



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU

Ankara İli 2. Bölge Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği

**DR. SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE
HASTALIKLARI**

EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

Klinik Eğitim ve İdari Sorumlusu : Prof. Dr. Tuncay KÜÇÜKÖZKAN

**Doğum Sürecinde ve Doğum Şekline Bağlı Oksidatif Stresin
Değerlendirilmesinde Dinamik Tiyo/Disülfid Dengesinin Araştırılması**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Özlem IŞITAN

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Tuncay KÜÇÜKÖZKAN

ANKARA

2017



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU

Ankara İli 2. Bölge Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği

**DR. SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE
HASTALIKLARI**

EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

Klinik Eğitim ve İdari Sorumlusu : Prof. Dr. Tuncay KÜÇÜKÖZKAN

**Doğum Sürecinde ve Doğum Şekline Bağlı Oksidatif Stresin
Değerlendirilmesinde Dinamik Tiyo/Disülfid Dengesinin Araştırılması**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Özlem İŞİTAN

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Tuncay KÜÇÜKÖZKAN

ANKARA

2017

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez hazırlamamda, bilgi ve deneyimini esirgemeyip tüm içtenliği ile aktaran, sabırlı ve hoşgörülü kişiliği ile bizleri yönlendiren, hiçbir zaman destek ve imkanlarını esirgemeyen ve asistanlık dönemim boyunca eğitimime yaptığı katkılardan ve bizlere kazandırdığı akademik bakış açısından dolayı klinik şefimiz değerli hocam Sayın Prof. Dr. Tuncay KÜÇÜKÖZKAN'a,

Hastanemizin çalışma koşulları ve eğitim altyapısına verdiği desteklerden dolayı başhekimimiz Uz. Dr. Eyüp SARI'ya,

Asistanlık dönemim boyunca ve tez çalışmam sırasında bilgi, deneyim ve tecrübelerini esirgemeyen, her konuda bana yardım eden Op. Dr. Fatma Doğa ÖCAL'a,

Tezimin biyokimyasal değerlendirmelerini yapan Prof. Dr. Özcan EREL'e, istatistik aşamasına katkıda bulunan Sayın Uzm. Dr. Emine Avcı'ya,

Mesleki bilgi ve tecrübelerini esirgemeyip tüm içtenliği ile aktaran, asistanlık eğitimim süresince büyük emekleri geçen uzmanlarımıza,

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, asistanlığım boyunca desteklerini gördüğüm ve uyumla çalıştığım tüm ebe, hemşire ve hastane çalışanlarına, ayrıca tez sürecimde yardımlarını esirgemeyen hemşire Emel Öztürk Aydoğan'a ,

Bugünlere gelmemde şüphesiz en kıymetli yere sahip olan, hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen aileme , daima yanımda olan, her zaman desteğini ve güvenini hissettiğim sevgili eşim Egemen IŞITAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Özlem IŞITAN

ÖZET

Amaç: Oksidatif stresin gösterilmesine yeni bir yöntem olan tiyol disülfid dengesi ile doğum sürecinde ve doğum şekline bağlı oksidatif stresin değerlendirilmesi.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma 10 Şubat 2017-10 Mayıs 2017 tarihleri arasında Dr. Sami Ulus Kadın Doğum ve Çocuk Sağlığı Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi'nde yapılmıştır. Çalışmaya 20 yaş ve üzerinde canlı tekil gebeliği mevcut olan toplam 60 hasta ; gebeliği normal vajinal doğumla sonuçlanan 30 gebe ve gebeliği elektif sezaryen doğumla sonuçlanan 30 gebe dahil edilmiştir.

Bulgular: Normal doğum ve sezaryen doğum grubunda doğum öncesi tiyol ve total tiyol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (sırasıyla $p=0,001$ ve $p<0,001$). Her iki grupta doğum sonrası tiyol, total tiyol ve disülfid düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (sırasıyla $p=0,001$, $p<0,001$ ve $p=0,003$). Diğer taraftan çalışma grupları arasında her üç indeks açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Tiyol, total tiyol, disülfid ve indeksler açısından doğum öncesi ve doğum sonrası süreçte istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Sezaryen doğum grubunda total tiyol, disülfid değerleri ve indeks 2 ve 3 sezaryen sonrası dönemde istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulunurken indeks 1 değeri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Sonuç: Sonuçlarımızla normal doğumda antioksidan mekanizmaların daha erken devreye girdiği ve sezaryen doğumun anne üzerindeki stresi azalttığı düşünülebilir. Ancak kesin sonuçlar için daha kapsamlı ve fetüse etkilerin de gözlemlendiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Tiyol disülfid dengesi, Oksidatif stres, Normal vajinal doğum, Sezaryen

ABSTRACT

Objective : To determine serum thiol-disulfide homeostasis in pregnancy to labor and to investigate the effects of the mode of delivery on the oxidant and antioxidant systems in mothers

Methods : This study was performed between 10.2.2017- 10.5.2017 and the participants were divided into two groups according to the mode of their labor and delivery: group 1 (n :30) women with normal labor and delivery and group 2 (n:30) with scheduled caesarean section (C/S) and delivery.

Results : There was a statistically significant difference between the two groups in thiol and total thiol levels ($p=0,001$ ve $p<0,001$). There was a statistically significant difference between the two groups in thiol, total thiol and disulfide levels after delivery ($p=0,001$, $p<0,001$ ve $p=0,003$). On the other hand there was no difference between two groups in index 1,2 and 3 ($p>0,05$). There was no statistically significant difference between pre- and postpartum periods in terms of thiols, total thiols, disulfides and indexes ($p> 0.05$). Total thiol, disulfide levels and index 2 and 3 were significantly lower in cesarean birth group than in postpartum period and index 1 value was statistically significantly higher ($p <0.05$).

Conclusions : Our results suggest that antioxidant mechanisms may be initiated earlier in normal labor and that cesarean delivery may reduce stress on the mother. However, there is a need for more comprehensive and robust surveys of fetal outcomes for definite outcomes.

