik verilir.

### **2.1.1.3.4- Abortus Kompletus**

Fetüs ve ekleri tamamen atılmış gebeliğe denir. Komplet abort sonrası kramplar ve kanama azalır, muayenede servikal os dilatedir. Komplet aborta emin olmak için kontrol bHCG bakılması önerilir.(3, 6)

### **2.1.1.3.5- Missed Abortus**

20. Gebelik haftasından önce intrauterin ex olan fetusun bir ay yada daha uzun süre uterin kavitede kalmasıdır. Bu hastalarda kahverengi vajinal akıntı, gebelik semptomları kaybı ve uterus boyutlarında küçülme olur. bHCG negatif olabilir. Vajinal kanama ve uterin kramplar izlenmez. Fetusun dışarı atılmamasının nedeni daha çok eksojen alınan progesterona bağlanmaktadır.

Tanı konulduğunda enfeksiyon veya azalmış fibrinojen düzeyleri olması durumunda acil vakum ya da keskin küretle kürete edilir. Ardında oksitosin, metil ergonovin ve antibiyotik verilir. Gerektiğinde taze kan, plazma ve fibrinojen trasfüzyonu yapılmalıdır.(3)

## **2.1.2- HABİTUEL ABORTUS (%1)**

20. Gebelik haftasına ulaşmadan veya fetal ağırlığın 500 gr' dan az olduğu ardışık üç yada daha fazla gebelik kaybıdır. Gebelik kaybı primer veya sekonder olabilir. Öncesinde başarılı bir gebeliği varsa sekonder, başarılı gebeliği yoksa primer tekrarlayan gebelik kaybı denir. Primer tekrarlayan gebelik kaybı olanlarda 2. gebelikte sonra gebelik kaybı nedeni araştırılabilir. Sekonder tekrarlayan gebelik kaybı olanlarda 3. gebelikte sonra gebelik kaybı nedeni araştırılmalıdır. 2. gebelik kaybında sonraki gebelikler de düşük oranı %25-30 dur. Sekonder tekrarlayan gebelik kaybı olanlarda başarılı gebelik şansı %70'dir. Primer tekrarlayan gebelik kaybı olanlarda başarılı gebelik şansı %55'dir. Hastanın yaşının artması bu yüzdeler ile olumsuz etkiler( 1,3, 4)

**Tablo-1: Habitüel Abortusun Yaş İle İlişkisi.**

maternal yaş	abortus oranı (%)
< 20	13,3
20-24	11,1
25-29	11,9
30-34	15
35-39	24,6
40-44	51

**Düşük Sayısının Artmasıyla Sonraki Gebeliğin Düşük Olma İhtimali Artar.**

1. Düşük sonrası tekrar düşük yapma riski %15-20
2. Düşük sonrası tekrar düşük yapma riski %20-30
3. Düşük sonrası tekrar düşük yapma riski % 30-40
4. Düşük sonrası tekrar düşük yapma riski % 40-50

### **2.1.2.1- Tekrarlayan Gebelik Kaybı Etyolojisi**

.....Tekrarlayan gebelik kayıpları heterojen komponentler içeren bir durumdur. Zemininde birden fazla neden bulunabilir. Tekrarlayan gebelik kayıplarının etyolojisine ışık tutması açısından bir çok çalışma yapılmasına rağmen günümüzde halen çoğunun nedeni bilinmemektedir. Tekrarlayan düşüklerin başlıca nedenleri

#### **2.1.2.1.1- Genetik**

#### **2.1.2.1.2- Anatomik**

#### **2.1.2.1.3- Endokrin**

#### 2.1.2.1.4- Enfeksiyöz

#### 2.1.2.1.5- Çevresel

#### 2.1.2.1.6- İmmünoloji

#### 2.1.2.1.7- Sistemik Hastalıklar

#### 2.1.2.1.8- Koagulasyon Sisteme Ait Patolojiler

#### (Trombofili, Hiperkoagülabilite)

#### 2.1.2.1.1- Genetik

Tekrarlayan gebelik kaybı olan kişilerde kromozomal anormali açısından iki şekilde araştırılabilir.( 3, 4, 6)

1-Ebeveynlerde tekrarlayan düşüğe neden olabilecek anormal karyotip olup olmadığına bakılır. Bu Olguların %2-3 den kromozomal anormali mevcuttur. Kromozomal anormaliler erkekte daha fazla görülür. Bu anormaliler sırayla; %50'si dengeli resiprokal translokasyon, %24'ünü robertsonian anormaliler. %12'sini 47 XXY gibi X kromozom anormalileri mevcuttur. Özellikle dengeli resiprokal translokasyon olan çiftlerde gebeliğinde; normal, dengeli translokasyonlu ve dengesiz traslokasyonlu olabilir. Dengeli translokasyonlu olguların çoğunda sonraki gebeliklerinde sağlıklı gebelik elde edilecektir.

2-Abortus materyalin karyotipin belirlenmesi; ilk trimestr spontan abortuslarında % 50–60 anormal karyotip insidansı mevcuttur. Abortus materyalinde saptanan kromozomal anormalilerin %90 sayısal ve %10 yapısaldır. Sayısal anormalilerde (anöploidi, poliploidi ) en sık anöploidi görülür. anöploidiler içinde en sık trizomiler (trizomi 16) izlenirken, poliploidi % 26, X monozomi ise % 15 oranında gözlenir. Eğer ilk abortus normal karyotip ile gerçekleşmişse, sonraki gebelikte anormal karyotip riski % 50,den az olacak; anormal karyotip ile olmuş ise sonraki gebelik % 80 anormal karyotipe sahip olacaktır. Abort materyalin de birinci trimesterde % 50-60 ikinci trimesterden sonra %30 ve ölü doğumlarda %3 kromozomal anormali görülür.

Genetik anormaliler; radyasyon, enfeksiyonlar. genetik geçiş, biyokimyasal bozukluklar, translokasyonlar gibi bir çok nedenden kaynaklanabilir.

trizomilar 21 birinci mayoz bölünme sırasında 21. kromozom çiftini nondisjunction (ayrılmama)'dır 2/3 maternal kaynaklıdır.

Habitual abortusu olan çiftlerin yakınlarında ve önceki çocuklarında konjenital sendromlar olan omfolosel, nöral tüp defekti yarık damak dudak sendromu gibi multifaktöriyel problemler izlenmiştir.

Kromozomal anormali olan çiftlere preimplantasyon genetik danışmanlık verilebilir. Amniyosentez ve koryon villus biyopsi yapılabilir.

### 2.1.2.1.2- Anatomik

Anatomik anormaliler edimsel ve konjeital olarak ikiye ayrılır.

#### *Edimsel Nedenler*

Asherman; uterin kavitede oluşan yapışıklıklardır, daha çok enfeksiyon ve cerrahi müdahale sonrası oluşur. Tedavisi yapışıklıkların açılmasıdır.

Leiomyom ;uterin kavite içinde veya uterin kaviteye bası yapan miyomlar tekrarlayan düşüğe neden olabilir. Tedavisi miyomektomidir. Endometrial polipler, tedavisi polipektomidir. Servikal yetmezliğin tedavisi serklajdır.

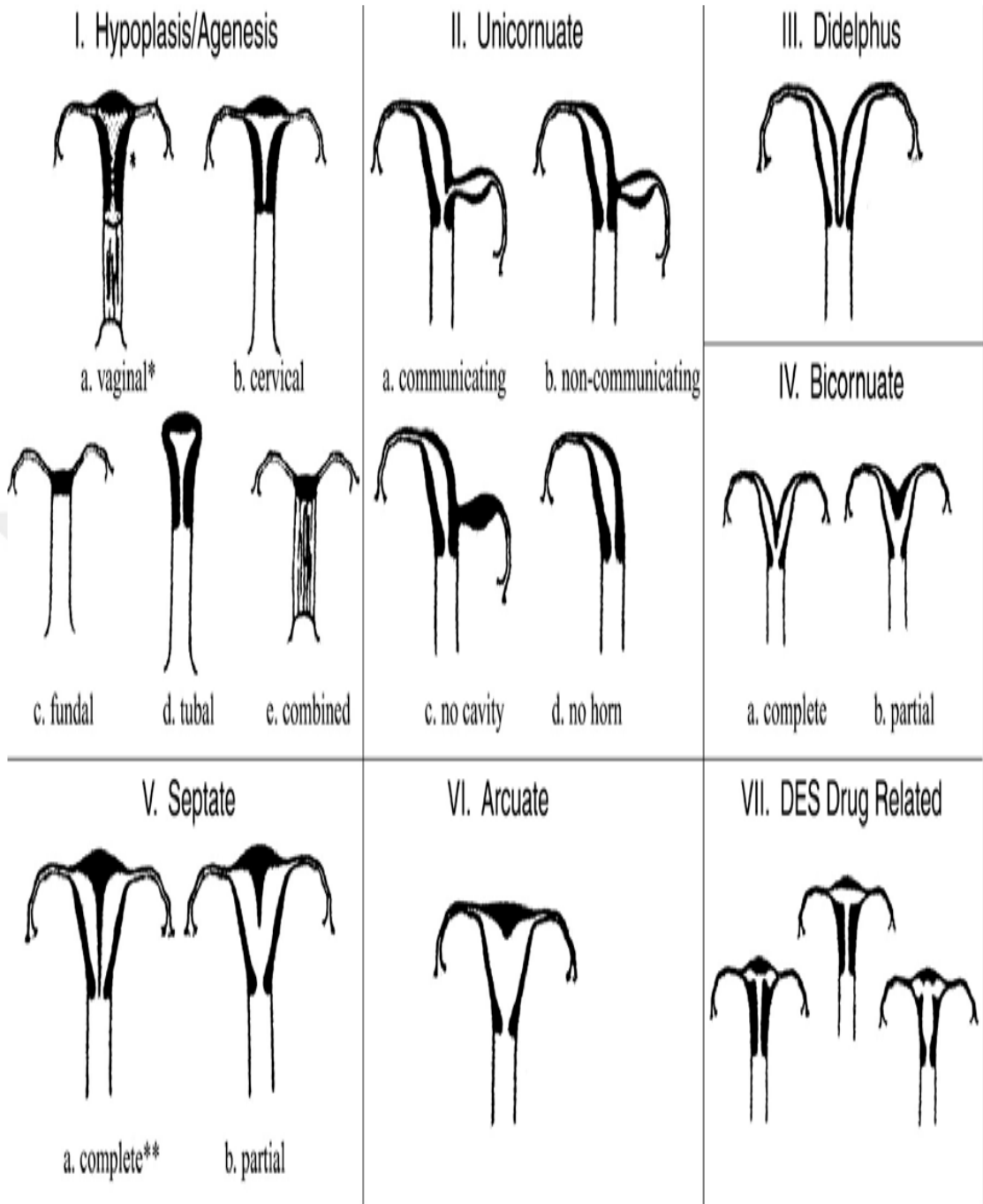
#### *Konjenital Nedenler*

Mülerian anormalilerin sıklık sırası uterin septum, bikornuat ve didelfis uterusdur. Konjenital uterin anormali tanısı, histerosalpingografi, histeroskopi ve laparoskopi ile konur

Uterin septum; en sık görülen en çok düşüğe neden olan ve tedavi (septum rezeksiyonu) sonrası en çok başarılı gebelik elde edilen uterin anormalidir. Unikornus uterus; tek korn gelişmiştir. Tedavide serklaj yapılabilir.

Bikornual uterus; uterin kornların tam birleşmemesidir; bunlarda serklaj yapılabilir

Uterin didelfiks bir rezorpsiyon anormalisidir. Tedavisinde serklaj yapılabilir DES'e bağlı anormaliler; Kavite T şeklinde olan uterus, hipoplazik uterus ve servikal yetmezlik gibi uterin anormaliler tekrarlayan düşüğe neden olabilir.



**Şekil-1: Müllerian anormalilerin klasifikasyonu**

### 2.1.2.1.3- Endokrin

Tekrarlayan gebeliklerin %8-12'si nedeni endokrinolojiktir.

Luteal faz defektinin; Korpus luteum ile plasentada yetersiz progesteron salınımı uterin kontraksiyonları başlatarak gebelik kaybına neden olabilir .Tanısı; histolojik tarihin menstrüel tarihte en az iki gün geride olmasıdır. Luteal faz defekti ile serum progesteron arasında net bir ilişki saptanmamıştır.

Luteal faz defektinin tedavisinde; progesteron desteği, korpus luteum fonksiyonu artırmak için bHCG uygulanması yada korpus luteumu oluşturan klomifen sitrat gibi ovulasyon ilaçları yapılabilir. Bu tedaviler uygulanmasına rağmen herhangi bir yararı görülmemiştir( 3, 14)

*Polikistik Over Sendromu(PCOS):* polikistik over sendromu kadınlarda artmış gebelik kaybı riski mevcut; bu riskler LH ve IGF artması ile açıklanmaktadır.

LH yükselmesi implantasyon olumsuz etkileri mevcut ve oositlerde atreziye ve kötü oosit gelişimine neden olur.

Hiperinsülinemi gebelik üzerine etkisi IGF ile olur. PCOS'lu hastalara insülin duyarlaştırıcı bir ilaç olan metformin verildiğinde gebelik kaybı yaklaşık yarı yarıya azalır.

Diyabetes Mellitus(DM): insüline bağlı diyabetes mellitus'lu gebelerin, gebelik öncesi ve ilk trimesterde iyi metabolik kontrol sağlanmaz ise hem spontan gebelik kaybı hem de major konjenital anormali riski artar. Erken gebelikte iyi metabolik kontrol gebelik kaybı riskini belirgin olarak azaltır. 303 diyabetli hastayı içeren bir çalışmada (34) HBA<sub>1</sub>C seviyesi <9.3 olan hastalarda abortus %12.4 ve konjenital malformasyon %3 saptanmış HBA<sub>1</sub>C değeri 14.4 olan hastalarda abortus %37.5 ve konjenital malformasyon %40 ( 15)

*..Hipotroidi;* ciddi iyot eksikliği artmış gebelik kaybı ile ilişkilidir. Kadınlarda hipotroidi yaygın olsa da genellikle otoimmün hipotroidinin gebelik kaybı üzerine etkisi saptanmamış

Tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalara TSH bakılır ancak antitroid antikorlar araştırılması önerilmemektedir.

Hipertroidi; ise abortusdan çok preterm eylem ablasyo plalanta maternal kalp hastalığı IUGR intrauterin ex fetüs gibi kötü obstetrik sonuçlarla ilişkilidir.

### 2.1.2.1.4- Enfeksiyöz

Habituel abortus etyolojisinde bir çok enfeksiyöz etken suçlanmaktadır . başlıca suçlanan enfeksiyonlar aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır.(11)



bakterilerde:

Listeria Monocytogenes  
Chlamydia Trachomatis  
Ureaplasma Urealyticum  
Mycoplasma Hominis  
Bakteriel Vaginozis

Virüslerde:

Cytomegalovirus (Cmv)  
Rubella  
Herpes Simplex Virus (Hsv)  
Human İmmunodeficiency Virus (Hiv)  
Parvovirus B 19

*Parazitlerde:*

Toxoplasma Gondii  
Plasmodium Falsifarum

Spiroketlerde :

Treponema Pallidum,

Bu Etkenler içinde ureaplasma urealyticumun tekrarlayan gebelik kaybına neden olabileceğine dair kuşku yaratacak bulgular vardır; Diğer mikroorganizmalar tekrarlayan gebelik kaybına neden olabileceğine dair güçlü kanıt yoktur. İnfeksiyon şüphesi olduğunda, klinik bulgular ışığında, doktorun önereceği antibiyotik tedavisini almak sorunu çözecektir.

Tekrarlayan gebelik kaybına hikayesi olan hastalardan servikal ve endometrial sürüntüler alınarak mikoplasma, klamidy, listeria monositogenez, n.gonorrhoeae, sitomegalovirus, herpes simpleks kültürleri yapılmalıdır. Toksoplasma gondii, treponema pallidum, brucella abortus için de serum titreleri çalışılmalıdır.

Enfeksiyon saptanırsa gerekli antibiyotik tedavisi ve yakın takip uygulanmalıdır. Bazı enfeksiyöz etkenlerine karşı oluşan antikorlar sonraki gebelikte koruyuculuk sağlar; bunlar ;rubella, toksoplazma, cmv, herpes simpleksdir( 1, 3, 4)

#### **2.1.2.1.5- Çevresel**

Kötü alışkanlıklardan olan sigara, alkol ve kokain kullanımı dozla doğru orantılı olarak tekrarlayan erken gebelik kaybına neden olabilir; ayrıca kurşun gibi metaller ,anestezik gazlar ve radyasyon düşüğe neden olabilir. Egzersiz yapmak düşüğe yol açmayacağı gibi, yatak istirahati de düşüğe karşı bir koruma sağlamaz. ilaç ve kimya sanayinde çalışanlarda, elektrikli cihaz kullananlarda da düşük riski artmamıştır.

### 2.1.2.1.6- İmmünoloji

Kan grubu uyumsuzlukları (ABO, Rh, Kell ) maternal ve paternal HLA uyumsuzlukları nedeni ile fetusun yetersiz olarak tanınması veya deprese olmuş maternal immunojik cevap gibi tekrarlayan gebelik kaybına neden olur. Tekrarlayan gebelik kaybı olan hastaların %15'ini nedeni otoimmün faktörlerdir ( 17)

#### *Otoimmün Faktörler*

SLE hastaların etyolojisinde antifosfolipid antikorlar önemlidir. Bu Antikorlar hücre membranındaki negatif yüklü fosfoliplere -fosfolipidleri bağlı proteinlere veya ikisine bağlanarak gebelik kaybına neden olurlar. Gebelerin %5 'inde lupus antikoagulanı (LAC) ve antikardiolipin antikor(ACA) mevcut bu antikorlar intrauterin ex neden olur.

#### *Antifosfolipid Antikor Sendromu*

...Antifosfolipid antikorlar kötü gebelik sonuçları ile ilişkilendirilebilen en önemli otoimmün durumdur. Bu Otoantikorlar güçlü bir vazodilatator ve antiangregan olan prostasiklini inhibe eder ve trombosit agregasyonu başlatan tromboksan A2'yi artırarak gebelik kaybına neden olur. Ayrıca protein c aktivasyonu inhibe ederek plasenta içinde tekrarlayan tromboza neden olur.

Bu Sendromun laboratuvar ve klinik tanı kriterleri mevcuttur. Bu Sendromun tanısı için en az bir klinik ve bir laboratuvar kriterin olması gerekir

..... Klinik kriterleri:

- 1-Tanısı konulmuş vasküler tromboz ; arteriel, venöz veya küçük damar olabilir ,
- 2-Kötü obstetrik sonuçlar

İlk 10 haftada 3 veya daha fazla düşük olması

İlk 10 haftada intrauterin ex öyküsünün olması

34. Gebelik haftasında önce plasental yetmezlik veya preeklampsi gibi sekonder erken doğum

#### Laboratar Kriterleri:

- 1- İgG ve İgM antikardiyolipin antikorlarının yüksek düzeylerde pozitif olması

- 2-Lupus antikoagulanın pozitif olması

- 3-Anti b2-glikoprotein- 1 antikorların titresini >99 persentil olması

(bu değerler en az 6 ay arayla bakıldığında pozitif olmalıdır. ) ( 17, 18, 19)

Antifosfolipid sendromunun tedavisinde düşük doz aspirin (her gün oral 80mg ) ve düşük doz heparin (anfraksiyonel heparin 2x5000 ) kullanılabilir( 20, 21)

### 2.1.2.1.7- Sistemik Hastalıklar

Sistemik hastalıklarda; kronik hastalıklarda; hipertansif, böbrek ve karaciğer hastalıkları tekrarlayan gebelik kaybına neden olur. Bu hastalıkların tanısı konulmalı ve tedavi edilmelidir. Bir sistemik hastalık olan SLE abortus oranı çok yüksektir. Bu nedenle kollajen doku hastalıklar açısından tarama yapılmalı ve tedavisi gerçekleştirilmelidir.

### 2.1.2.1.8- Koagülasyon Sisteme Ait Patolojiler

#### (Trombofili, Hiperkoagülabilite)

Trombofili maternal fetal komplikasyonlara neden olabilen tromboembolik hastalıkların primer nedenlerindedir. Trombofili edinsel ve kalıtsal olarak ikiye ayrılır. Trombofili sık görülür ve sayısı gittikçe artmaktadır.

Lupus antikoagülan ve antikardiolipin antikorlar edimsel trombofiliye örnektir; bunlar sistemik lupus eritomatozus ve antifosfolipid sendromuna neden olurlar

Kalıtsal trombofililer ; Faktör v leiden için heterozigosite, protrombin G 20210A mutasyonu ve MTHFR'in termolabil varyantıdır ki bu varyant hiperhomosistineminin en sık nedenidir, Daha nadir görülen trombofililer antitrombin, protein c ve protein s ' nin otozomal dominant bozuluklarıdır ( 22)

Hemostaz; hasarlanmış damarda kanı tutma, kanamayı durdurma mekanizmasıdır. Bir kanama durumunda 3 hemostatik mekanizma çalışır;

1. Kan damarlarının kasılması ile vasküler faz oluşur. (vazokonstrüksiyon)
2. Trombositlerin bir araya toplanıp tıkaç oluşturması-trombosit tıkaçı veya primer tıkaç oluşturur (agregasyon)
3. Kanın pıhtılaşması ile plazma fazı veya sekonder hemostatik tıkaç oluşur. (koagülasyon) Damar hasarı takiben endotelial mediatörler olan ve trombosit adezyon sağlayan VWF, fibronjen ve doku faktörü salgılanır. Endotelial mediatörler vazokonstrüksiyon yaparak kanamayı durdurmaya yarayan fazlarda ilki olan vasküler faz devreye girer. Trombosit adezyonu sağlayan faktörler trombosit agregasyonu ve geçici trombosit tıkaç veya primer tıkaç oluşturur. Doku faktörü ise doku plazma faktörleri aktivasyonu sağlayarak fibrin oluşumu sağlar buna plazma fazı veya sekonder hemostatik tıkaç denir.

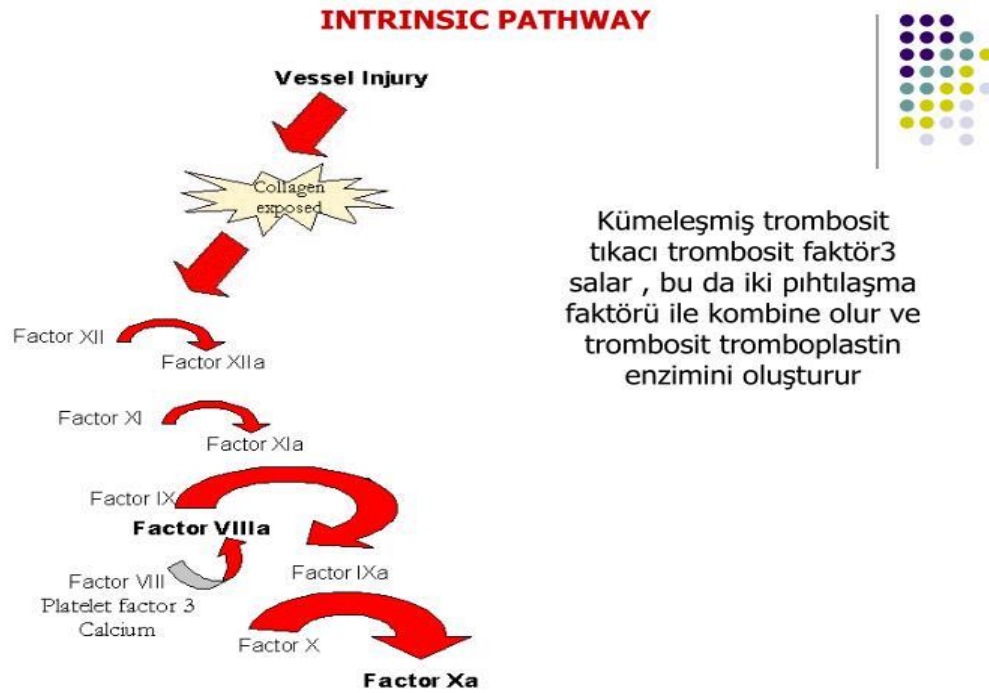
Plazma fazı (koagülasyon): Koagülasyon sisteminin son ürünü plazma proteini olan fibrinojenin fibrine çevrilmesidir.

- Bu reaksiyon trombin enzimi tarafında gerçekleştirilir.

- Koagülasyon ekstrinsek ve intrinsek yollar ile gerçekleşir.

Pıhtılaşmanın kontrolü, herbiri birkaç pıhtılaşma faktörünü inaktive eden inhibitörlerle ve fibrinolitik sistemle sağlanır. Normalde dengeli çalışan pıhtılaşma başlatıcı (protrombotik-prokoagülan) ve pıhtılaşma önleyici (antitrombotik-antikoagülan) mekanizmalar tromboz oluşmasını engeller.

Koagülasyonun İntrensek Yolu: damarın endoteli hasar gördüğünde veya düzensizleştğinde aktive olur. İntrinsik, damar hasarı sonucu ortaya çıkan kollajen, prekallikrein  $fx_{11}$ - $fx_{11a}$  çevirir

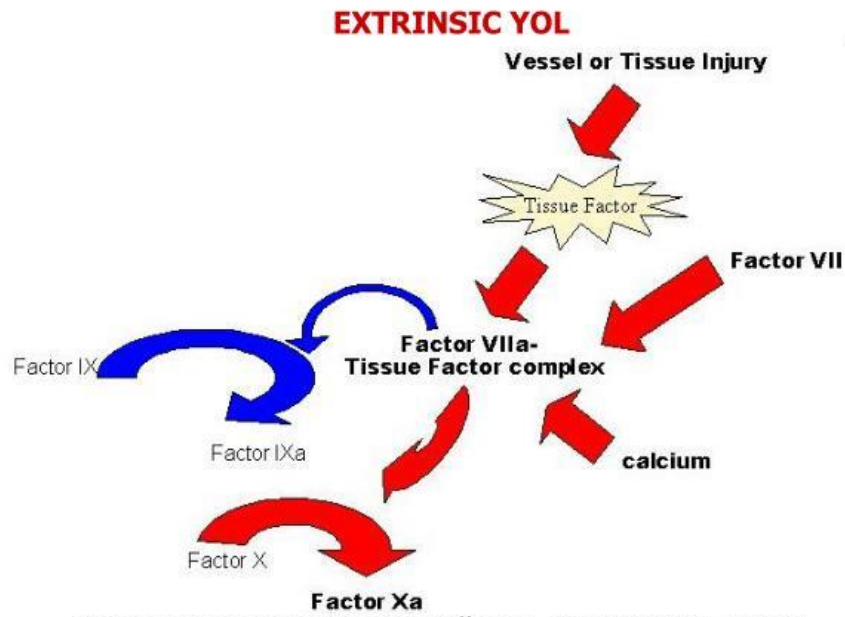


$FX_{11a}$ ,  $FXI$ - $FXIa$  çevirir.  $FXIa$  ve  $FVIIa$  ise  $FIX$ -  $FIXa$  çevirir  $fixa$  ise  $FVIII$ - $FVIIIa$  çevirir.

### **Şekil-2:: Koagülasyonun İntrensek Yolu.**

Koagülasyonun Ekstresek Yolu: damar hasarı endotel dışına kadar uzadığında devreye girer. Fibrinojenin fibrine çevrilmesi her iki yolda ortaktır.

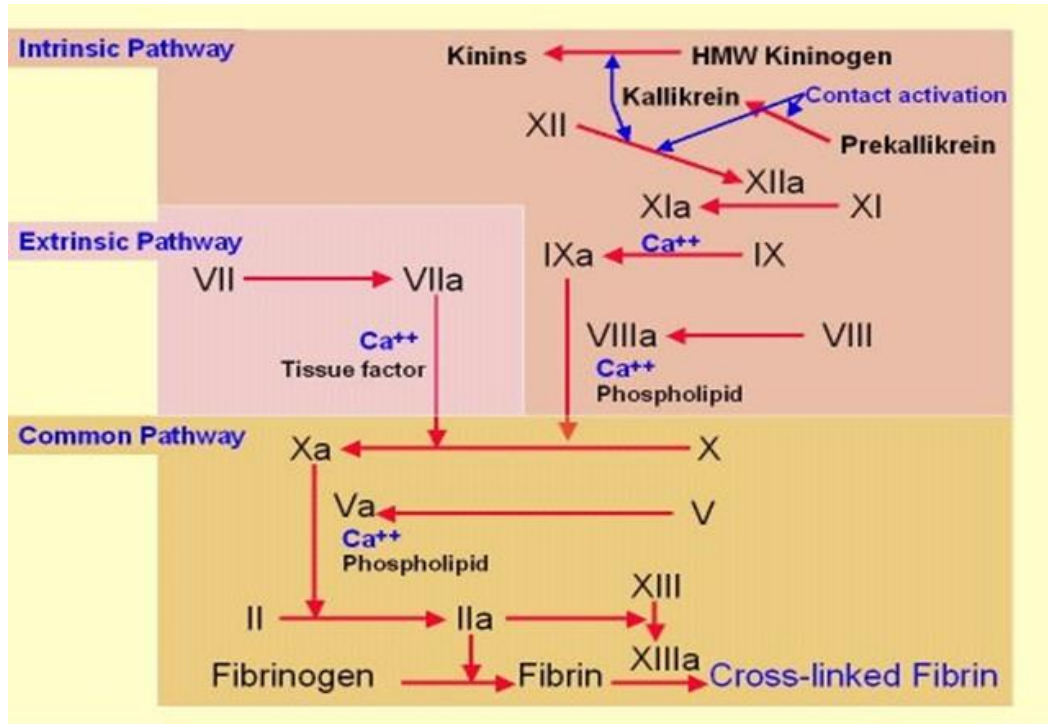
extrinsik, damar endotel hasarı sonucu ortaya çıkan doku faktörü tarafında  $FVII$  'yi  $FVIIa$  çevirir.