Key Words : Thiol/ disulfide homeostasis, Oxidative stress, Cesarean delivery, Normal vaginal delivery

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. DOĞUM EYLEMİ	4
2.2. TARİHÇE	4
2.3. DOĞUM YÖNTEMLERİ.....	7
2.3.1. NORMAL DOĞUM	7
2.3.2. SEZARYEN DOĞUM.....	13

2.4. OKSİDATİF STRESS VE SERBEST RADİKALLER	19
2.4.1.SERBEST RADİKALLER	20
2.4.2.SERBEST RADİKALLERİN VÜCUTTAKİ ETKİLERİ	27
2.4.3.ANTİOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ.....	33
2.4.4.OKSİDATİF STRES TESTLERİ	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM	46
3.1. Veri Analizi ve İstatistiksel Yöntemler.....	49
4. BULGULAR.....	50
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	66
6. KAYNAKLAR	77
7. EKLER.....	89
EK-1	89
EK-2	91

KISALTMALAR

CAT	: Katalaz
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ETS	: Elektron transport sistemi
GPx	: Glutasyon peroksidaz
GST	: Glutasyon transferaz
H ₂ O ₂	: Süperoksit radikali
HO ⁻	: Hidroksil radikali
IgG	: İmmünglobulin G
MDA	: Malondialdehit
O ₂	: Dioksijen
OSİ	: Oksidatif stres indeksi
PG	: Prostoglandin
PGE ₂	: Prostoglandin E ₂
PGF ₂ alfa	: Prostoglandin F ₂ alfa
PGI ₂	: Prostoglandin I ₂
PML	: Polimorfonükleer lökosit
RNS	: Reaktif nitrojen türleri

PON	: Paraoksonaz
ROS	: Reaktif oksijen türleri
SOD	: Süperoksit dismutaz
SOR	: Serbest oksijen radikalleri
SSVD	: Sezaryen Sonrası Vajinal Doğum
TAK	: Total antioksidan kapasite
TOS	: Total oksidatif durum
WHO	: World Health Organization
8-OhdG	: 8hydroxydeoxyguanosine

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. reaktif olan ve olmayan radikal türleri	23
Tablo 2. Çalışmaya katılan tüm gebelerin demografik özellikleri.....	50
Tablo 3. Normal doğum ve sezaryen grubuna göre gebelerin demografik özellikleri ...	52
Tablo 4. Normal doğum ve sezaryen grubuna göre gebelerin demografik özellikleri ...	54
Tablo 5. Çalışma gruplarına göre oksidatif stress parametrelerinin dağılımı.....	56
Tablo 6. Çalışma gruplarına göre doğum öncesi ve sonrasına göre oksidatif stress parametrelerinin dağılımı.....	58

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin (ROS veRNS) vücuttaki etkileri.....	33
Şekil 2. Disülfid bağı oluşumu	45
Şekil 3. Doğum şekline göre total tiyol düzeyi(doğum öncesi).....	60
Şekil 4. Doğum şekline göre total tiyol düzeyi (doğum sonu)	61
Şekil 5. Doğum şekline göre tiyol,total tiyol ve disülfid düzeyleri (doğum öncesi ve sonrası).....	61
Şekil 6. Doğum şekline göre total tiyol ve disülfid ve index düzeyleri (doğum öncesi ve sonrası).....	62
Şekil 7. Doğum öncesi ve sonrası total tiyol düzeyleri.....	63
Şekil 8. Doğum öncesi ve sonrası disülfid düzeyleri.....	63
Şekil 9. Doğum öncesi ve sonrası indeks 1	64
Şekil 10. Doğum öncesi ve sonrası indeks 2	65
Şekil 11. Doğum öncesi ve sonrası indeks3	65

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gebelik, kişinin hayati fonksiyonlarının devamı ve gelişmekte olan fetüse enerji sağlamak için oksijen ihtiyacının arttığı fizyolojik bir süreçtir. Enerji ihtiyacındaki artış oksijen maruziyetinde artışa ve vücudun maruz kaldığı oksidatif stres düzeyinin de artmasına yol açmaktadır(1).

Serbest oksijen radikalleri (SOR) hücrelerin rutin işleyişleri esnasında ortaya çıkabilmekte ve bu radikaller hücresel doğal antioksidan sistemlerle vücuttan uzaklaştırılabilmektedir (2). Bu radikallerden organizmanın zarar görmemesi için oluşum ve uzaklaştırılma işlemleri sürekli bir denge halinde çalışmak durumundadır (3,4). Bu zararlı bileşiklerin oluşum hızı sistemin savunma gücünü aşarsa bu denge bozulur ve serbest radikallere bağlı oksidatif stres ortaya çıkar (2,4,5). Organizmada oluşan serbest radikaller proteinler, polisakkaritler, nükleik asitler ve doymamış yağ asitleri ve benzeri tüm biyolojik maddelerle reaksiyona girebilirler. Hücre membranında yüksek oranda bulunan doymamış yağ asitleri, radikallerle sürekli reaksiyona girerler. Özellikle hidroksi radikaller, membran yapıları ile reaksiyona girerek, membran lipidlerinin peroksidasyonuna yol açar. Bunu hücre ölümü veya hücreler arası bütünlüğün bozulması takip eder (6).

Normal gebelerde gebe olmayanlara göre antioksidanlar gebelik haftası ile orantılı olarak artar(7). Oksidatif olaylar, organizmada, gebeliğin devamı ve sonlanmasına kadar gelişen süreçte temel bir düzenleyici fonksiyon üstlenirler. Gebelik süresince ve doğum eylemi esnasında uterus ve serviks tonusunun ayarlanması öncelikli

olmak üzere, annede gebelik için gerekli vasküler değişimler oksijen, nitrik oksit, reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin etkisi sonucu oluşmaktadır (1).

Plasenta gebelikteki oksidatif stresin en büyük kaynaklarından biridir, maternal dolaşıma salınan lipid peroksidazın en önemli kaynağıdır. Normal gebelikte plasental antioksidan enzimler ile plasental lipid ürünlerinin kontrol altında tutulduğuna inanılır. (8).Komplikasyon olan (Gestasyonel diabet, preeklampsi, preterm doğum tehditi) gebeler ve normal gebeler karşılaştırıldığında oksidatif stres artar, antioksidan kapasite azalır.(9) Gebelikte olan oksitadif stres neonatal dönemde kısa ve uzun dönem problemlerle ilişkilidir (retinopati, bronkopulmoner displazi, intaventriküler hemoraji, nekrozitan enterekolit)(10-13). Doğum sırasında oksidatif stres daha şiddetli artmaktadır.

Doğum eylemi esnasında anne ve bebeğin oksidatif strese maruziyetindeki ana sebep hipoksidir. Doğum şekli ne olursa olsun maruziyetin şiddetini temel olarak hipoksi belirler. Hipoksi sonrası tekrar oksijenlenme ile serbest radikal oluşumu ve membran lipid peroksidasyonu artar. Sonuçta doku hasarı oluşur Artan enerji gereksinimi ve harekete bağlı kaslardaki metabolik aktivite artışı oksijen kullanımında artışa reaktif oksijen moleküllerinde artışa sebep olur. Vajinal yolla doğumda uterus düz kasında ve iskelet kaslarındaki kontraksiyonlara olması nedenli planlı sezaryene göre oksidatif stresin artmasını bekleriz. (14-17)

Oksidatif stres durumunda proteinlerin, düşük molekül ağırlıklı bileşiklerin tiyol grupları, ortamda bulunan oksijenize ajanlarla reaksiyona girerek reversible disülfid bağları oluştururlar. Vücuttaki dinamik tiyol-disülfid hemostazı bu reversible disülfid bağları ve oksidasyon redüksiyon reaksiyonlarıyla sağlanmaktadır. (18)

Tiyoller alkollerin kükürt analoglarıdır. Karbon atomuna bağlı bir hidrojen ve sülfür atomundan oluşmuş fonksiyonel bir sülfidril grubudur(19). Cıvayı bağlamasından dolayı ‘merkaptanlar’ olarak da isimlendirilirler. Sülfidler eterlerin kükürt analoglarıdır. Disülfidler bitişik çift kükürt atomu içeren yapılardır. Dinamik tiyol/disülfid hemostazı antioksidan reaksiyonlarda, detoksifikasyonda, apoptozisde, enzim aktivitesinin regülasyonunda, transkripsiyonda ve hücrel sinyal iletim mekanizmalarında kritik öneme sahiptir (20-21). Anormal tiyol/ disülfid denge düzeyleri; diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, kronik böbrek yetmezliği ve karaciğer hastalıkları gibi çeşitli hastalıkların patogeneğinde yer almaktadır. Tiyol-Disülfid Homeostazisi yaşamsal bir öneme sahiptir. Bu çift taraflı dengenin tek tarafı 1979 yılından beri ölçülebilen, Erel ve Neşelioğlu tarafından geliştirilen yeni bir yöntem sayesinde tiyoller ve disülfidlerin plazma düzeyleri hem ayrı hem birlikte ölçülebilmektedir.(22)

Oksidatif stresin anne –fetüs ve yenidoğan üzerinde oluşturduğu etkiler bilinse de doğum şeklinin anne ve çocukta oksidatif stres üzerine etkisi henüz net olarak bilinmemektedir. Biz bu çalışmada normal vajinal yolla ve planlı sezaryan ile doğum yapan gebelerde doğum şekline bağlı ve, doğum öncesi ve sonrası değişen tiyol/disülfid dengesi araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DOĞUM EYLEMİ

Doğum terimi kastedildiğinde genel olarak ağırlığı 500 gramın üzerinde olan baş topuk mesafesi 25 cm üzerinde olan fetüsün doğumu anlatılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) tanımlamasında 20. gebelik haftasından sonra sonlanan gebelikler doğum olarak kabul edilmektedir (23). Bir başka deyişle anneden fetüsün, umbilikal kordun kesilmesine bakılmaksızın ve doğum eklerinin atılmasına bakılmaksın tamamen atılması olayıdır (24). Doğum vajinal veya abdominal yolla olabilir.

2.2. TARİHÇE

Doğum eylemi insanlık tarihi kadar eskiye dayanması sebebiyle bu alandaki gelişmeler de insanlık tarihi kadar eskidir. Ancak tarih öncesi yıllarda doğum eylemi batıl inançlar ile bezenmişti. Bu kadar eski tarihe dayanmasına karşılık bu alandaki gelişmeler temel olarak son 200 yılda şekillenmeye başlamıştır. Bu tarihten önceki gelişmelerde sadece annenin hayatını korumaya yönelik müdahalelerle sınırlı kalmıştır. Romalılar döneminde skalpel, dilatör, vajinal spekulum, dekapitatör ve kraniyoklast gibi cihazların kullanıldığı belirlenmiştir. Sonraki yıllarda da çok farklı bir gelişme izlenmemiştir (25).

1600 yılında İngilterede Peter Chamberlen tarafından forseps geliştirilmesine karşın aile sırrı olarak 100 yıl gizlenmiştir (25). Bilimsel alanda ilk kez 1733 yılında

tarif edilmiştir. Edmund Piper 1924 yılında makat gelişte başın fleksiyonunu sağlamak için forsepsi geliştirmiştir (25). 1840'ta ise Simpson ilk olarak vakum ekstraksiyon fikrini ortaya atmış ve bu yöntem günümüze kadar geliştirilerek uygulanmaya çalışılmıştır (25).

Gelişmelerin hiçbiri abdominal doğum kadar tarihsel tartışma kaynağı olmamıştır. İşlemin adı bile bir tartışma kaynağı olmuştur. Sezar için kullanıldığı söylenen bu terimin, Sezarın gençlik döneminde bile annesinin hayatta olması sebebiyle şüphelere neden olmuştur. Romalılar bu yöntemi ölen veya ölmek üzere olan gebelere uygulamıştır. Pompilius kanunlarında (M.Ö. 715-672) geç gebelik döneminde ölmüş tüm kadınlara insizyonel doğum yaptırılması hükmü bulunmaktaydı (25). Bu hüküm, Sezar döneminde Sezar Kanunları olarak bilinen Lex Regiaya eklenmiştir (25). Sezaryen ismine yönelik bir başka alternatif de, sezaryen kelimesinin Latince kesmek anlamına gelen caedere kelimesinden üretilmiş olabileceğidir. Literatürde, o zamanlara ait anne ve çocuğun da yaşadığı başarılı sezaryen doğum raporları mevcuttur, ancak bunların çoğu işlemin gerçekleştirildiği tarihten çok sonraları yazılan raporlardır. Sezaryen uygulanan kadınların çoğu kan kaybından veya postpartum peritonitten ölmüşlerdir (25).

1500de bir hayvan bakıcısı olan Nuferin doğumda sıkıntıya düşen karısına sezaryen uygulanmış ve anne ile çocuk yaşamışlardır. Kayda alınmış olan bu girişim canlı bir kadında hekim dışı bir kişinin başarı ile gerçekleştirdiği ilk onaylanmış vakadır.

1769da Lebas tarafından kesilen uterusu dikiş atılmış ve bu gelişme sezaryendeki yüksek mortaliteyi düşürebilmiştir. Gariptir ki bu kavram daha sonra terkedilmiş ve 1817 de, Barlow İngiltere’de uterus yarasına dikiş koyan ikinci kişi olmuştur.

1800 lü yılların sonlarında Edward Porro (1842-1902), sezaryen sonrası yapılan supraservikal histerektomiye tarif eden ve Porro operasyonu olarak bilinen sezaryeni gerçekleştirmiştir (25). Bu uygulamada teori, postpartum enfeksiyonun baş sorumlusu olarak doğumdan sonra bırakılan uterusu dayanıyordu.

Sezaryende dönüm noktası 1882’de 28 yaşında bir asistan olan Max Sanger’in Leipzig’de üniversite kliniğinde uterus duvarının dikilmesini ortaya atmasıyla yaşandı. Daha öncesinde hasta kanama ya da sepsisten ölmekteyken sütür konulması mortaliteyi azalttı(26).

1908’de Pfannenstiel uterin serozayı keserek mesaneyi uzaklaştırmış ve sadece bir anne ölümü ile 33 olgu bildirilmiştir. 1912’de Kronig aşağı uterus segmentinde vertikal insizyon iletransperitoneal yaklaşımı ortaya attı(27). 1926’da Kerr açıklığı yukarı bakan hilal şeklinde alt segment insizyonunu önermiştir. Bugün Kerr tekniği en çok uygulanan uterus kesi tipidir (25). Anestezi, antibiyotik ve kan ürünlerindeki gelişmeler ile sezaryen bugün en güvenilir ve en sık uygulanan operatif işlemlerden biri haline almıştır (28).