Doku veya endotel hasarlandığında, doku faktörü salınır, Doku tromboplastin enzimini oluşturmak için iki koagülasyon faktörü ile kompleks yapar

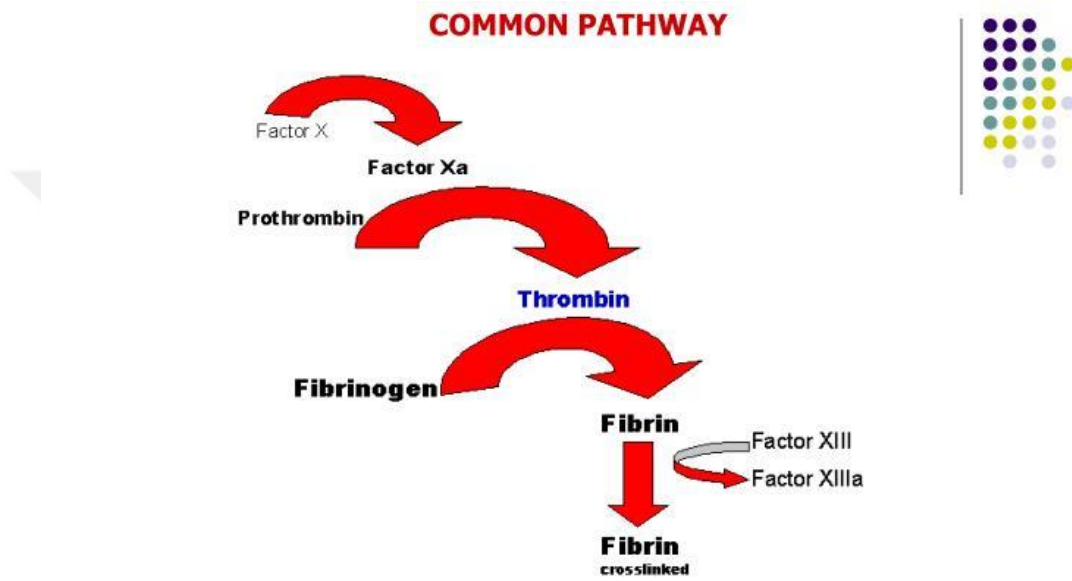
FVIIa, FX- FXa ve FIX-FIXa çevirir

**Şekil 3: Koagülasyonun Ekstresek Yolu.**



**Şekil-4 : Koagülasyon Sistemin Ortak Yolu**

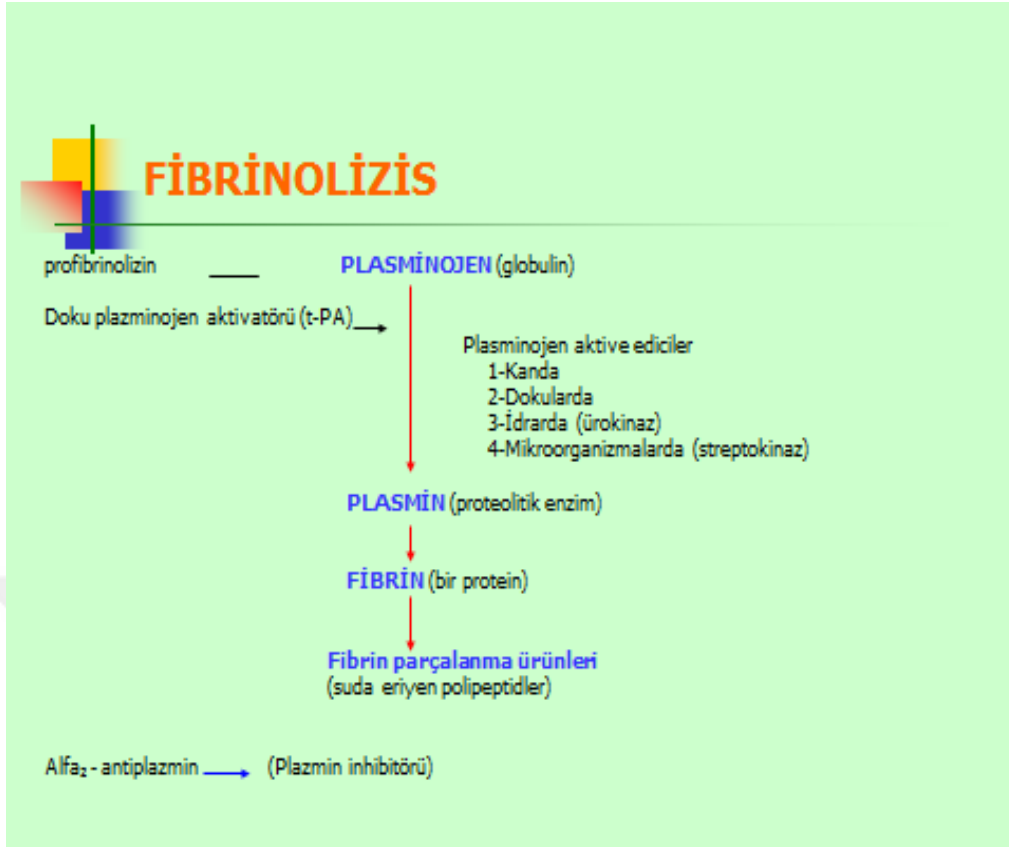
**Koagülasyonun Ortak Yolu:** İntrinsek ve ekstrinsik yollarda oluşan FVIIa, FVIIIa ise FX-FXa çevirir. Bu reaksiyonda fosfolipid ve  $Ca^{++}$  kofaktör olarak görev yapar. FXa ise FV-FVa çevirir. FXa ve FVa protrombini (fII)- trombine (FIIa) çevirir. Trombin ise fibrinojeni fibrine çevirir. FXIII fibrin lifleri arasında çapraz bağlar oluşturarak daha stabil hale getirir.



Ortak yol tromboplastinin iki tipinden biri şekillenince başlar. bu olduğunda protrombin enzim trombine dönüşür. Trombin fibrinojeni fibrine çevirerek koagülasyonun son basamağında yer alır.

### Şekil-5: Koagülasyon Sistemin Ortak Yolu

**Fibrinolizis:** Plazminojen aktivatörleri tarafında plazminojen plazmine dönüştürülür. Plazmin fibrini yıkarak D-dimer dönüştürür. Plazminojen aktivatör inhibitörleri tarafında inhibe edilir. Plazmin ayrıca FV, FVIII, fibrinojeni ve trombini yıkan enzim görevi yapar.



### Şekil-6: Fibrinolizis

.....Antikoagülan Sistem: Fibrin oluşumu sadece hasarlanmış bölgede lokalize kalması için antikoagulan sistem gereklidir. Bu sistemde görev yapan antikoagulanlar;

Antitrombin; FXA, FIXa, FIIA(trombin) inhibe ederek antikoagulan etki gösterir. Antikoagülan proteinler arasında doku faktör yolu inhibitörü (TFPI -tissue factor pathway inhibitör), FXa ve FVIIa inhibe eder.

Protein C; aktifleyen protein s ve trombindir. Protein c endotelle bağlı protein c reseptöre (PCR) bağlanır. Trombin endotele bağlı trombomodulin'e bağlanması PCR protein c'yi trombine sunar ;böylece protein c aktiflenmiş olur. Aktif protein c antikoagulan görevi yapmak için endotelde ayrılması gerekir bu ayrılmayı protein s yapar. Protein S/APC kompleksi FVA ve FVIIIa inaktive eder FV mutasyonu olması durumunda Protein S/APC kompleksi etki edemez. Antitrombinııı; Trombini bağlayarak inhibe eder, dolayısıyla fibrinogen fibrine dönüşmez.

.....Heparin; Antitrombinıııı aktivitesini 10 kat artırarak görev yapar. Heparin-

antitrombinı kompleksi ayrıca FXa, FXIa, FXIIa inhibe eder.

Endotelin sağlam olması ve glikokaliks tabakası olması koagülasyonun başlamasını inhibe eder Trombomodulin; Ortamdaki trombinı bağlayarak uzaklaştırır.

Alfa 2 makroglobulin çok sayıda pıhtılaşma faktörünü bağlayarak proteolitik etkilerini inhibe eder.

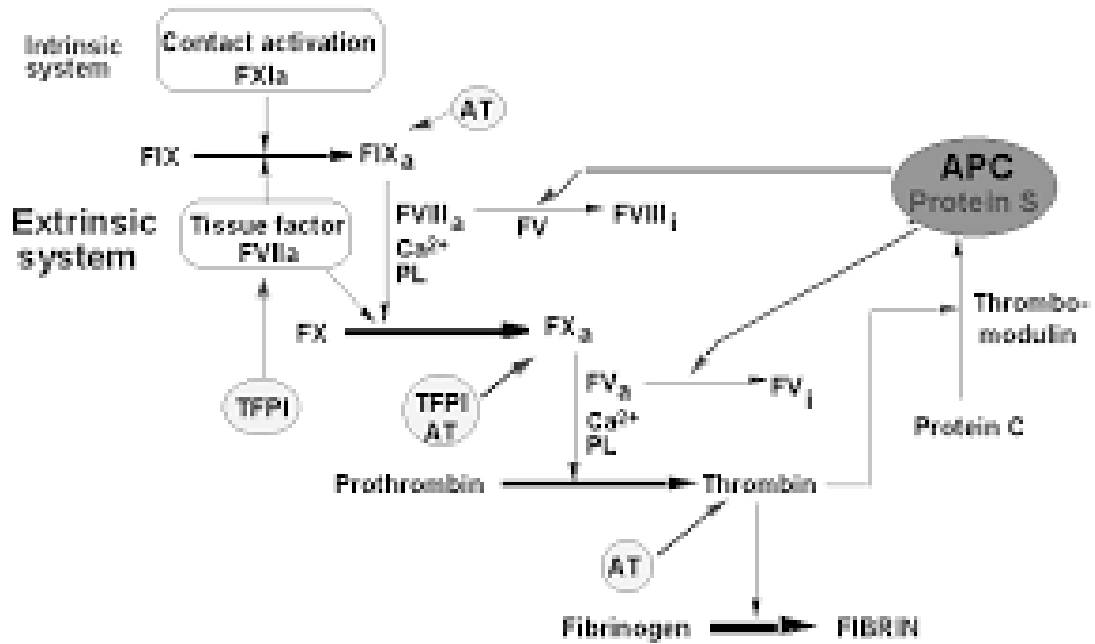
Varfarin; K vitamini antimetaboliti olmaları nedeniyle karaciğerde K-vitaminine bağımlı olarak sentez edilen protrombin, faktör VII, IX ve X'un sentezini ve özellikle bu faktörlerin aktive edilebilir hale gelmesi için bazı moleküllerinin glutamik asid rezidülerinin ribozomlarda gamakarboksiglutamik asid (GIA) rezidüsüne dönüştürülmesigerekir varfarin bu dönüşümü inhibe ederler.

varfarin teratojendir. Gebelerde kulanıldığında fetusta kondroplasia punktata denilen anormaliye yol açar. Gebelerde kullanılmaz.

Aspirin, trombositlerde irreversibl olarak siklooksijenaz-1 (COX) inhibe ederek, trombositlerde TX<sub>a2</sub> oluşumu azaltır; dolayısıyla trombosit agregasyonu engellenmiş olur. Primer tıkaç oluşmaz.

Aspirinin analjezik dozu 0.5 gram iken antitrombosit dozu 70-80 mg dir. COX enzimini irreversibl inhibe ettiğinde yeni trombosit oluşana kadara etkisi sürer.

Trombosit yarı ömrü 7-10 gün olması nedeniyle aspirin etkisinde uzun sürer.



**Şekil-7. Sekonder Hemostatik Tıkaç**



### **Gebelikte Gözlenen Hematolojik Değişiklikler**

Gebelik prokoagulan faktör ve plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAI-1) ve plazminojen aktivatör inhibitörü-2 (PAI-2) düzeyleri artarken, plazminojen aktivatörlerinin seviyesi ve protein s azalması nedeniyle fibrinolitik sistem yavaşlar. hiperkoaguable (koagülasyon artışı) bir durum orataya çıkar. Bu fizyolojik değişiklikler peripartum kanamalara karşı koruyucudur. Gebelikteki bu değişiklikler postpartum 2.haftada normal düzeylerine döner

artan	değişmeyen	azalan
FİBRinojen FVII FVIII FIX FX Fibrinopeptid a PAI 1 ve 2 Tromboksan Trombosit aktivite	FII ( VEYA ARTAR ) FV (VEYA ARTAR) FXII(VEYA artar) Antitrombin III Protein c	FXI FXIII Trombosit protein s

**Tablo-2: Gebelikte Koagülasyon Sisteminde Değişiklikler**

### **Trombofililer**

Trombofili, pıhtılaşma bozukluklarında dolayı koagülasyon eğilimi oluşmasıdır.

Edimsel ve herediter olabilir. Edimsel trombofili tipik örneği; antifosfolipid antikor sendromudur. Edimsel trombofililer sık görülmekle birlikte son zamanlarda kalıtsal trombofililerin önemi artmaktadır

Herediter trombofililer; aktive protein c rezistansı (APCR), protrombin mutasyonu,

hiperhomosisteinemi, protein s, protein c ve antitrombin III eksiklikler ayılabilir. (24,29)  
En Sık görülen herediter trombofil olan aktive protein c rezistansı (APCR)'dır; bunların %95 faktör v leiden mutasyonu mevcuttur. Bu mutasyon taşıyıcıların tromboz riski 5-10 kat artarken homozigotlarda 80-100 kat artar. Protrombin mutasyonu taşıyıcılarda tromboz riski iki kat artarken homozigot taşıyıcılarda 20-50 kat artmaktadır. Tromboz riski heterozigot homozigot hiperhomosistinemide (metilen tetrahidrofolat redüktaz;(MTHFR C677T) ise 2 kat artmıştır

Trombofil ile ilişkili habitüel abortus haricindeki obstetrik komplikasyonlar; erken preeklampsi, IUGR , dekolman plasenta, ölü doğumlardır. (30, 34)

### *Edinsel Trombofililer*

#### **Antifosfolipid Sendrom (Aps) ::**

antifosfolipid antikorlar kötü gebelik sonuçları ile ilişkilendirilebilen en önemli otoimmün durumdur. Bu Otoantikorlar güçlü bir vazodilatator ve antiangregan olan prostasiklini inhibe eder ve trombosit agregasyonu başlatan tromboksan a<sub>2</sub>'yi artırarak gebelik kaybına neden olur. Ayrıca protein c aktivasyonu inhibe ederek plasenta içinde tekrarlayan tromboza neden olur.

Antifosfolipid antikorlar trofoblastların maternal spiral arterlere yeterli invazyon yapmasını engellemesi ve bu sayede etkin fetoplasental dolaşımın gerçekleşmemesi neden olduğu düşünülmektedir.

Antifosfolipid antikor sendromu laboratuvar ve klinik tanı kriterleri mevcuttur. Antifosfolipid antikor sendromu tanısı için en az bir klinik ve bir laboratuvar kriterin olması gerekir

#### Klinik Kriterleri:

1-Tanısı konulmuş vasküler tromboz ; Arteriel, venöz veya küçük damar olabilir ,

2-Kötü obstetrik sonuçlar

İlk 10 haftada 3 veya daha fazla düşük olması

İlk 10 haftada intrauterin ex öyküsünün olması

34. Gebelik haftasında önce plasental yetmezlik veya preeklampsi gibi sekonder erken doğum

#### laboratar kriterleri:

ıgG ve ıgM antikardiyolipin antikorların yüksek düzeylerde pozitif olması

2-Lupus antikoagulanın pozitif olması

3-Anti b2-glikoprotein- 1 antikorların titresi >99 persentil olması

(bu değerler en az 6 ay arayla bakıldığında pozitif olmalıdır. )

Antifosfolipid sendromunda tedavisi: düşük doz aspirin (her gün oral 80mg ) ve düşük doz heparin (anfraksiyonel heparin 2x5000 ) kullanılabilir.