2.3. DOĞUM YÖNTEMLERİ

2.3.1. NORMAL DOĞUM

Normal doğum eylemi, uterus içindeki fetusun uterus kontraksyonları ile doğum kanalından dışarı atılmasıdır. Fetus uterus kasılmalarının oluşturduğu mekanik itme gücü ile annenin kemik pelvis ve yumuşak dokularından oluşan doğum kanalından doğar. Plasentanın uterustan ayrılarak tamamen dışarı atılması ile doğum eylemi tamamlanır (29).

Doğumu başlatan mekanizmalar ve fizyolojisi ile ilgili çeşitli teoriler ileri sürülmüş olsa da, ana hatları dışında tamamen aydınlatılamamıştır (30). Gebeliğin devamında progesteron ve östrojenin etkileri önemlidir. Özellikle progesteronun, embriyonun implantasyonu ve gebeliğin devamında esas rolü vardır. Östrojen uterusun büyümesini, kontraktıl proteinlerin sentezini uyarır; ancak östrojenin doğum eylemi öncesinde ani olarak arttığına dair bir kanıt yoktur. Progesteron myometriyal hücrelerin dinlenme potansiyelini attırarak kontraksiyonların oluşmasını ve ilerlemesini baskılar, ancak doğum öncesi dönemlerinde herhangi bir değişiklik saptanmamıştır. Progesteronun gebelik süresinin kontrolünde ve doğum eyleminin zamanında başlamasında dolaylı olarak rolü olduğu bildirilmektedir (30,31,32).

Amniyon ve koryon gebelik boyunca araşidonik asit deposu görevini üstlenir. Amniyon ve koryondaki fosfolipidler fosfolipazA₂ ile araşidonik asite dönüşürler. Araşidonik asitten de prostaglandin (PG) sentaz enzimi ile PGF₂alfa PGE₂ ve PGI₂ oluşur (33). Prostaglandin sentezinin kilit enzimi olan fosfolipazA₂, progesteron etkisi

ile lizozomlara bağlı bulunur. Terme doğru progesteron azalması ile fosfolipazA₂ lizozomlardan serbestleşir ve amniyotik sıvıda PGE₂ ve F₂alfa düzeyleri artar. Prostaglandinler uterus kasılmasında önemli rol oynarlar. Prostaglandin veziküllerinin serbestleşmesini sağlayan fetal zarların mekanik olarak ayrılması ile doğum eyleminin hızlanması eylemin başlamasında prostaglandinlerin rolünü gösterir (34).

Oksitosin hipotalamusta sentez edilen ve hipofiz arka lobuna taşınan bir oktapeptittir. Yapılan araştırmalara göre; gebelikte ve kendiliğinden başlayan doğum eyleminde, anne kanındaki değerler arasında belirgin farklılık izlenmiştir. Anne kanında, gebelik süresince oksitosin düzeylerinin giderek arttığı ve eylemin 2. evresinde maksimuma ulaştığı saptanmıştır. Buna paralel olarak eylemin 2. evresinde daha yoğun uterus kontraksiyonları oluşmaktadır (30,32). Endometriyal stromada ve myometriyumda bulunan oksitosin reseptörlerinin sayısı, gebelik haftası ile beraber artış göstermektedir. Ayrıca bu reseptörlere bağlanan oksitosin, olasılıkla PGF₂alfa yapımını uyarak da doğum eyleminin başlamasına katkıda bulunur (32).

Uterus düz kas hücreleri; esas olarak kollajen liflerden oluşmuş, intramuskuler tendonlar gibi davranan, ekstraselüler matriks içinde dağılmış hücrelerdir. Bu hücreler arasında bulunan ve gap junctions adı verilen bağlantı noktaları, eylem sırasında elektrofizyolojik sinyalleri ileterek myometriyal aktiviteyi kontrol edebilirler. Gap junctionların sayı ve büyüklükleri, doğum eyleminin hemen öncesinde ve eylem sırasında artmaktadır. Progesteron ve prostasiklin bu noktaların oluşumunu baskılamak, PGE₂ ve PGF₂alfa arttırmaktadır. Oksitosinin ise herhangi bir etkisi belirlenememiştir (34,35).

TERMINOLOJİ

Gravida, Parite: Gravida gebelik sayısını, parite ise doğum sayısını ifade eder. Gravida, abortus, mol, ektopik gebelik dahil olmak üzere tüm gebelikleri kapsar. Nulligravida şimdiye kadar hiç gebe kalmamış kadındır. Nullipara ise gebeliğini hiçbir zaman 20 haftanın ötesine götürememiş kadındır. Pariteyi belirleyen doğurtulmuş olan fetusların sayısı değil viabiliteye ulaşan gebeliklerin sayısıdır. Diğer bir ifade ile parite tek, ikiz, üçüz doğum olmasına bağlı olarak artmaz veya fetusların ölü doğmuş olmalarına bakarak azalmaz.

Habitus : Burada fetusun başının kolumna vertebralis ile olan ilişkisi vurgulanır. En sık görülen habitus fleksiyon habitusudur

Prezentasyon: Pelvik girime veya servikal osa yakın olan fetal kısmı ifade eder. (Verteks, makat, kol, yüz, ayak) Doğumların %96sında prezentasyon vertexdir.

Situs (Lie) : Annenin longitidüal aksına göre fetusun longitidunal aksının pozisyonunu ifade eder. (Transvers, oblik, longitidüal) Termde %99 longitidunal lie olur

Pozisyon: Prezente olan kısımda referans olarak seçilen kısmın annenin doğum kanalına göre sağda/solda ve anterior/posteriorda olmasını ifade eder. Prezentasyonların %90ı occipitalis anterior ve transvers %10u ise occipitalis posterior pozisyonundadır. Verteks prezentasyonlarının 2/3ü sol occiput anterior, 1/3ü ise sağ occiput anteriorıdır. Vertex prezentasyonunda occiput, makat prezentasyonunda sakrum, yüz

prezentasyonunda mentum, omuz prezentasyonunda akromiyon referans noktası olarak alınır.(36)

DOĞUM EVRELERİ

Bebeğin dünyaya gelmesi ‘doğum’ için, hem uterus hem de serviks fonksiyonlarında iyi yönetilmiş çok sayıda değişiklik gerekmektedir. Doğum gebelikte myometrium ve servikste meydana gelen majör fizyolojik değişikliklere karşılık gelen, üst üste binen 4 uterin evreye bölünür

- **Başlangıç –Faz 0:** Uterusun sessizlik dönemi olarak adlandırılır. Nadiren oluşan kontraksiyonların büyüklüğü 20 mmHgden küçüktür. Serviks serttir ve kısalmaz. Sessizliği sağlayan mekanizmalar büyük ölçüde bilinmez, fakat muhtemelen inhibitör ve stimülatör faktörler arasında kompleks bir denge olduğu düşünülür. Endojen uterotoninleri yıkan veya inaktive eden enzimlerde özellikle progesteron etkisiyle artış olur. Bu enzimlerin bazıları: Prostaglandinler-prostaglandin dehidrogenaz, endotelin-enkefalinaz, oksitosin-oksitosinaz, histamin-catechol-O-metil transferaz ve anjiotensin-IIanjiotensinazdır (36).