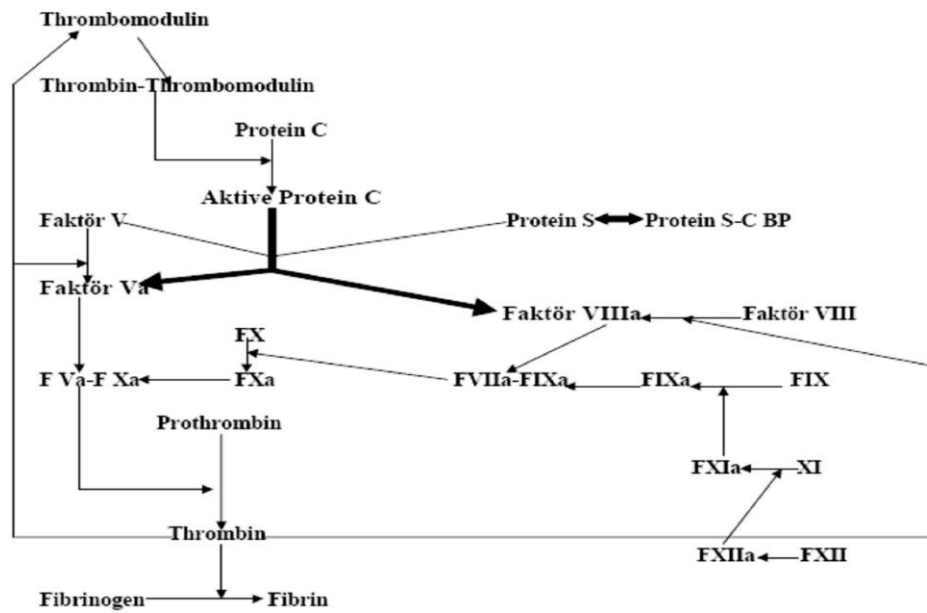
### **Kalıtsal (Herediter ) Trombofililer**

Gebelikte protein s miktarının azalması ve fibrinojen, faktör II, VII, X, XII ve plazminojen aktivatör inhibitör-1(PAI-1) seviyelerinde artışı koagülasyon eğilimi artışına neden olmaktadır.

Trombofili ise pıhtılaşma bozukluklarında dolayı koagülasyon eğilimi oluşmasıdır. ( 28)

#### **Aktive Protein C Rezistansı ( APCR ) Ve Faktör V Leiden Mutasyonu**

Protein c normal işlevi FV ve FVIII inhibe etmektir. Faktör V molekülünde aminaasit dizisinin 506 pozisyonda glutamin yerine arjinin gelmesiyle, faktör V leiden mutasyonu oluşur. Oluşan mutasyonlu yeni faktör V' protein c tarafında inhibe edilmemektedir. Sonuç olarak trombin ve koagülasyon eğilimi artışına neden olmaktadır



**Şekil 8: Aktive Protein C'nin Normal Koagülasyon Sistemideki Yeri.**

Faktör V leiden mutasyonu toplumun %5'inde görülür. Tromboemboli geçiren hastalarda % 30'unda, 1. trimester tekrarlayan gebelik kayıplarında %15'inde ve 2. trimester tekrarlayan gebelik kayıplarında %20'sinde faktör V leiden mutasyonu

izlenir. En sık görülen herediter trombofili olan aktive protein c rezistansı (APCR)dır. APCR'ın %95 nedeni faktör v leiden mutasyonudur. Bu mutasyon taşıyıcıların tromboz riski 5-10 kat artarken homozigotlarda 80-100 kat artar. ( 31)

Yaunis ve ark . yaptıkları bir çalışmada 37 tane rekürren 1 . trimester gebelik kaybı ve 41 tane 2. trimester gebelik kaybını prospektif olarak incelemişlerdir. Faktör v leiden mutasyon insidansı ilk trimester (% 16) ve 2. trimester (% 22) ve , kontrol grubuna (% 6) göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur( 23, 31, 32)

Faktör V Leiden Mutasyon Taramasının Yapılması Önerilen Durum Ve Kişiler  
Şunlardır:

- Gebelik komplikasyonlarından; IUGR , şiddetli preklampsi , ablasyo plasenta, IU ex fetüs , ikinci veya üçüncü trimesterde gebelik kaybı öyküsü olanlar.

50 Yaşından önce kalp krizi geçiren

sigara içen kadınlar.

Gebelikte, lohusalıkta yada doğum kontrol hapı kullanırken venöz tromboz geçirenler  
Atipik damarlarda tromboz gelişenlerde

Tekrarlayan venöz tromboz atakları geçirenler,

Ailesinde faktör v leiden mutasyonu olanlar,

50 Yaşından önce venöz tromboz geçirenler,

Ailesinde venöz tromboemboli olan kişilerde venöz tromboz ortaya çıktığında faktör v leiden mutasyonu araştırılmalıdır.

Genel popülasyonda tarama önerilmez

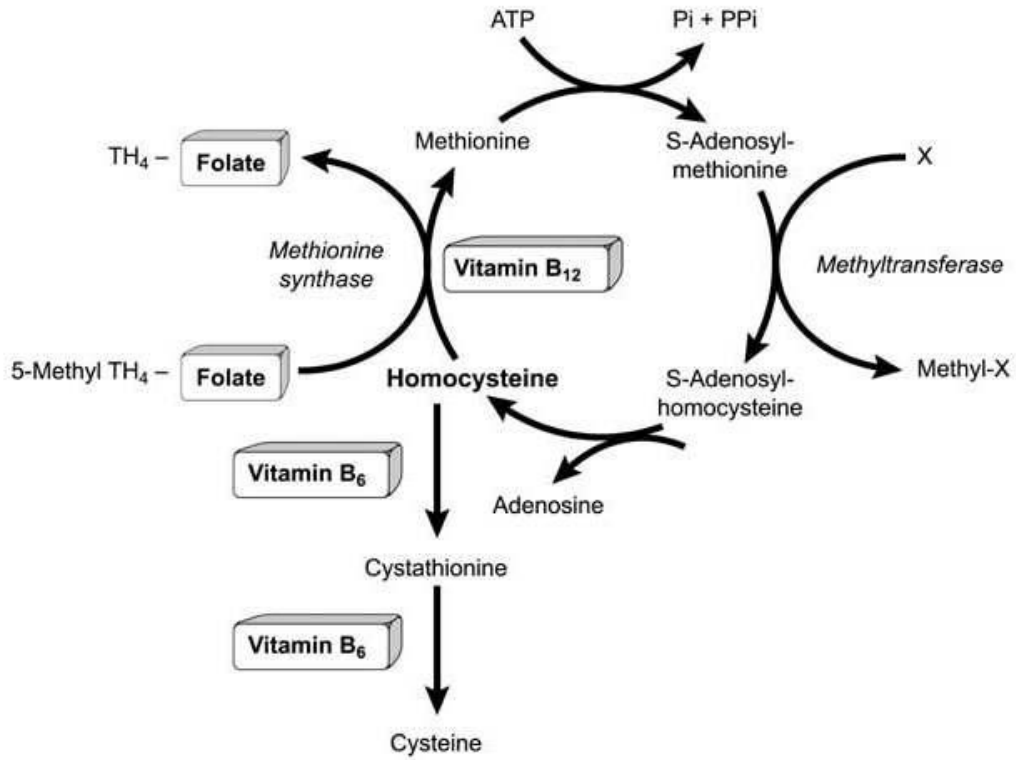
Protrombin G20210a Gen Mutasyonu

Toplumda %2 olarak görülen ve mutasyon sonucu miktarı artan protrombin (faktör II), koagülasyon döngüsünde faktör Xa ve Va kompleksi ile trombine çevrilmektedir. Artan trombin daha fazla fibrinojeni fibrine dönüştürerek tromboemboli riskini artırır. Protrombin mutasyonu taşıyıcılarda tromboz riski iki kat artarken homozigot taşıyıcılarda 20-50 kat artmaktadır. Gebelikteki tromboembolilerin % 17 sinden sorumludur( 33)

*5,10 Metilentetrahidrofolat Ve Hiperhomosistinemi*

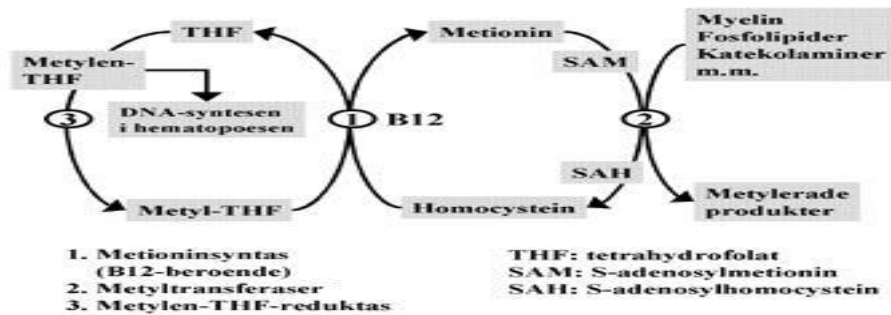
Homosistein, metionin metabolizması sırasında oluşan ateroskleroz ve venöz tromboemboli için risk faktörü olan bir aminoasittir. Homosistein, protein c ve plazminojen aktivatörlerin aktivitesini azaltarak koagülasyon eğiliminde artışa sebep olur. Homosistein metabolizma bazukluğu tromboemboliye bağlı gebelik komplikasyonlarına neden olur. Metionin Metiltransferaz ile homosisteine

dönüştürülür. Ortamdaki homosistein iki mekanizma ile uzaklaştırılır. Birincisi Sistatonin B Sentetaz ile sisteine dönüştürülür. Bu reaksiyonda B6 kofaktör görevi yapar. İkinci yol ise Metionin Sentetaz ile metil THF ve homosistein ,metionin ile THF çevrilir. kofaktör B12 dir. THF Metilentetrahidrofolat Redüktaz ile tekrar metil-THF dönüştürülür. Homosistein ortamda uzaklaştıran metabolizmada yer alan enzim veya kofaktörlerin eksikliğinde homosistein birikir. (37, 38)



**Şekil 9: Homosistein Metabolizması**

MTHFR aktivitesi azalması veya folat, B12, B6, yetersiz alımına bağlı artan homosistein nedeniyle oluşan tromboz eğilimi gebelik komplikasyonlarına neden olur.



**Şekil 10: Homosistein Metabolizması**

Tanı açlık plazma homosistein düzeyi ile konur .

Hiperhomosistinemi açlık homosisteinindeki artışa göre 3 gruba ayrılır .

- 1) şiddetli ( $> 100 \mu\text{mol/Lt}$ )
- 2) orta ( $25 - 100 \mu\text{mol/Lt}$ )
- 3) hafif ( $16-24 \mu\text{mol/Lt}$ )

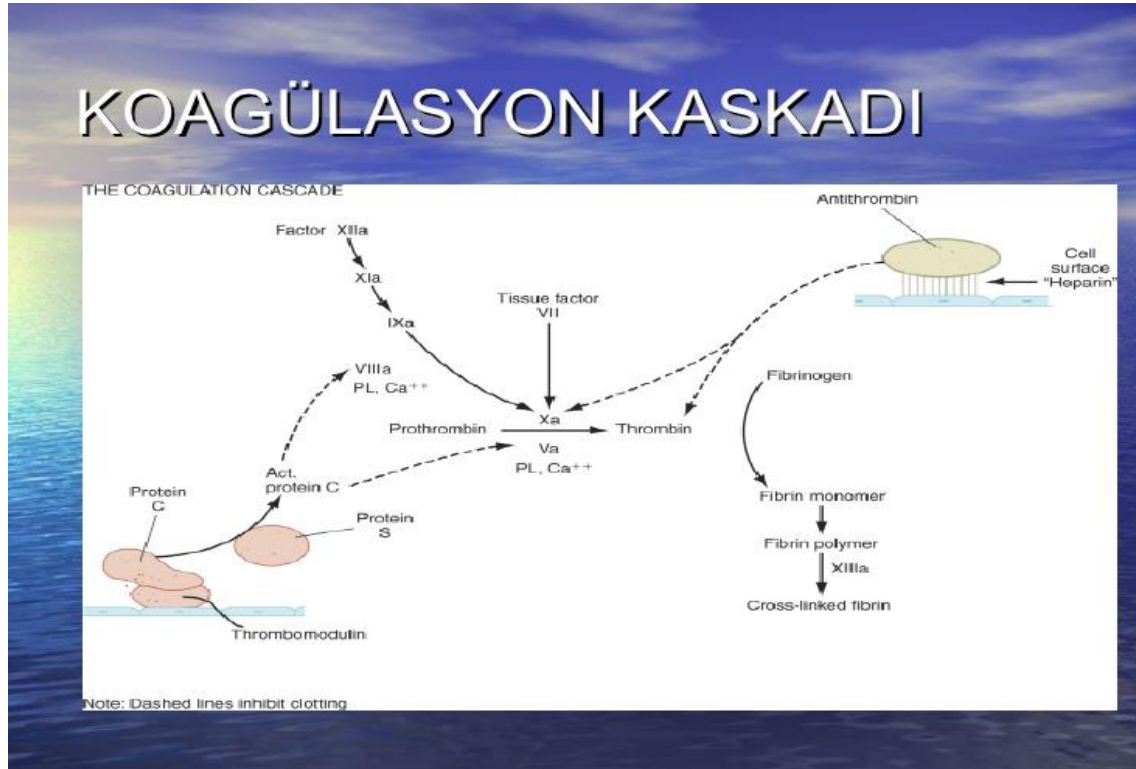
#### Antitrombin III Yetmezliği

Antitrombin (AT) karaciğer tarafından üretilen faktör IXa, Xa, XIa ve XII yi inhibe eden bir serin proteaz inhibitörüdür.

Venöz tromboz öyküsü olan vakaların %1'inde görülmektedir. ATIII yetmezliği otozomal dominant olarak kalıtılır. En trombojenik trombofilidir. ATIII yetmezliği olan kişiler hayat boyu tromboz riski en az %50'dir. ATIII yetmezliğin iki tipi mevcuttur. Daha sık olan tip 1'de ATIII'un seviyesi ve aktivitesinde azalma izlenir. Tip 2' de ise seviyesi normal disfonksiyonel aktivite mevcuttur. ATIII seviyesi nefrotik sendrom ve heparin tedavisi alan hastalarda azalırken, gebelikte değişmez ( 38, 39)

#### **Protein C Ve Protein S Yetmezliği**

Protein c ve protein s karaciğerde sentezlenen K vitaminine bağımlı serum proteaz inhibitörleridir. Protein c aktivasyonu, aktive protein s ve trombin ile artırılır; Böylece pıhtılaşma faktörlerinde faktör Va ve VIIIa 'ın etkileri inhibe eder. Bu proteinlerin etkisindeki azalmanın, gebelik kaybı için riski artırdığı kabul edilir. ( 41)



**Şekil-11 : Protein C Ve Protein S Eksikliğinin Normal Koagülasyon Sistemine Etkisi.**

Protein c homozigot yetmezliğinde şiddetli tromboz, neonatal purpura fulminans ve gebelik komplikasyonlarına neden olur. (42, 43)

## **2.2- ERKEN GEBELİK KAYIPLARINDA TANISAL YAKLAŞIM**

### **2.2.1- Anamnez:**

Düşük şüphesiyle gelen hastanın; vajinal kanamanın ne zaman başladığı, miktarı, rengi ve hastanın mensin başlangıç zamanı, mensin düzeni, siklusların düzenli olup olmadığı, sorgulanır. Hastanın daha önce yaptırdığı bBHCG ve ultrason sonucu varsa değerlendirilir.. Bilinen pelvik veya jinekolojik hastalık veya operasyon varsa sorgulanır. ( 1, 6)

### **2.2.2- Pelvik Muayene:**

İnspeksiyon ile dış geneital organlarda herhangi bir anormali olup olmadığı değerlendirilir. Ardında spekulum takılır. Vajen ve serviks bakılır. Kanamanın nonobstetrik olduğu gibi (vulvovaginal kondillomlar veya varisler, vulvovaginal travmalar, erezyon, polip veya neoplazi gibi servikal patolojiler, serviks portio vaginalisi, vagen duvarı, polipoid odaklar veya lezyone sahalar), nonjinekolojik kanamalarda (hemoroid ve üriner) olabilir.

Bimanuel tuşe muayenesi ile de servikal açıklık, uterus büyüklüğü, kıvamı ve hassasiyet bakılabilir.( 3,)

### **2.2.3-Ultrason Bulguları:**

Erken gebelik döneminde gebeliğin sağlıklı olup olmadın ,ultrason son derece etkin ve pratiktir. Erken gebelikte ultrason bulguları gebeliğin haftasıyla ilişkilidir.

İlk 4. haftada ultrasonda görülmez, 5. hastada gebelik kesesi görülür kese içinde yolk sac olmadığına pseudösalkta ayrımı yapılamaz. Normal bir kese, düzgün konturlu, yuvarlak ve fundal olması beklenir. Yolk sac oluşması intrauterin gebeliğin kesin kanıtıdır. 6. haftada fetüs ve fetal kalp atımı görülür. Kese çapı günlük 1mm büyür. Kese çapı >25 mm olduğunda kese içerisinde embriyo yoksa büyük ihtimalle sağlıklı gebelik değildir. Kesenin anormal görülməsi veya subkoryonik kanama olması durumunda düşük veya sağlıklı gebelik riski artar.. ( 28)

### **2.2.4- Laboratuvar Bulguları:**

#### Serum bHCG Değeri:

Gebelięin 8. haftasına kadar serum  $\beta$ hcg değeri 48 saatte bir %66 oranında fazla artış olması gebeliğin sağlıklı olduğu dūřündürölür. bHCG 10-14. haftaya kadar artar daha sonra azalır. bHCG negatif olması intrauterin ex göstergesi olabilir. (44)

#### Serum Progesteron Dūzeyleri:

Serum progesteron dūzeyi 25 ng/ml'den yūkseke saęlıklı gebelik gōsterir. 5-25 ng/ml deęerler řūphelidir; takip gerekir. 5 ng/ml altındaki deęerler gebelięin būyūk ihtimaller saęlıksız olduęunu gōsterir. ( 45)

#### **Tekrarlayan Gebelik Kayıplarında Önerilen Testler**

Açlık kan řekeri, T3 , T4 ,TSH

HSG veya Histeroskopi

Luteal fazda endometriyal biopsi, patolojik çıkarsa sonraki siklusda tekrarlanır

Parental karyotip incelemesi

Lupus antikoagulan ve antikardiolipin antikor testi

Trombofili taraması?? (aktive protein rezistans oranı{faktör v leiden}, protrombin ,antitrombin III, protein c ve s ölçümü?)



<b>3-Habituel Abortus Çiftlerin Değerlendirilmesi</b>			
Etyoloji	Tanı	Anorma	Tedavi
Genetik	eşlere karyotik	%3-5	genetik bigilendirme donör gametleri
Anatomik	HSG, L/S, MR, Sonohisterografi	%15-20	Septum rezeksiyonu,miyo mektomi, adenolizis
Endokrin	Midluteal Progesteron, Levotiroksin Tsh, Prolaktin, Açlık İnsülin: Glukoz	%8-12	Progesteron, Dopamin Agonist, Metformin
İmmünoloji	Lupus Antikoagülan, Antifosfolipid Antikorlar	% 15-20	Heparin + Aspirin
Mikrobiyoloji	Servikal Kültür	%5-10	Antibiyotikler
Trombofili	AntitrombinIII, Protein C Yada S Eksikliği, Faktör V Leiden Yada Protrombin Mutasyonu	%8-12,	Heparin + Aspirin,
	Hiperhomosisteinemi		Folik Asit,
Toksik	Tütün, Alkol Kullanımı	5%	Davranış Değişikliği
Kimyasal Ve Toksinler			Maruziyetten kaçınma

### **2.3- KALITSAL TROMOFİLİLERDE TEDAVİ**

Değerlendirme ve tedavi; hastanın ayrıntılı öykü ve araştırma sağlandıktan sonra birkaç test yapılmalıdır. Bunlar parental karyotip, trombofililer, uteri kavitenin değerlendirilmesi ve antifosfolipid antikor testlerin yapılmasıdır.

Trombofili beyaz ırkta sık görülen bir hastalıktır. Kanın akışkanlığının azalması nedeniyle dolaşım bozukluğu görülür. Dolaşım bozukluğu gebelik kaybına neden olabilir.

Gebelik saptanır saptanmaz hastaya kanın akışkanlığını düzenleyecek ilaçlar (düşük molekül ağırlıklı heparin) başlanmalıdır. Vücudun kendi dokularını yabancı doku gibi algılayarak onlara saldırması bağışıklık sistemine ait bir hastalıktır (otoimmün hastalıklar). Trombofilidekine benzer şekilde antifosfolipid sendromunda da kanın akışkanlığı bozulmuştur ve embriyonu besleyecek damarlarda tıkanıklık olur. Gebelik saptanır saptanmaz hastaya düşük molekül ağırlıklı heparin ve düşük doz aspirin başlanmalıdır.

Trombofili tedavilerinde düşük doz aspirin (her gün oral 80mg ) ve düşük doz heparin (anfraksiyonel heparin 2x5000 ) kullanılabilir

Hiperhomosistinemi için vitamin desteği ile spesifik tedavinin bazı yararları olabilir. Vitamin B6 (pidoksin) tedavisi homosistein seviyelerini % 50 azalttığı ve vasküler olayların sayısını azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (94) Pridoksine dirençli vakalarda folik asit ve vitamin B12 ile yanıt alınmıştır.

quere ve ark .3-5 abortusu olan, sadece homozigot MTHFR mutasyonu olan TGK'lı vakalara bir ay yüksek doz folik asit (15 mg/gün) ve vitamin B6 (750mg/gün) tedavisi vererek 20 vakadan 22 sinde gebelik oluşturmuşlardır (95)

### 3.SERBEST RADİKALLER VE ANTİOKSİDANLAR

Serbest radikaller yörüngesinde reaktif, eşlenmemiş elektron bulduran reaktif atom yada moleküllere denir. Atomların yörüngelerinde pozitif, negatif veya nötr olabilen ve birbirine zıt hareket eden iki elektron bulundurur.

Hücrelerde solunum, sindirim gibi elektron transferi olduğu durumlarda veya canlının savunma sisteminde için nötrofil, makrofaj tarafında üretilebilir. Serbest radikaller fazla üretimi hücre ölümü doku hasarına neden olur. (46)

Atomlarda çiftler halinde bulunan orbital şeklinde elektronlar bulunur; atomlar aralarında bağ kurmasıyla moleküller oluşur. Bu atom veya moleküllerde bulunan eşlenmemiş elektronlar nedeniyle kararsızdırlar Başka moleküllerde elektron alıp verebilir. Bu moleküllere serbest oksijen radikalleri (SOR) yada reaktif oksijen radikali (ROR) denir. serbest oksijen radikalleri; süperoksit radikali ( $O_2^-$ ), hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ve hidroksil radikali ( $OH^*$ )'den oluşur. (47)

Elektron alıp verme ile iyonik, kovalent, metalik bağlar kurulur. Metabolizmada enzimatik reaksiyonlar sonucu ortaya çıkan SOR'un organizmada yaptığı hasara bağlı hastalıklar oluşur. Bu hatalıklar; DM, KAH, CA, Alzheimer, Parkinson, Artrit Katarakt, Dejeneratif hastalıklar, gibi sıralanabilir.



**Şekil-12. Reaktif Oksijen Türlerin Neden Olduğu Hastalıklar**

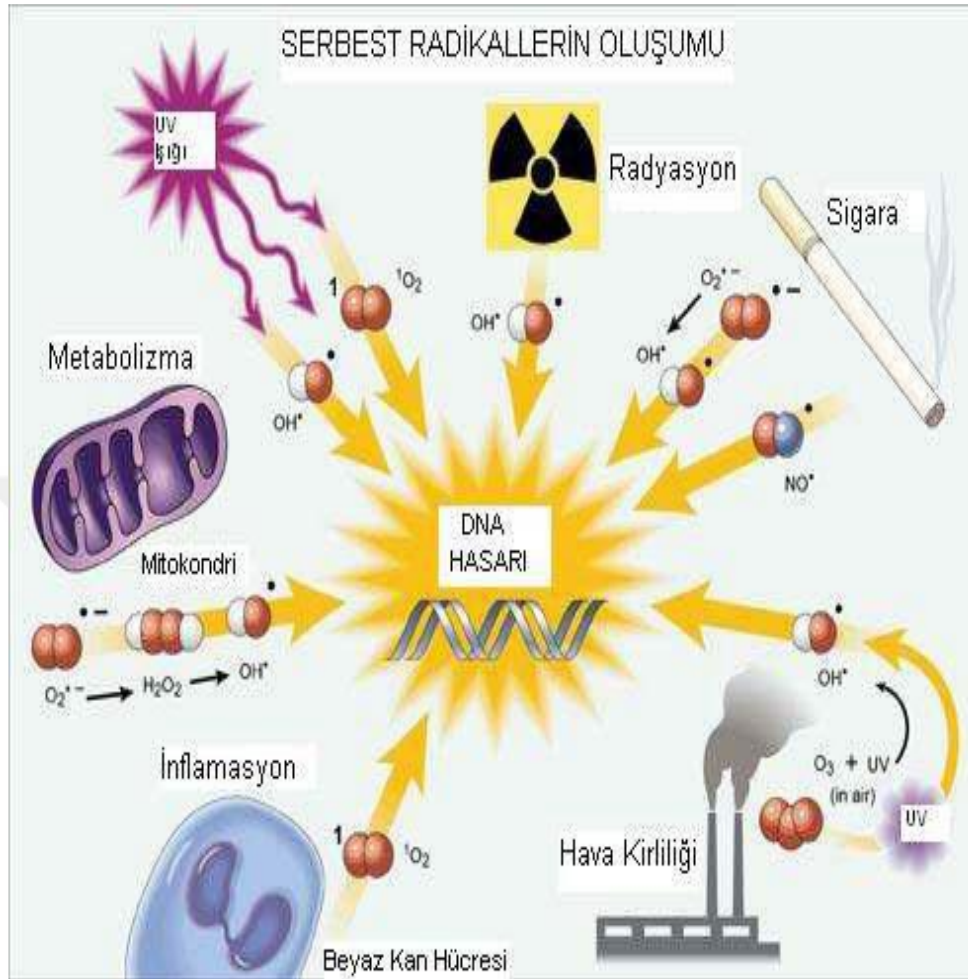
Hayati öneme sahip hastalıkların etyolojisinde yer alması nedeniyle ROS'un oluşum mekanizmaları ve antioksidan moleküller araştırılması önem kazanmıştır. Yapılan araştırmalarda ROS'un özellikle DNA'da telomer kısalması, genom kararsızlığı, DNA mutasyonları ve gen profillerindeki değişimleri sonucu olarak yaşlanmaya neden olduğu saptanmıştır. (48).

Okside olabilen moleküllerden oksijen molekülüne elektron transferi olması durumuna redoks reaksiyonu denir. Bu reaksiyonlarda elektron vermesi olayına oksidasyon ve elektron almasına redüksiyon denir.

Redoks reaksiyonları indirgenme-yükseltgenme reaksiyonlardır; bu reaksiyonlara fotosentez ve solunumda örnektir. Okside olmuş moleküller elektrofilik olduklarından, diğer moleküllerden elektron alabilmektedirler ve serbest oksijen radikali üretilir. (49)

Canlıda enzimatik reaksiyonlar dışında; toksik maddeler, stres, radyasyon, ilaçlar ve çeşitli kimyasal maddelerde yağlı diyetler, sağlıksız beslenme, sigara, alkol tüketimi, böcek ilaçları ve çevre kirliliği reaktif oksijen radikali oluşturur. Serbest oksijen radikalleri, enzimatik reaksiyonlarda özellikle oksijenli solunum reaksiyonlarında gerçekleştiği mitokondride oluşur Hücre içinde oluşan serbest

oksijen radikalleri öncelikle hücre organellerinde hasar oluşturur.



**Şekil-13. Serbest Radikal Oluşumu**

Antioksidanlar,reaktif oksijen radikallerini etkisini yok eden, azaltan veya geciktiren maddelere denir. Bu Olaya antioksidan savunma denir .Antioksidan savunma enzimatik ve non enzimatik olarak ikiye ayrılır. Enzimatik antioksidanlar; katalaz, glutatyon peroksidaz (GSH-PX) , süperoksit dismutaz (SOD)'dan oluşur. nonenzimatik antioksidanlar; Glutatyon, MDA, Selenyum, Laktoferin, Vitamin E, Vitamin C Transferindir. (50)

#### 4-Serbest Radikal Kaynakları Ve Antioksidan Moleküller

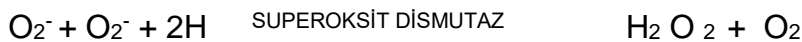
Serbest radikal kaynakları	antioksidan moleküller
•Aşırı alkol tüketimi	•Enzimler (sod, katalaz, gsh-px)
•Sigara kullanımı	•Proteinler (albumin, serüloplazmin)
•Elektromanyetik radyasyon	•Selenyum
•Güneş ışınları(uv)	•Askorbikasit (c vitamini)
•Kronik inflamasyonlar	•Tokoferoller(e vitamini)
•Aşırı demir yüklemesi	•Karotenoidler
•Aşırı fiziksel egzersiz	•Flavonoidler
•Yaşlanma	•Glutasyon ve tiyoller
•Doğum kontrol hapları	•KOEenzimq, ubikinonve türevleri 5

### 3.1- ENZİMATİK SAVUNMA SİSTEMLERİ VE ÖZELLİKLERİ

#### 3.1.1-Süperoksit Dismutaz Enzimi Ve Biyokimyasal Önemi

Süperoksit hidroksil radikale oranla reaktivitesi daha zayıftır. Membranları geçemez ve az sayıda hücre sel hedeflere hasar verir. Spontan olarak sulu ortamda hidrojen peroksit ve tekil oksijene dismute olur ve hücre hasarı oluşturur. Ayrıca süperoksitin ortamdaki uzaklaştırılması süperoksit dismutaz(SOD) ile çok daha hızlı bir şekilde ( $H_2O_2$ )'e dismutasyonu ile gerçekleşmektedir.(51)

#### **Şekil-14: SOD, Süperoksit Anyon Radikali ( $O_2^{\bullet -}$ )'nin, Daha Az Reaktif Olan $H_2O_2$ 'e İndirgenmesi**

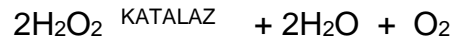


Bu radikal üzerine direkt olarak etki eden tek enzimdir. Hidrojen iyonu kullanır ve oksijen üretir. Toksik ve reaktif olan  $O_2^{\bullet -}$ 'nin ortada kaldırarak hücreleri korur. Kesin özgüllüğe sahip olan bu enzim kofaktör olarak CU, ZN, MN ve FE'İ kullanır. intrasellüler olarak CU-ZN SOD olarak sitozol ve nükleusta yer alır. Mitokondriyal matriks ve nükleusta ise MN-SOD olarak yer alır.

### 3.1.2-Katalaz (CAT)

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'i suya ve oksijene dönüştürerek ortada kaldıran, bir diğer enzim katalazdır. Tetramerik yapıda olan katalaz, yapısında dört tane hem grubu bulunan bir hemoproteindir. En yüksek oranda karaciğer ve eritrositlerin peroksizomlarında lokalize olmuştur.