- **Hazırlık-Faz 1:** Uterusun uyanış dönemidir. Gebeliğin 36. haftasından aktif doğum eyleminin başlamasına kadar geçen süredir. Uterusta myometrial oksitosin reseptörlerinin sayısında yaklaşık 50 kat artış olur ve myometrial hücreler arasında gap junctionlar artar. Gap junctionda artış spontan term ve erken doğumda gözlenir. Myometrial hücreler sitoplazmik kalsiyum konsantrasyonunun regülasyonu kapasitesine yeniden kavuşur. Uterusta uterotoninlere verilen kontraktıl cevap artar ve genellikle ağrısız kontraksiyonlar gözlenebilir. Bu dönemde serviksin kollajen içeriğinde

parçalanma ve yeniden düzenlenme olur. Dekorin gibi bazı glikozaminoglikanların miktarı artar ve su tutulması olur. Tüm bunların sonucunda serviks yumuşar. Alt uterin segment oluşur.

Faz 0ın sonuna doğru görülmeye başlanan düzensiz frekanslı ve düşük amplitüdlü kontraksiyonlara Braxton-Hicks kontraksiyonları denir. Özellikle 30. gebelik haftasından sonra ve faz 1 süresince Braxton-Hicks kontraksiyonlarının frekansı artar. Bu dönemde uterusun kontraksiyonlarını değerlendirebilmek amacıyla Montevideo ünitesi terimi ortaya atılmıştır. Montevideo ünitesi 10 dakika içerisinde oluşan kontraksiyonlarının amplitüdlerinin toplamını ifade eder. Yapılan çalışmalar uterus aktivitesinin 80-120 montevideo ünitesine ulaşmasından sonra faz 2'nin başladığını göstermiştir (36). Bu aktivite 10 dakikada üç adet 40 mmHg amplitüdlü kontraksiyonlara karşılık gelir.

- **Faz 2:** Aktif doğum ile eş anlamlıdır. Uterus kontraksiyonları artar, serviksin silinmesi ve açılmasını takiben fetüs ve plasentanın doğumuyla sonuçlanır. Üç evreye ayrılmıştır.

- ❖ **Evre 1:** Uterus kontraksiyonları sonucunda serviksin silindiği ve açıldığı evredir. Servikal kanal 10 cm açıldığında son bulur. Uterus kontraksiyonları on dakikada 3-5 kez oluşur. Uterusun kontrakte olan kısmına aktif bölüm, bu kontraksiyonlar sonucunda inceliip açılan alt kısmına da pasif bölüm denir. Bu iki kısmın kesiştiği yerde oluşan bölgeye fizyolojik retraksiyon halkası denir. Eğer fetüsün doğum kanalında ilerlemesini engelleyen bir durum varsa bu bölge belirginleşir ve buna Bandl halkası veya patolojik retraksiyon halkası denir (37).

Servikal silinme ve açılmayı sağlayan iki kuvvet, uterus içindeki hidrostatik basınç ve fetüsün prezente olan kısmıdır. Uterus kontrakte olduğunda uterus içi basınç artar.

❖ *Evre 2:* Serviksin tam açılmasından fetüsün doğumuna kadar geçen süredir. On dakikada 5-6 kez oluşan 80-100 mmHg amplitüdlü uterus kontraksiyonları tipiktir. Kontraksiyonlar 60-80 saniye sürer ve daha sonra gevşeme olur. Bu gevşeme uterus kan akımının sağlanması için gereklidir.

❖ *Evre 3:* Fetüsün doğumundan plasentanın doğumuna kadar süren dönemdir.

Bu evre 3 bölüme ayrılan aktif doğum eylemi ile eş anlamlıdır. Doğum serviksin ilerleyici dilatasyonu ile beraber olan tekrarlayıcı uterin kontraksiyonlar olarak tanımlanabilir. Doğum sürekli bir süreç olmasına rağmen üç aşamada incelenebilir. Latent faz düzenli uterus kontraksiyonlarının ortaya çıkması ile başlayıp, yaklaşık 2- 3 cm dilatasyon gelişinceye kadar sürer. Şiddetli ağrı ile karakterize olan bu faz gebenin primipar ve multipar olmasına göre değişerek 4-10 saat kadar sürebilir. İkinci dönem dilatasyon fazı olup yaklaşık olarak 1-2 saat kadar sürer. Bu dönemde kontraksiyonların sıklığı ve şiddeti artmıştır. Buna paralel olarak ağrı çok daha şiddetli hale gelir. Üçüncü faz ise çıkış dönemi olup 15-20 dk. sürer ve bu dönemde ağrı önceki dönemlerden çok daha dayanılmazdır (38) .

- **Faz 3:** Loğusalık dönemine karşılık gelir. Bebeğin emzirilmesi, uterusun küçülerek eski haline dönmesi (involüsyon), ovülasyon ve fertilitenin tekrar kazanılması bu dönemde olur. Emzirme süresinin uzaması ile faz 3 uzayabilir (36).

2.3.2. SEZARYEN DOĞUM

Batına (laparotomi) ve uterusu yapılan (histerotomi) kesiler ile fetusun doğmasını sağlayan operasyona sezaryen denir (39). Sezaryen doğum oranı 20 yıl kadar önce yaklaşık %5 iken, bugün %20-25i aşmıştır (40,41). Ülkemizde çeşitli bölgelerde yapılan çalışmalarda sezaryen oranlarının %40 (42) ve %50'lere (43) kadar çıktığı bildirilmektedir. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) 2003 raporuna göre Türkiye'de araştırma tarihinden önceki son beş yıl içinde doğan bebeklerin %21'inin sezaryen ile dünyaya geldiğini göstermekte iken TNSA-2008'de %36.7ve TNSA-2013'te ise %48 olduğu görülmektedir (44). Ülkemizde bildirilen bu sezaryen oranları Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün “2000 Yılında Herkese Sağlık” hedefleri kapsamında önerilen % 15 oranından oldukça fazladır (45).

Sezaryen hızındaki devam eden artışın nedenleri tam olarak anlaşılamamıştır fakat bazı açıklamalar şu şekildedir:

- Kadınlar artık daha az çocuğa sahip olmaktadır, dolayısıyla doğumların büyük kısmını, sezaryen riski yüksek olan nulliparlar oluşturmaktadır.
- Ortalama maternal yaş artmakta ve daha yaşlı olan kadınlarda, özellikle nulliparlarda, sezaryen riski yükselmektedir.
- Elektronik fetal monitörizasyon yaygın olarak kullanılmaktadır. Aralıklı fetal kalp hızı oskültasyonu ile karşılaştırıldığında bu yöntem artan sezaryen doğum hızı ile ilişkilidir. Öncelikle ‘fetal distres’ için yapılan sezaryen, tüm sezaryen uygulamalarının içinde azınlıkta kalmaktadır. Çok daha fazla olguda anormal

veya ‘güven vermeyen’ fetal kalp atım traseleri sezaryen doğum eşliğini düşürmektedir.