#### **Şekil-15: Katalazın Hidrojenperoksidi Su Ve Oksijene Dönüştürdüğü Reaksiyon**



### 3.1.3 Glutasyon Peroksidaz (GSH-PX)

Glutasyon peroksidaz sitozolik bir enzimdir. İki tipi mevcut, selenyum bağımlı olan hidrojen peroksid ( H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) üzerine etkiliyle, selenyum bağımsız olan glutasyon peroksidaz ise hidrojen peroksid ( H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) dışındaki organik peroksidler üzerine etkilidir. Glutasyon peroksidaz, redükte glutasyonun (GSH), okside glutatyon(GSSG) dönüştürdüğü reaksiyonda hidrojen peroksiti kullanır. Bu Reaksiyonda selenyum kofaktördür .

#### **Şekil -16: Glutasyon Peroksidaz Katalizör Görevi Yaptığı Reaksiyonlar**



Böylece hücre içinde hidrojen peroksit birikimine engel olur. Bu önemli reaksiyon ile membran lipidlerini oksidasyona karşı korunmaktadır. Glutasyon peroksidaz hidrojen peroksid ( H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) birikimini engellemez ise hücre membranındaki doymamış yağlar ile reaksiyona girerek hücre de patoloji değişikliklere neden olur Bu patolojik değişiklikler sonucu bir çok hastalık ortaya çıkar. Bu hastalıklar ; DM, KAH, CA, Alzheimer, Parkinson, Artrit Katarakt, Dejeneratif hastalıklar, şeklinde sıralanabilir.

### 3.1.4 Glutasyon Redüktaz (GSH-R)

Glutasyon redüktaz, GSH-PX vasıtasıyla hidroperoksitlerin indirgenmesi sonucu oluşan okside glutasyonun (GSSG) tekrar indirgenmiş glutatyon (GSH) dönüşümünü katalize eder(51)

**Şekil-17: Glutasyon Redüktazın Okside Glutasyonu Redükte Glutatyona Dönüştürmesi**

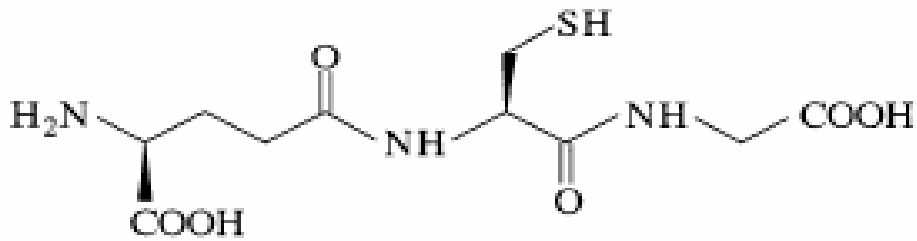


**3.2- ENZİMATİK OLMAYAN SAVUNMA SİSTEMLERİ VE ÖZELLİKLERİ**

**3.2.1- Redükte Glutasyon Ve Biyokimyasal Önemi**

Glutasyon (GSH); sistein, glutamik asit ve glisinden oluşan bir tripeptittir . Mitokondri, nukleus ve sitoplazmada bol bulunan ve bu hücre kompartmanlarında çözülebilen büyük bir antioksidandır. GSH, SeGSH-PX'ın H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'i ortadan kaldırması ile disülfite (GSSG) okside olur. GSH, ksenobiyotik bileşiklerin detoksifikasyonunda, reaktif oksijen türlerine ve serbest radikallere karşı antioksidan olarak çok yönlü fizyolojik işleviyle bilinir. Böylece GSH, hem çözülebilir hem de lipit peroksitleri detoksifiye edebilir.

GSSG, daha sonra indirgen olarak NADPH'ı kullanarak glutasyon redüktaz tarafından indirgenir. Bir çok peroksitin detoksifiye edilmesinde indirgeyici güç kaynağı sağlayan NADPH, pentoz fosfat yolu ve diğer sitoplazmik kaynaklarla indirgenir.

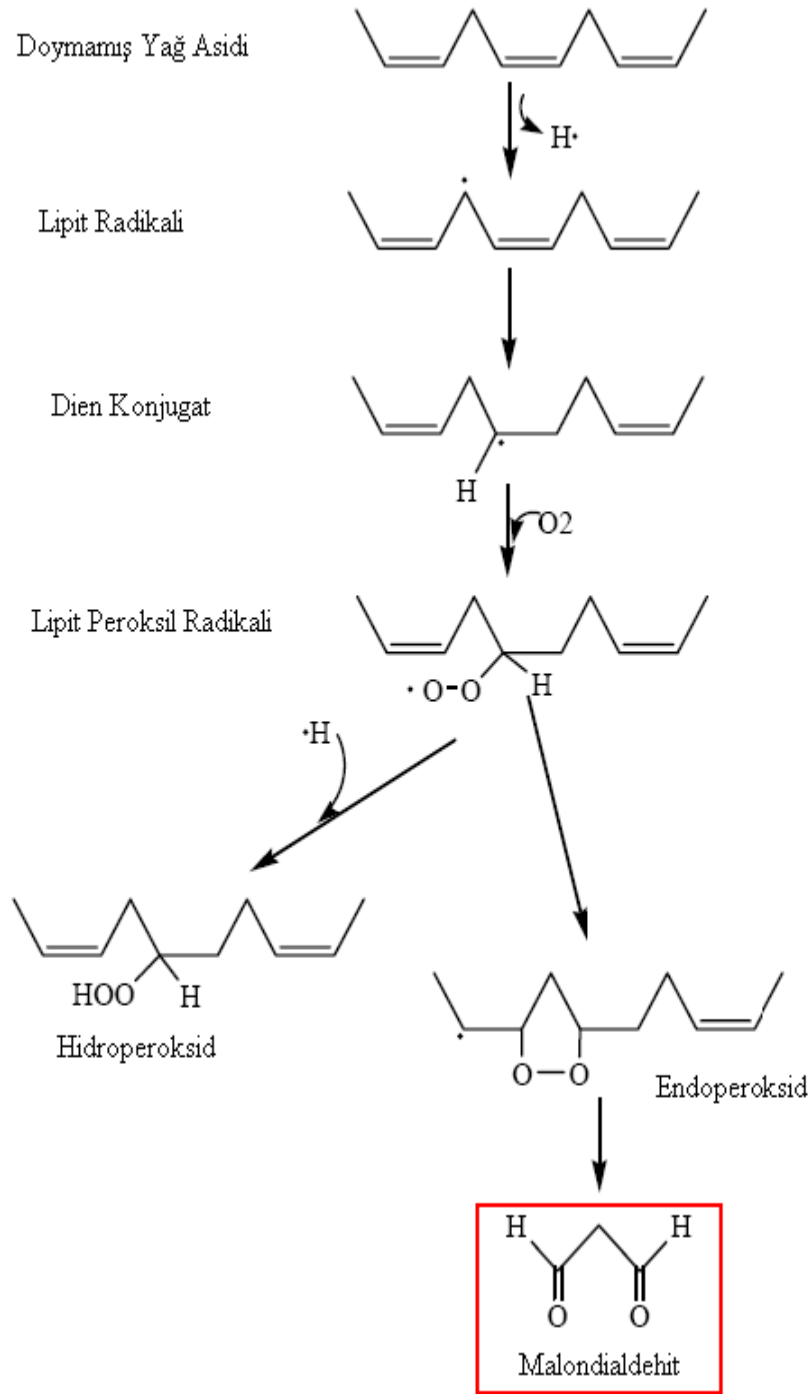


**Şekil- 18: Redükte Glutasyon (Antmen, 2005).**

### **3.2.2- Malondialdehitin Tanımı Ve Biyokimyasal Önemi**

Hücrenin antioksidan seviyesini aşan serbest radikallerdeki artış, lipid peroksidasyonuna neden olur. Lipit hidroperoksiti, aldehitlere ve diğer karbonil bileşimlerine dönüşümü ile ortadan kaldırılır. Lipit peroksidin dönüştü bileşiklerden biride malondialdehit (MDA)'tir. MDA lipid hidroperoksidin seviyesine ve dolayısıyla serbest radikallerin arttığını gösterir. malondialdehit [MDA; CH<sub>2</sub>(CHO)<sub>2</sub>] membran doymamış yağ asitlerin peroksidasyonunun son ürünüdür. MDA oksidatif stres belirteci olarak kullanılır (51)





**Şekil- 19: Lipid Peroksidasyonunun Kimyasal Yolu (Deveci, 2007; Çetin, 2011).**

### 3.2.3- Diğer Antioksidanlar

$\alpha$ -Tokofrol (E vitamini),  $\beta$ -karoten (A vitamini), askorbat (C vitamini) gibi vitaminler

antioksidan savunma sisteminde yaygın bir şekilde yer alan vitamin grubudur. Vitaminlerin yanı sıra glutatyon ve Cu, Zn, Fe, Mn, Se gibi mineraller de non-enzimatik antioksidan savunma sisteminin bir parçasıdır

Vitamin E ( $\alpha$ -Tokoferol): E vitamini yağda çözünebilir özellikte olup hücre membranlarını serbest radikal aracılığı ile oluşan peroksidatif hasardan koruyan önemli bir antioksidandır. E vitamininin en etkin şekli  $\alpha$ - tokoferoldür ve membrana bağlıdır.  $\alpha$ - Tokoferolün fenolik çekirdeği membran yüzeyinde antioksidan olarak etki ederken, yan zincirindeki metil grupları, membran yağ asitlerinin çift bağlarınca oluşturulmuş ceplere girerek membranı stabilize etmektedir.

Vitamin C (Askorbik Asit): Askorbik asit, güçlü indirgeyici aktivitesinden dolayı güçlü bir antioksidandır. Suda çözünür. süperoksit radikali ( $O_2^-$ ) ve hidroksil radikali ( $OH^\cdot$ ) ile reaksiyona girerek onları ortamdan temizler ve böylece lipidleri oksidasyona karşı korur.

Vitamin A : karotenoidler, renkli meyve ve sebzelerle, bitkilerde bulunan moleküllerin bir sınıfıdır. İnsan hayatı için temel değildir. 600'den fazla karotenoid bilinir ve yaklaşık 50'si yağda çözünen A vitamininin öncülü (retinol olarak isimlendirilir) olarak çalışır

Besinsel bir antikarsinojen olan  $\beta$ -karoten, peroksi radikallerin temizlemede  $\alpha$ - tokoferollerin etkisini artırır ve kalp hastalığına karşı da koruyucu etki gösterir. Bitkilerde bulunan bu antioksidan bileşikler, klorofil ile ışığın interaksyonu sonucu oluşan tekil oksijeni ve hidroksil radikalini temizleyerek lipid peroksidasyonunu inhibe eder.

Ürat : Normal plazma konsantrasyonunda ürat, hidroksil, süperoksit, peroksit radikalleri temizler. fakat lipid radikalleri üzerine etkisi yoktur. ayrıca vitamin C oksidasyonunu engelleyici etkisi vardır.

Bilirubin: Bilirubin süperoksit ve hidroksil radikali toplayıcısıdır.

Albümin: Albümin LOOH toplayıcısıdır.

Seruloplazmin: Seruloplazmin olasılıkla SOD'a benzer mekanizmayla etki gösterir. ferro demiri ( $Fe^{2+}$ ) ferri demire ( $Fe^{3+}$ ) yükseltgeyerek fenton reaksiyonunu ve böylece hidroksil radikali oluşumunu inhibe eder.

Transferrin Ve Laktoferrin: dolaşımdaki serbest demiri bağlarlar. ferritin ise dokudaki demiri bağlar.

sistein: sistein süperoksit ve hidroksil radikali toplayıcısıdır.

ebsele; ebsele selenyumlu bir bileşiktir. glutatyon peroksidaz (GSH-PX) aktivitesini güçlendirir ve lipoksijenaz yolunu inhibe eder.

Sitokinler; Sitokinler başta katalaz olmak üzere antioksidan enzimleri aktive ederler. ancak proteolitik enzimleri aktive ettiklerinden dolayı zararlı da olabilirler.

#### Demir Şelatörleri

Demir şelatörleri hücre içine girerek serbest demiri bağlamak suretiyle onu etkisizleştirirler, böylece fenton reaksiyonunu ve sonuçta hidroksil radikali oluşumunu inhibe ederler. Bu özelliklerinden dolayı reperfüzyonda kullanılmalarının faydalı olduğu kaydedilmiştir.

Desferroksamin ; Desferroksamin serbest fe<sup>3+</sup> 'ü bağlar.

Mannitol; Mannitol hidroksil radikalini toplayıcı etki gösterir.

Probukol: Probukol kar kolesterolünü düşürmede kullanılır. lipid peroksidasyonu zincir reaksiyonunu kırıcı etkisi vardır.

## **4- MATERYAL VE YÖNTEM**

### **4.1\* MATERYAL**

Çalışmaya, 01/04/ 2015 - 30/07/ 2015 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi kadın hastalıkları ve Doğum polikliniği'ne başvuran, sigara içmeyen ve vitamin kullanmayan, 18-45 yaş aralığındaki açıklanamayan habitüel abortus öyküsü olan 25 hasta grubu ve aynı yaş grubunda sigara ve vitamin kullanmayan 20 abortus öyküsü olmayan sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. Kontrol grubu aynı zaman diliminde başvuran rastgele basit tesadüf yöntemiyle seçildi. Çalışma prospektif kontrollü ve tek merkezli olarak planlandı. Tüm katılımcılar çalışmaya kendi rızaları ile katıldıklarını belirten yazılı onam belgesi alındı. Aynı zamanda Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik araştırmalar Etik Kurulu'ndan, çalışmanın yapılması için gerekli etik kurulu onayı alındı(**Ek 1**)

### **4.2 CİHAZ VE MALZEMELER**

Vorteks

Serum saklama tüpleri

Spektrofotometre

Ayarlanabilir otomatik pipetler

Termostatlı su banyosu

Cam pipet

Soğutmalı santrifüj

Etüv

Kronometre

Hassas terazi  
Spektrofotometre küveti  
Otomatik pipet ucu  
pH metre  
Magnet  
Beher  
Balon joje  
Erle

### **4.3-. REAKTİFLER VE KİMYASAL MADDELER**

KOH  
H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
Na-azid  
GSH  
Gr  
Ksantin  
Ksantin oksidaz  
Nitro blue tetrazolium  
NA<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>  
Bovin serum albumin  
NH<sub>4</sub>(SO<sub>4</sub>)  
CUCl<sub>2</sub>  
KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>  
NA<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>  
Sodyum hidroksit çözeltisi  
DTNB  
Sodyum sitrat  
GSSG  
Etilediamintetraasetik asit çözeltisi  
Bütilhidroksitoluen çözeltisi  
Tiobarbitürik asit çözeltisi  
Trikloroasetik asit çözeltisi  
SAf alkol

#### **4.4- YÖNTEM**

Çalışma popülasyonu sigara içmeyen ve vitamin kullanmayan, 18-45 yaş aralığındaki açıklanamayan habitüel abortus öyküsü olan 25 hasta grubu ve aynı yaş grubunda sigara ve vitamin kullanmayan 20 abortus öyküsü olmayan sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir.. Biyokimyasal parametreler; serum örnekleriyle belirlendi. Bu çalışmadaki kan örnekleri toplanmadan önce yüzüncü yıl üniversitesi etik kurulu onayı alındı. çalışmada denek olarak seçilen sağlıklı ve hasta bireylerden 3'er ml usulüne uygun venöz kan alınarak 5000 rpm/dk da yaklaşık 10 dakika santrifüj edildi ve böylece serumlar ayrıştırıldı. Çalışmaya dahil edilen habitüel abortus kadın hastalardan alınan kan örneklerinin santrifüj işlemiyle ayrıştırılan serumlardan süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz(GSH-PX) redükte glutatyon (GSH) ve malondialdehit (MDA) düzeyleri tayin edildi.

#### **4.5- ANALİZ METODLARI**

##### **4.5.1- Süperoksit Dismutaz (Sod) Aktivitesi Tayini**

SOD aktivitesi, sun ve ark. (1988) tarafından önerilen yöntem kullanılarak tayin edilmiştir. SOD, oksidatif enerji üretimi sırasında oluşan toksik süperoksit radikallerinin ( $O_2^{\cdot-}$ ) hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dismutasyonunu hızlandırır. bu yöntem, ksantin ve ksantin oksidaz (XOD) kullanılarak oluşturulan süperoksit radikallerinin, nitro blue tetrazolium (n.b.t) ile meydana getirdiği mavi renkli formazan boyasının 560 nm dalga boyunda verdiği optik dansitenin (od) okunması esasına dayanmaktadır. Örnekte bulunan SOD, süperoksit radikallerini ortamdaki uzaklaştırarak formazan reaksiyonunu inhibe eder. SOD'nin bir ünitesi deneme koşulları altında n.b.t indirgenme hızının % 50 inhibisyonudur.

randox (ransod) kit yöntemi:

- 1-) Spektrofotometre içinde küvet yokken 505 nm'ye ayarlandı.
- 2-) Spektrofotometre içinde küvet yokken sıfırlandı (zerobase).
- 3-) r1a'ya 20 ml r1b eklendi.
- 4-) r2'ye 10 ml saf su eklendi.
- 5-) r1a ve r2; 37°c'de analiz sonuna kadar inkübe edildi (su banyosu da kullanılabilir).
- 6-) Kör tübü hazırlanışı: quartz küvete; 500 µl r1a + 75 µl r2 + 15 µl saf su konuldu.

saf su konulduğu an, kronometre çalıştırıldı. ilk absorbans 30.sn.'de not edildi, toplam 5 defa 30 sn. aralıklarla absorbanslar okundu. son okuma 150.sn.'de yapılmış oldu. toplam 5 absorbans not edildi.

7-) Numune tübü hazırlanışı: quartz küvete; 500 µl r1a + 75 µl r2 + 15 µl serum konuldu. serum konulduğu an, kronometre çalıştırıldı. ilk absorbans 30.sn.'de not edildi, toplam 5 defa 30 sn. aralıklarla absorbanslar okundu. son okuma 150.sn.'de yapılmış oldu. toplam 5 absorbans not edildi.

aktivite hesabı:

a2: son okuma

a1: ilk okuma

$\Delta$ anumune/kör:  $(a2 - a1) / 2$

absorbanslar farkı dk. olarak ifade edilmesi için ve 2 dk. boyunca ölçüm alındığından 2'ye bölündü.

% inhibisyon:  $100 - [(\Delta\text{anumune} \times 100) / \Delta\text{akör}]$

aktivite= (% inhibisyon) / (50 x 0.1)

aktivite; u/ml cinsinden hesaplandı

#### **4.5.2- Redükte Glutasyon (GSH) Tayini**

İndirgenmiş glutasyon (GSH), eritrositte bulunan sülfidril gruplarının dtnb (5',5'-(2-ditiobis nitrobenzoik asit) ile reaksiyonu sonucu sarı rengin oluşumu ile ölçüldü. edta'lı kanlarda indirgenmiş glutasyon seviyesi ölçümü, 24 saat içerisinde, spektrofotometre'de 412 nm'de gerçekleştirildi (beutler ve ark., 1963).

kullanılan çözeltiler:

1. Fosfat tamponu: 0.3 m disodyum fosfat bidistile su ile hazırlanır.

2. Ellman's ayıracı: 40 mg dtnb (5',5'-(2-ditiobis nitrobenzoik asit) ve %1 sodyum sitrat, 100 ml'ye bidistile su ile tamamlandı.

GSH tayin yöntemi:

200 µl serum üzerine 800 µl fosfat tamponu eklendi. 412 nm'de ilk absorbans (od1) kaydedildi. aynı tübe 100 µl ellman's ayıracı ilave edildi, 2.absorbans (od2) kaydedildi.

hesaplama:

redükte glutasyon mmol/g protein biriminden hesaplandı.

$$c / 1000 = (od_2 - od_1) / 13600 \times e_1 \times 5/2 \times 1/2 \quad (2.3)$$

13600: GSH ile dtnb etkileşimi sırasında oluşan sarı rengin molar ekstinksiyon katsayısı.

$e_1$ : eni 6 nm'den büyük olan bant kullanılırsa hem ışık yolu hem de bant genişliği farklarını düzelteren bir türev ekstrinksiyon katsayısı kullanılır. bizim kullandığımız bantın eni 2 nm'dir. hesaplamalarda  $e_1=1$  olarak alındı.

1000: mmol'e dönüşüm katsayısı.

c: mmol / glutatyon

$od_1$ : dtnb ilave edilmeden önce 412 nm dalga boyunda ölçülecek optik dansite.

$od_2$ : dtnb ilave edildikten sonra 412 nm dalga boyunda ölçülecek optik dansite

### 4.5.3- Malondialdehit (MDA) Düzeyi Tayini

Yağ asitlerinin, serbest radikallerle reaksiyonu sonucu oluşan peroksidasyon ürünlerinden malondialdehit, tiobarbutirik asit ile renkli forma girmesi sonucu ölçüldü. (gutteridge, 1995).

kullanılan çözeltiler:

1.0.1 m edta çözeltisi (etilen diamin tetra asetik asit disodyum): 37.224 gr edta- $na_2h_2o$  1 litre bidistile suda eritildi.

2. % 88'lik bht çözeltisi (bütil hidroksi toluen): 0.220 gr bht, 25 ml saf alkolde çözüldü.

3. 0.05 n NAOH çözeltisi (sodyum hidroksit): 2 gr NAOH, 1 lt bidistile suda eritildi.

4. % 1'lik tba çözeltisi (tiobarbitürik asit) : 1 gr tba 100 ml'ye 0.05 n NAOH ile tamamlandı.

5. % 30'luk tca çözeltisi (trikloroasetik asit) : 30 gr tca, 100 ml distile suda eritildi.

6. fosfat tamponu: 8.1 gr Nacl, 2.302 gr  $na_2hpo_4$ , 0.194 gr  $nah_2po_4$  bidistile suda eritilerek 1 lt'ye tamalandı. ph'sı 7.4'ye ayarlandı.

deneyin yapılışı:

Bir tüpe serumdan 200  $\mu$ l alındı. üzerine 800  $\mu$ l fosfat tamponu ve 25  $\mu$ l bht çözeltisi ve 500  $\mu$ l % 30' luk tca eklendi. tüpler vortekste karıştırılarak 2 saat buzda tutuldu. sonra 15 dk 2000 rpm'de santrifüj edildi. süpernatantın 1 ml'si alınarak başka tüplere aktarıldı. bunların üzerine 75  $\mu$ l edta, 25  $\mu$ l tba eklendi. tüpler vortekste karıştırıldı ve 15 dk sıcak su banyosunda tutuldu. sonra oda ısısına getirilerek 532 nm'de uv/vis

spektrofotometrede absorbanları okundu.

#### **4.5.4-. Glutasyon Peroksidaz (GSHPX) Aktivitesi Tayini**

Glutasyon peroksidaz aktivitesi belirlenmesi için beutler'in tayin yöntemi uygulandı. Bu metodun prensibi redükte glutasyonun hidrojen peroksitle reaksiyonu sonucu okside glutatyona yükseltgenmesini katalizleyen glutasyon peroksidazın (glutasyon : H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oksidoredüktaz, ec 1.11.1.9) aktivitesinin okside glutasyonun (GSSG), NADPH varlığında glutasyon redüktaz (GSH-R) enzimi tarafından GSH'a indirgenmesi, NADPH 'daki azalmasının 340 nm' de takip edilmesi esasına dayanır

#### **4.5.5-. İstatistiksel Analiz**

Çalışmada, gerekli istatistiksel analizler SAS 9.1.3 istatistik yazılım programı kullanılarak yapılmıştır. İlk olarak parametreler için tanıtıcı istatistikler hesaplandı. Daha sonra, incelenen parametreler bakımından hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki farklılık T-testine tabi tutulmuştur.



## 5. BULGULAR

**Tablo-6. Çalışma Gruplarının SOD Ve GSHPX Serum Aktiviteleri İle Serum GSH, MDA Ortalama Düzeylerine İlişkin T- Testi Sonuçları**

Parametreler	Kontrol $\bar{x} \pm sem$ (n=20)	Hasta $\bar{x} \pm sem$ (n=25)
SOD (u/ml)	8.298 ± 0.140 ***	2.116±0.200***
GSH-PX (u/l)	10.562 ± 0.027	11.020 ± 0.810
GSH (mg/dl)	0.153 ± 0.005 ***	0.062 ± 0.002 ***
MDA (µmol/l)	0.823 ± 0.016 ***	1.111 ± 0.005 ***
***: p<0.001		

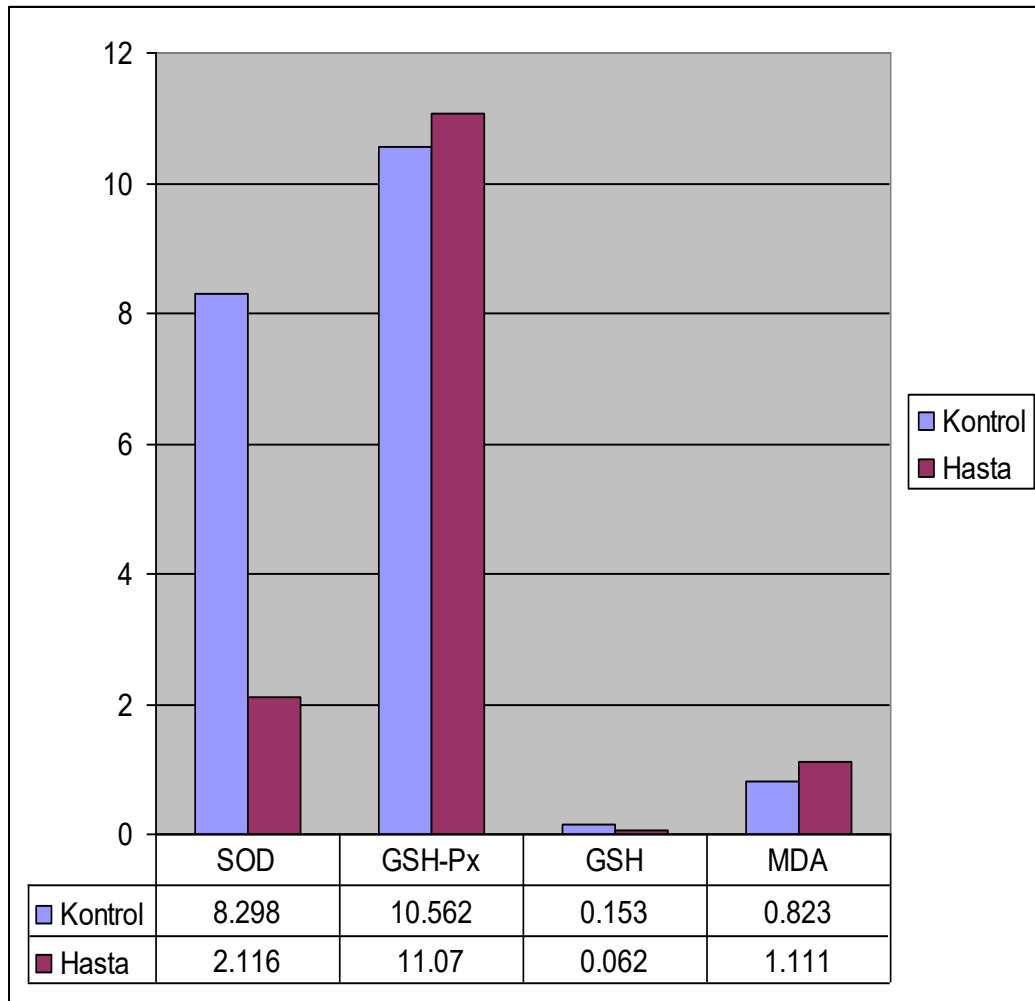
Tablo-6'da verilen ortalama SOD (süperoksit dismutaz) düzeyi bakımında, kontrol grubu (8.298 ± 0.140 u/ml) ile hasta grubu (2.116±0.200 u/ ml) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.001).

Tablo-6'da verilen ortalama GSH (redükte glutasyon) düzeyi bakımında, kontrol grubu (0.153 ± 0.005 mg/dl) ile hasta grubu (0.062 ± 0.002 mg/dl) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.001).

Tablo-6'da verilen ortalama MDA (malondialdehit) düzeyi bakımında, kontrol grubu (0.823 ± 0.016mol/l ) ile hasta grubu (1.111 ± 0.005mol/l) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.001).

Tablo-6'da verilen ortalama GSH-PX (glutasyon peroksidaz) düzeyi bakımında, kontrol grubu (10.562 ± 0.027/u/l) ile hasta grubu (11.020 ± 0.810 /u/l) arasındaki

fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ )



**Şekil-20: Çalışma Gurplarının Sod Ve Gshpx Serum Aktiviteleri İle Serum Gsh, Mda Ortalama Düzeylerine Arasındaki Fark.**

## 6-TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamda, habitüel abortus tanısı alan hastalarda bir oksidatif stres belirteci olan Malondialdehit, antioksidan olan redükte glutasyon düzeyi ve çok güçlü antioksidan olan glutasyon peroksidaz, süperoksit dismutaz enzim aktivitelerinin araştırılmıştır .

Serbest radikaller, yörüngesinde eşlenmemiş elektron bulunduran reaktif atom yada moleküllere denir. Serbest oksijen radikalleri; süperoksit radikali ( $O_2^-$ ),

hidrojen peroksit ( $H_2 O_2$ ) ve hidroksil radikali ( $OH\cdot$ )'den oluşur . Hayati öneme sahip hastalıkların etyolojisinde yer alması nedeniyle SOR'un oluşum mekanizmaları ve antioksidan moleküller araştırılması önem kazanmıştır.

Antioksidanlar, reaktif oksijen radikallerini etkisini yok eden, azaltan veya geciktiren maddelere denir. Bu olaya antioksidan savunma denir . Antioksidan savunma enzimatik ve non enzimatik olarak ikiye ayrılır. Enzimatik antioksidanlar; Katalaz, glutatyon peroksidaz (GSH-PX) , süperoksit dismutaz (SOD)'dan oluşur. Nonenzimatik antioksidanlar; Glutatyon, MDA, selenyum, laktoferin, vitamin E, vitamin C transferindir.

Protein yapısında olan canlı organizmada biyolojik reaksiyonları hızlandıran katalizörlerde enzim denir. Katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GSH-PX) ve süperoksit dismutaz (SOD) antioksidan etkiye sahip enzimlerdir. Bu enzimler hücreyi serbest radikalaların oksidatif hasarına karşı korumada görev yaptıklarından dolayı antioksidan savunmada çok önemlidirler.

serbest radikallerin zararlı etkileri hücrelerdeki antioksidan savunma sistemleri tarafından kontrol edilir **(53)**.