- Forseps ve vakum doğumların sıklığı azalmıştır.
- Doğum indüksiyonları oranları artmaya devam etmekte ve özellikle nulliparlarda doğum indüksiyonu sezaryen oranlarını artırmaktadır.
- Obezite prevelansı dramatik olarak artmıştır ve obezitede sezaryen riskini artırmaktadır.
- Preeklampsili kadınlarda sezaryen oranı artarken, bu hastalarda doğum indüksiyonu oranı azalmıştır.
- Sezaryen sonrası vajinal doğum (SSVD) 1996’da %28 gibi yüksek bir orandan 2007 yılında %8’e düşmüştür.
- Elektif sezaryen doğum, vajinal doğumla ilişkili pelvik taban hasarı kaygısı, medikal olarak gereken preterm doğum, fetal yaralanma riskini azaltma ve maternal istek gibi birçok endikasyonla artan bir şekilde uygulanmaktadır.

Spontan veya müdahaleli vajinal doğum sırasında fetal yaralanmaya ilişkin malpraktis davaları ile ilgili kaygılar, mevcut sezaryen hızına ciddi anlamda katkıda bulunmaya devam etmektedir (41).

Sezaryen operasyonlarının ana amacı; birincil olarak annenin hayatını kurtarmak, ikincil olarak bebeğin daha iyi koşullarda doğumunu sağlamaktır. Sezaryen operasyonu, gerek anne, gerekse fetus için yaşam kurtarıcı değeri olması nedeniyle; obstetrik ve jinekolojinin en önemli operasyonlarından birisidir. Buna karşılık, uygulamadaki spesifik endikasyonlarda önemli değişiklikler olmuştur.

Önceleri amaç, daha çok engellenmiş eylemdeki annenin kurtarılmasına yönelik iken; giderek fetusun fazla belirgin olmayan bazı tehlikelerden kurtarılması da kapsama alınmıştır (41,46,47).

SEZARYEN DOĞUMUN ENDİKASYONLARI

Doğum eylemi anne veya fetus için tehlikeli kabul edildiğinde, doğumun gerekli olduğu fakat uyarılamadığı hallerde, distosi veya fetal özelliklerin vajinal doğum için belirgin risk oluşturduğu durumlarda ve acil bir durumun süratli doğumu gerektirdiği fakat vajinal yolun olanaksız veya elverişsiz olduğu hallerde, sezaryen operasyonu endikedir(40,41,26). Sefalopelvik uyumsuzluk en önemli mutlak endikasyondur. Önceden sezaryen yapılmış durumlarda uterus rüptürü tehlikesi olduğu için, one section is always section kuralı geçerli iken, günümüzde önceden sezaryen yapılmış gebelerde de öncelikle normal vajinal yol tercih edilmekte ve böylece sezaryen doğum oranı düşürülebilmektedir(33,48). Sezaryen doğumunun tüm potansiyel endikasyonlarını sıralamak veya bunları yıllar içinde değiştirmede etken olan bütün obstetrik yaklaşımları tartışmak pratik değildir. Birçok endikasyon öne sürülmüştür, bir kısmı kişiseldir veya hastaya göre uygulanır. Bazıları ise tartışılmaktadır (40,41,26).

Maternal endikasyonlar

- Sezaryen doğum öyküsü
- Anormal plasentasyon

- Klasik histerotomi öyküsü
- Bilinmeyen uterin skar tipi
- Uterus insizyon dehisansı
- Tam kat myomektomi öyküsü
- Genital sistem tıkalıcı kitle
- İnvaziv servikal kanser
- Trakelektomi öyküsü
- Kalıcı serklaj
- Pelvik rekonstrüktif cerrahi öyküsü
- Pelvik deformite
- HSV veya HIV enfeksiyonu
- Kardiyak veya pulmoner hastalık
- Serebral anevrizma veya arteriovenöz malformasyon
- Eş zamanlı batin içi cerrahi gerektiren patoloji
- Perimortem sezaryen doğum

Maternal –fetal endikasyonlar

- Baş pelvis uyumsuzluğu
- Başarısız müdahaleli vajinal doğum
- Plasenta previa veya ablasyo plasenta

Fetal endikasyonlar

- Güven vermeyen fetal durum

○ Malprezentasyon: Makat geliş, compound geliş, transvers ve oblik gelişler bu grupta yer almaktadır. % 3-4 vakada bebek baş ile değil makat ile gelir (49). Mutlak sezaryen endikasyonu değildir. Makat doğumlar, sefalik doğumlara göre; doğum travması, perinatal asfiksi, yenidoğan ölümü gibi komplikasyonlarla yakın ilişkilidir. Vajinal makat doğumların, sezaryen doğum ile karşılaştırıldığında yenidoğan mortalite ve morbiditesini arttırdığı düşünülmektedir (50).

- Makrozomi
- Konjenital anomali
- Kord prolapsusu
- Anormal umbilikal kordon doppler çalışması
- Trombositopeni
- Yenidoğan doğum travması öyküsü
- Çoğul Gebelikler: Terme ulaşmış ikiz gebeliklerde doğum, tekiz gebeliklerde olduğu gibi vajinal olarak gerçekleştirilmelidir. Ancak gerek prezantasyon anomalileri ve gerekse çoğul gebeliğe bağlı maternofetal komplikasyonlar nedeniyle sezaryen oranlarında artış izlenmektedir. Son yıllarda ovulasyon indüksiyonu, yardımcı üreme tekniklerinin yaygın olarak kullanımı ile birlikte çoğul gebeliklerin insidansında belirgin bir artış olmuş ve çoğul gebeliklerin oranı %3'lere ulaşmıştır (51). Çoğul gebelikler artmış maternal, perinatal mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğundan doğum şekli ve yönetimi önem

kazanmaktadır. Perinatal ölümlerin %10-12'sini çoğul gebelikler oluşturmaktadır (52). Fetus sayısı arttıkça fetal ve maternal prognozun kötüleştiği aşikardır. İkiz gebeliklerde mortalite tekiz gebeliklerin 4 katı kadar fazladır. En sık perinatal komplikasyon olan erken doğum eylemine üçüzlerde ikizlere göre 2 kat daha fazla sıklık ile rastlanmaktadır (53). Bu gebeliklerde prematürite, preeklamsi, hidroamniyoz, plasenta previa, ablasyo plasenta ve kord prolapsusu sıklığının yüksek olması mortaliteyi arttırmaktadır (52). Term ikiz gebeliklerde doğum şekli ile prezentasyon ilişkisini inceleyen bir çalışmada, verteks gelişte ikinci bebek için acil sezaryen ihtiyacı doğması halinde (vajinal sezaryen doğum) diğer durumlar arasında en yüksek neonatal mortalite oranı (3,8/1000 canlı doğum) saptanmıştır (54).

Bu operasyonların %85'ten fazlası geçirilmiş sezaryen, distosi, fetal tehlike ve anormal fetal geliş nedeniyle uygulanır. Sezaryen doğum, ancak bir fetusun doğum eylemi veya vajinal doğum sırasında kesin riskle karşılaşacağı koşullarda avantajlıdır. Sezaryen operasyonu ve vajinal yoldan doğmuş bebeklerin yaşam oranları ve nörolojik izlemlerine bakılarak yapılan çalışmalarda; elektif sezaryenle doğmuş olanlarda, ölüm oranının ve nörolojik anomalilerin daha fazla olduğu bildirilse de, sezaryen endikasyonlarının çok geniş ve spesifik olmamasından dolayı bir genelleme yapmak doğru olmaz (41,26). İdeal koşulların varlığında; vajinal doğum, gerek anne gerekse bebek için sezaryen doğumdan daha avantajlıdır (40,41). Normal doğumlarla

karşılaştırıldığında sezaryen doğuma bağlı maternal morbidite ve mortalite oranlarının 4-7 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir(55).

2.4. OKSİDATİF STRESS VE SERBEST RADİKALLER

Serbest radikaller, besinlerin oksijen kullanılarak enerjiye dönüşümü sırasında meydana gelen reaktif moleküllerdir. Oksijen molekülleri yaşam için vazgeçilmez olmakla birlikte, metabolizma sırasında serbest radikal kaynağı olarak bilinen ve son derece reaktif olan ara ürünler oluşur. Reaktif oksijen türleri ve metabolitleri olarak bilinen bu moleküller lipid, protein ve DNA gibi hücre bileşenlerine zarar verir. Vücudun enerji gereksiniminin arttığı tüm durumlarda oksijen tüketimi ve dolayısıyla oksidatif strese artar (56,57). Gebelik ve doğumda bu duruma bir örnek teşkil edebilir. Tıp bilimi bir taraftan hastalıkların tedavisinde yeni seçenekler araştırırken diğer bir taraftan da sağlıklı bir yaşam sürdürme ve hastalıkları önleme alanında yoğun çalışmalar yapmaktadır. Bu bağlamda, serbest radikal oluşumunun ve antioksidan kapasitenin belirlenmesi söz konusu hastalıklara yakalanma riskini azaltmak üzere antioksidan diyet uygulanması ve/veya ilaç kullanımı açısından önemli olmaktadır(56,57).

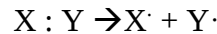
Astım, ateroskleroz, serebral vasküler hastalıklar, kronik obstruktif pulmoner hastalık, konjestif kalp yetmezliği, diyabet, hipertansiyon, grip, kalp krizi, bazı pnömoniler, hepatit, kanser, inflamatuvar hastalıklar oksidatif stres ile ilişkili bulunan bazı hastalıklardandır (58).

2.4.1.SERBEST RADİKALLER

En dış yörüngede eşlenmemiş bir elektronu bulunan molekül ya da molekül gruplarına radikal adı verilmektedir ve molekülün kimyasal simgesinin sağ üst köşesine konan nokta veya çizgiyle gösterilir ($R^\cdot$, $R^\cdot$). Biyolojik sistemlerde meydana gelen serbest radikallerin en önemlisi oksijen radikalleridir. Serbest oksijen radikalleri, normal hücre metabolizmasında oksijen içeren birçok biyokimyasal indirgenme reaksiyonları sonucunda oluşabilmektedir. Bu işlemde oksijen, elektron transport zincirinde direkt basamaklar halinde suya indirgenmektedir. İndirgenme sonucunda her bir basamakta serbest oksijen radikalleri açığa çıkmaktadır. Oksijen 8 atom numaralı olan ve doğada dioksijen (O_2) olarak bulunan kararsız bir elementtir (59-66).

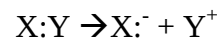
Serbest radikaller hücrede metabolik dengenin bir parçası olarak devamlı yapılırlar. Serbest radikaller 3 yolla meydana gelirler (61,67).

1. Kovalent bağlı normal bir molekülün, her bir parçasında ortak elektronlardan birisinin kalarak homolitik bölünmesi

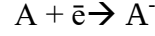


2. Normal bir molekülden tek bir elektronun kaybı veya bir molekülün heterolitik bölünmesi. Heterolitik bölünmede kovalent bağı oluşturan her iki elektron atomların birinde kalır.

Böylece serbest radikaller değil, iyonlar meydana gelir.



3. Normal bir moleküle tek bir elektronun eklenmesi



Canlı organizma için önemli olan yapıları, fiziksel ve kimyasal özellikleri, hücrel kaynakları, rol oynadıkları tepkimeler ve etkileri ile çeşitli klinik durumların patogeneğinde rol oynayan serbest radikaller, atomik yörüngelerinde eşleşmemiş elektron bulundurarak, bağımsız olarak varolabilen moleküllerdir. Eşleşmemiş elektronun kazandırdığı en önemli özellik birçok radikal ile bu elektronun paylaşılabilmesi olmasıdır (68,69,70).

Organizmada oksidatif strese neden olan radikal yapımı endojen ve çevresel faktörleri içeren çeşitli mekanizmalarla gerçekleşir (71). Endojen faktörler mitokondriyal sızıntı, solunumsal patlama, enzim reaksiyonları, otooksidasyon tepkimeleridir. Çevresel faktörlerin başlıcaları ise sigara dumanı, hava kirliliği, ultraviyole ışınları, iyonize radyasyon ve ksenobiotiklerdir (71).

Örneğin bir nefes sigara dumanında yaklaşık 10¹⁴-16 serbest radikal bulunmaktadır, aşırı egzersiz ile mitokondri oksijeninin yaklaşık %2-5'i serbest radikal yapımında kullanılır (72,73).

Biyolojik sistemdeki reaktif oksijen türleri şunlardır:

- a. süperoksit anyonu
- b. hidroksil radikali
- c. nitrik oksit

d. peroksil radikali

e. radikal olmayan hidrojen peroksit

Sayılan bu reaktif oksijen türleri; oksidatif stresin oluşumundaki en önemli nedenlerdendirler(74).

Reaktif oksijen türleri (ROS), reaktif nitrojen türleri (RNS) ve sülfür merkezli radikaller oksidan sınıfına girer. Ancak tüm reaktif türleri radikal değildirler(56,57).