Tez çalışmamda, hasta grubu serum süperoksit dismutaz (SOD) düzeyleri, sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük bulundu (( $p<0.001$ ) (tablo-6). mevcut bilgiler literatür verilerini destekler nitelikte

Serbest radikallerin organizma için fagositoz gibi yararlı işlevleri olmakla beraber, aşırı miktarda bulunmaları halinde başta lipidler ve glikoproteinler olmak üzere pek çok hücresel yapı üzerine toksik etki yapmaktadırlar **(45)**.

ROS'nin hücrede giderek artan bir şekilde oluşturduğu zararlar esas olarak, yaşlı (senescent) hücrelerde telomer erozyonu, genom kararsızlığı, DNA mutasyonları ve gen profillerindeki değişimleri kapsamaktadır **(54)**.

Tez çalışmamda, hasta grubu serum glutatyon peroksidaz (GSH-PX) düzeyleri, sağlıklı kontrol grubu serum glutatyon peroksidaz (GSH-PX) düzeyleri ile karşılaştırdığımızda (( $p<0.001$ ) (tablo-6).. istatistiksel bir fark bulunmamaktadır

Glutatyon (GSH); sistein, glutamik asit ve glisinden oluşan bir tripeptittir . mitokondri, nukleus ve sitoplazmada bol bulunan ve bu hücre kompartmanlarında çözülebilen büyük bir antioksidandır. GSH, Se-GSH-PX'ın  $H_2 O_2$  'i ortadan kaldırması ile disülfite (GSSG) okside olur.

Tez çalışmamda, hasta grubu serum GSH düzeyleri, sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük bulundu ( $p<0.001$ ) (tablo-6). Mevcut bilgiler literatür verilerini destekler nitelikte

GSH, ksenobiyotik bileşiklerin detoksifikasyonunda, reaktif oksijen türlerine ve serbest radikallere karşı antioksidan olarak çok yönlü fizyolojik işleviyle bilinir. hücre GSH içeriğini koruyamazsa kesin hücre ölümü bunu izleyebilir (53).

Hücrenin antioksidan seviyesini aşan serbest radikallerdeki artış, lipid peroksidasyonuna neden olur. Lipit hidroperoksiti, aldehitlere ve diğer karbonil bileşimlerine dönüşümü ile ortadan kaldırılır. Lipit peroksidin dönüştüğü bileşiklerden biride malondialdehit (MDA)'tir. MDA lipid hidroperoksidin seviyesine ve dolayısıyla serbest radikallerin artığını gösterir. malondialdehit [MDA;  $CH_2(CHO)_2$ ] membran doymamış yağ asitlerin peroksidasyonunun son ürünüdür. Oksidatif stres belirteci olarak kullanılır

Tez çalışmamda, serum MDA düzeyi hasta grubu düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu ( $p<0.001$ ) (tablo-6). Mevcut bilgiler literatür verilerini destekler nitelikte

Malondialdehit (MDA), serbest radikaller tarafından gerçekleştirilen membran çoklu doymamış yağ asitlerinin lipid peroksidasyonunun son ürünüdür ve bir oksidatif hasar indikatörüdür. Aldehit yapılı bileşimler uzun bir yaşam süresine sahiptir; böylelikle hücre membranlarına doğru geçebilirler ve bu sayede lipid peroksidasyonunun etkileri kan, organ ve dokularda görülebilir (55).

Yapılan bir çalışmada, UVB ışınlarıyla yapılan cilt irradasyonun; antioksidan aktivitenin azalmasına, nispeten lipid peroksidasyonundaki artışa ve esas olarak hidroksil radikali ve singlet oksijeni gibi reaktif oksijen türlerinin aracılığıyla doğrudan oksidatif stres hasarına yol açtığı ortaya konulmuştur (56).

### **Sonuç Olarak;**

bir oksidatif stres belirteci olan MDA'nın, serum düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olması biyolojik sistemde oksidatif stresin olduğunu gösteriyor.

Antioksidan bir enzim olan SOD aktivitesinin hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük olması ve hastalarda oksidatif stres belirteci olan MDA 'nın yüksek olması; bu hastalarda antioksidan sistemin yetersizliğini gösterir. bu hastalığın nedeni, enzim yetersizliği veya enzim defekti olabilir .

Bir antioksidan olan GSH'nın, serum düzeyi kontrol grubunda hasta grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olması biyolojik sistemde oksidan ve antioksidan arasındaki dengenin oksidanlar lehine bozulması sonucunu çıkarır.

Çalışmam literatüre katkı sağlayabilir; çünkü tekrarlayan gebelik kaybı oksidatif stres ve antioksidant enzimler üzerine yaptığım literatür araştırmamda herhangi bir bulguya rastlanmadım. Bundan dolayı bu çalışmam literatüre katkı yapacağını düşünmekteyim.

Bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmamın bundan sonraki çalışmalara ışık tutacağı kanısındayım.

## KAYNAKLAR

- 1) Beksaç S, Demir N, Koç A, Yüksel A: Erken gebelik problemleri ve düşükler. Obstetrik, Maternal - Fetal Tıp ve Perinatoloji, 1. baskı, Medikal&Nobel, Ankara, 2001, 1076-1085.
- 2) Brenner B, Mandel H, Lanir N, Younis J, Rothbart H, Ohel G, Blumenfeld Z: Activated protein C resistance can be associated with recurrent fetal loss. Br J Haematol 97(3):551-554, 1997.
- 3) Atasü T, Şahmay Ş: Abortus. Jinekoloji, Nobel, 2. Baskı, İstanbul, 2001, (37) : 533-545
- 4) Kişnişçi, Gökşin, Durukan, Üstay, Ayhan, Gürkan, Önderoğlu: Rekürren abortus. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi, 1. Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara, 1996, 1312-1318
- 5) Jonathan SB, Eli YA, Paula AH: Rekürren spontan erken gebelik kayıpları. Novak Jinekoloji, 12. Baskı, İzmit, 1998, 965-979.
- 6) Aledort LA. Some aspects on the management of hemophilia: Thromb Haemost, 74:81-89, 1995.
- 7) Üstün M, Özbilim G, Üner M, Karaveli Ş: Multipl Konjenital Anomalileri Olan Habitüel Abortus Olgusu. Perinatoloji Dergisi, 11(1-2): 41-45, 2003.
- 8) Sierra S, Stephenson M. Genetics of recurrent pregnancy loss: Semin Reprod Med, 24(1):17-24, 2006.
- 9) Yamada H, Sata F, Saijo Y, Kishi R, Minakami H. Genetic factors in fetal growth

- restriction and miscarriage. *Semin Thromb Hemost*, 31(3):334-45, 2005.
- 10) el-Sayed Zaki M, Goda H: Relevance of parvovirus B19, herpes simplex virus 2, and cytomegalovirus virologic markers in maternal serum for diagnosis of unexplained recurrent abortions. *Arch Pathol Lab Med*, 131(6):956-60, 2007.
- 11) Devi Wold AS, Pham N, Arici A: Anatomic factors in recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med*, 24(1):25-32, 2006.
- 12) Demirhan O, Tastemir D: Partial trisomy 1p due to paternal t(1;9) translocation in a family with recurrent miscarriages. *Fertil Steril*, 86(1):219.e15-9, 2006.
- 13) Sugino N: Luteal phase defect. *Nippon Rinsho*, 4: 440-6, 2006.
- 14) Arredondo F, Noble LS: Endocrinology of recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med*, 24(1):33-9, 2006.
- 15) Glueck CJ, Streicher P, Wang P: Treatment of polycystic ovary syndrome with insulin-lowering agents. *Expert Opin Pharmacother*, 3(8):1177-89, 2002.
- 16) Takakuwa K, Asano K, Arakawa M, Yasuda M, Hasegawa L, Tanaka K: Chromosome analysis of aborted conceptuses of recurrent aborters positive for anticardiolipin antibody. *Fertil Steril*, 68:54-8, 1997.
- 17) Rand JH, Wu XX, Andree HA, Lockwood CJ, Guiler S, Scher J, Harpel P: Pregnancy loss in the antiphospholipid-antibody syndrome: a possible thrombogenic mechanism. *N Engl J Med*, 337:154-60, 1997.
- 18) Bahisch J, Reverter JC, Creus M, Tassies D, Fabregues F, Carrnona F, Font J, Vanrel LA: Human reproductive failure is not a clinical feature associated with beta(2) glycoprotein-I antibodies in anticardiolipin and lupus anticoagulant seronegative patients (the antiphospholipid cofactor syndrome). *Hum Reprod*, 14:8,1956-9, 1999.
- 19) Lockshin MD: Pregnancy loss and antiphospholipid antibodies. *Lupus*, 2:86-9, 1998.
- 20) Bick RL, Madden J, Heller KB, Toofanian A: Recurrent miscarriage: causes, evaluation, and treatment. *Medscape Womens Health*, 3:3, 2, 1998.
- 21) Yamaç G, Gürsoy R, Çakır N: Gebelik ve Hiperkoagülabilite. *Gebelik ve Sistemik Hastalıklar. Medikal&Nobel*, 1. Baskı, İstanbul, 2002, (20): 277-291.
- 22) Rai R, Shlebak A, Cohen H, Backos M, Holmes Z, Marriott K, Regan L: Factor V Leiden and acquired activated protein C resistance among 1000 women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod*, 16(5):961-5, 2001.
- 523) Hellgren M: Hemostasis during pregnancy and puerperium. *Haemostasis* 26 (Supplement 4):224-247, 1996.
- 24) Mc Coll, Walker G: The role of inherited thrombophilia in venous thromboembolism associated with pregnancy. *BJ Obstet Gynaecol*, 106:756-766, 1999.
- 25) Matsuura T, Kobayashi T, Asahina T, Kanayama N, Terao T: Is factor XII deficiency related to recurrent miscarriage? *Semin Thromb Hemost*, 27(2):115-20, 2001.
- 26) Yuanne S, Linda W, WRS N, MJ S; TW M: Haemostasis in Normal Pregnancy. *Haemostasis* 52(2):176-182, 1984.
- 27) Rai R, Backos M, Elgaddal S, Shlebak A, Regan L: Factor V Leiden and recurrent miscarriage-prospective outcome of untreated pregnancies. *Hum Reprod*,

17(2):442-5, 2002

28) Rai R, Shlebak A, Cohen H, Backos M, Holmes Z, Marriott K, Regan L: Factor V

Leiden and acquired activated protein C resistance among 1000 women with

recurrent miscarriage. *Hum Reprod*, 16(5):961-5, 2001.

29) Clark DA: Are there immune abortions? *Res Immunol*, 141:202-207, 1990.

30) Zöller B, Svensson P, He X et al: Identification of the same factor V gene mutation

in 47 out of 50 thrombosis-prone families with inherited resistance to activated

protein. *Can J Clin Invest*, 94:2521-2524, 1994.

31) Lockwood C: *Inherited thrombophilias in pregnant patients. Prenat Neonat Med*, 6:3-14, 2001.

32) Kutteh W, Park V, Deitcher S: *Hypercoagulable state mutation analysis in white patients with early first trimester recurrent pregnancy loss. Fertil Steril*, 71:1 048-1053, 1999.

33) Gerhardt A, Scharf R, Beckmann Metal: Prothrombin and factor V mutations in

women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl*

*J Med*, 342:374-380, 2000.

34) Pihusch R, Buchholz T, Lohse P et al: Thrombophilic gene mutations and recurrent

spontaneous abortion. Prothrombin mutation increases the risk in the first trimester.

*Am J Reprod Immunol*, 46 (2):124-131, 2001.

35) Ueland P, Refsum H, Stabler S et al: Total homocysteine in plasma or serum:

Methods and clinical applications. *Clin Chem*, 39:1764-1779, 1993.

36) Jacques P, Bostom A, Williams R: Relation between folate status a common

mutation in methylenetetrahydrofolate reductase and plasma homocysteine concentrations. *Circulation*, 93:7-9, 1996.

37) Lockwood C: Inherited thrombophilias in pregnant patients: Detection and treatment paradigm. *Obstet Gynecol*, 1999:333-341, 2002.

38) Kang S-S, Wong P, Zhou J et al: Total homocysteine in plasma and amniotic fluid of pregnant women. *Metabolism*, 35:889-891, 1986

39) Koster T, Rosendaal F, Briat E et al: Protein C deficiency in a controlled series of unselected outpatients: An infrequent but clear risk factor for venous thrombosis. *Blood*, 85:2756 - 2761, 1995.

40) Heijboer H, Brandjes D, Buller H et al: Deficiencies of coagulation-inhibiting and

fibrinolytic proteins In out-patients with deep-venous thrombosis. *N Engl J Med*,

323:1512–1516, 1990.

41) Dahlback B: The protein C anticoagulant system. inherited defects as abasis for venous thrombosis. *Thomb Res*, 77:1-43, 1995. 85) Koster T, Rosendaal F, de Ronde H et al: Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein. Leiden Thrombophilia Study. *Lancet*, 342:1503-1506, 1993

42) Kalafatis M, Rand M, Mann K: The mechanism of inactivation of human factor V and human factor Va by activated protein. *Can J Biol Chem*, 269:1869-1880, 1994.

43) Bloomenthal D, Delisle MF, Tessier F, Tsang P: Obstetric implications of the factor V leiden mutation . *Am J Perinatol*, 19(1):37–47, 2002.

44) Sanson B, Lensing A, Prins M et al: Safety of low-molecularweight heparin in45 Aktaş, M., Değirmenci, U., Ercan, S.K., Tamer, L., Atik, U., 2005. Redükte glutasyon ölçümünde Hplc ve spektrofotometrik yöntemlerin karşılaştırılması.

*Türk Klinik Biyokimya Derg.*, 3(3): 95-99.

45 **derin ve ark., 2001**

56 Altan ve ark.,

47Halliwell, 1991; Gökçer, 20

48) **Wei, Y.H., Pang, C.Y., 2005.** The role of mitochondria in human aging process.

*Biotech International*, 17: 8-13.

49 (Çaylak, 2011).

50 Halliwell, 1991; Melek ve ark., 2010; Gür, 2010

51 Aktaş, M., Değirmenci, U., Ercan, S.K., Tamer, L., Atik, U., 2005. Redükte glutasyon ölçümünde Hplc ve spektrofotometrik yöntemlerin karşılaştırılması. *Türk Klinik Biyokimya Derg.*, 3(3): 95-99.

52 Khoschorur, G.A., Winklhofer-Roob, B.M., Rab, P.H., et al., 2000. Evaluation of a sensitive Hplc method for the determination of malondialdehyde and application of the

53) Gülçin, I., 2002. *Isırgan Otunun (Urtica dioica) Antioksidant Aktivitesinin Belirlenmesi, Oksidatif Enzimlerin Karakterizasyonu ve Bazı In vivo Etkilerinin İncelenmesi*

method to different biological materials. *Chromatographi A*, 52: 181-184.



- 54) Wang, J., Wang, K., Wang Y., Lin, S., Zhao, P., Jones, G., 2014. A novel application  
(doktora tezi, basılmamış). AÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
- 55) Çobanoğlu, U., Demir, H., Cebi, A., Sayır, F., Alp, H.H., Akan, Z., Gur, T., Bakan, E., 2011. Lipid peroxidation, DNA damage and Coenzyme Q10 in lung cancer Patients - Markers for Risk Assessment? *Asian Pacific J Cancer Prev.*, **12**: 1399-1403.
- 56) Terra, V.A., Souza-Neto, F.P., Pereira, R.C., Silva, T.N.X., A.C.C., Costa, R.C., Luiz, R., Cecchini, A.L., Cecchini, 2012. Time-dependent reactive species formation and oxidative stress damage in the skin after UVB irradiation. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 109: 34–41.