Oksijen molekülündeki aynı yöne dönen iki elektrona sahip 2P son orbitali önemlidir. Bu orbitallerden herhangi birindeki elektron, bir orbitali bırakıp diğerine geçtiğinde veya farklı yönde döndüğünde singlet oksijen oluşur. Orbitallerden birine ters dönüşlü iki elektron veya ikisine ters dönüşlü iki elektron daha gelirse oksijen radikali elde edilir. Oksijenin biyokimyasal tepkimelerde kullanılması için reaktif formlarına çevrilmesi zorunludur. Örneğin, ksenobiyotiklerin detoksifikasyonu, steroid yapıdaki çok sayıdaki bileşiklerin ve eikozanoidler gibi biyolojik aktif moleküllerin sentezi, çok sayıdaki oksidaz ve hidroksilaz enzimleri ve sitotoksik etkilere sahip hücrelerin fonksiyonları için radikal yapımı olmazsa olmaz bir koşuldur (65).

Oluşan radikal eşleşmemiş tek elektronu nedeniyle çok dengesizdir ve tek elektronlarını bir başka moleküle verebilir (redüksiyon), ya da bir başka molekülden elektron alarak elektron çifti oluşturabilir (oksidasyon). Sonuçta nonradikal yapıyı radikal şekle dönüştürebilirler. Bu özellikleri ile reaktif oksijen partikülleri iki ana başlık altında incelenmektedir (59,60). (tablo-1)

Tablo 1. **reaktif olan ve olmayan radikal türleri**

Radikaller	Radikal Olmayanlar
Hidroksil ($\text{HO}^\cdot$)	Hidrojen Peroksit (H_2O_2)
Alkoksil ($\text{RO}^\cdot$)	Singlet Oksijen ($\text{O}_2\downarrow\uparrow$)
Peroksil ($\text{ROO}^\cdot$)	Ozon (O^3)
Superoksit ($\text{O}_2^\cdot$)	Hipoklorid (HOCl)
Nitrik oksit ($\text{NO}^\cdot$)	Lipid hidroperoksit (LOOH)
Azot dioksit ($\text{NO}_2^\cdot$)	Peroksinitrit ($\text{ONOO}^\cdot$)

Süperoksit Radikalleri ($\text{O}_2^\cdot$):

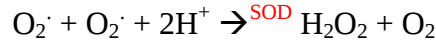
Canlılarda oluştuğu ilk gösterilen radikal olan süperoksit zedeleyici özelliği fazla olmayan bir serbest radikal türevi olup H_2O_2 kaynağıdır. Oksitleyici ve metal iyonları redükleyici etkisi vardır. Bazı biyolojik moleküller aerobik ortamda oksitlenirken süperoksit yapımına neden olmaktadır. Mitokondrideki enerji metabolizması sırasında oksijen kullanılırken, tüketilen oksijenin %15 kadarı süperoksit yapımı ile sonlanmaktadır. Aktive edilen fagositik lökositlerden bol miktarda süperoksit üretilerek, fagozom içine ve bulundukları ortama verilmektedir. Antibakteriyel etki için gerekli olan bu radikal yapımı, daha reaktif türlerin oluşumunu da başlatmaktadır. Zayıf bir oksidan olan süperoksit radikalının kendi başına önemli hücre hasarlarına yol açması mümkün görülmemektedir. Ancak süperoksit radikalleri oksidatif strese yol açabilen bir dizi reaksiyonları başlatabilir (75). Bu reaksiyonların en önemlilerinden biri Haber-

Weiss reaksiyonudur. Bu reaksiyonda O_2 ve H_2O_2 demir varlığında etkileşerek oldukça reaktif olan $HO^\cdot$ radikallerini oluşturmaktadırlar.



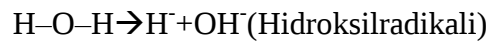
Zar fosfolipidleri nedeniyle hücre zarı yüzeyleri sitoplazmaya göre daha asidiktir ve süperoksit burada daha kolayca bir proton alarak hidrojen peroksid radikalini oluşturabilmektedir. Üretilen bu $OH^\cdot$ radikalleri oldukça reaktif olup DNA gibi yapılarla reaksiyonlara girerek önemli hasarlara yol açabilmektedir(76,77,78).

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



Hidroksil Radikalleri($HO^\cdot$):

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



Yine OH aromatik halkaya katılma özelliği gösterdiklerinden DNA ve RNAda bulunan pürin ve pirimidin bazlarına katılarak radikal oluşumuna neden olurlar. Bir dizi reaksiyona katılabilen OH⁻ radikalleri DNA'nın baz ve şekerlerinde ciddi hasarlar oluşturarak DNA iplik kırılmalarına neden olurlar. Hasar çok kapsamlı olursa hücre koruyucu sistemler tarafından tamir edilemeyebilir ve bunun sonucunda mutasyonlar ve hücre ölümleri meydana gelir(75,77,80). Sülfür radikalleri, O₂ ile kombine olabilir ve oksî-sülfür radikallerini oluştururlar. RSO₂ ve RSO gibi bunların bir çoğu da biyolojik moleküllerde hasara neden olurlar.

OH'in sebep olduğu en iyi karakterize edilmiş olan biyolojik hasar lipid peroksidasyon olayıdır. OH⁻ membran fosfolipitlerinin doymamış yağ asit yan zincirlerine hücum eder (Araşidonik asit gibi). Böylece OH⁻ radikalleri, yüzlerce yağ asitlerinin yan zincirlerini lipid hidroperoksitlere dönüştürür. Membranda lipid hidroperoksitlerinin birikimi membran fonksiyonunu bozar. Peroksil radikaller ve sitotoksik aldehytler, membran proteinlerinde ciddi bir hasara neden olurlar ve membrana bağılı bazı enzimleri ve reseptörleri inaktive ederler(60,76,81).

Serbest radikaller organizmada normal olarak meydana gelen oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonları sırasında olduğu gibi çeşitli dış kaynaklı etkenlerle de oluşabilir. Hücre organellerinin her biri farklı miktarda radikal oluşumuna sebep olurlar. Bunların yanısıra radyasyon, stres ve ksenobiyotikler aktive olmuş fagositlerde serbest radikal üretimini arttırırlar. Sitokrom P 450, sitokrom b5, ksantin oksidaz, triptofan dioksijenaz, lipooksijenaz, prostoglandin sentetaz, hemoglobin, flavoproteinler, lipid peroksidasyonu, oksidatif stress yapan iskemi, travma ve intoksikasyon gibi durumlar,

mitokondrial ETS, moleküler otooksidasyon yapan tiol, hidrokinon, katekolamin, flavin ve antibiyotik gibi moleküllerin hepsi hücrel serbest radikalleri oluştururlar(82,83).

Fizyolojik olarak reaktif oksijen türlerinin temel kaynağı normal oksijen metabolizmasıdır. Dolayısıyla fizyolojik koşullar altında mitokondriyal ETS serbest radikal üretiminin en önemli kısmını oluşturmaktadır (84). Kimyasal ajanların serbest radikal oluşturmada en önemli mekanizmaları, mikrozomal sitokrom P450 sistemi ile aktivasyonudur. Bu sistem, molekülleri indirgeyerek veya oksitleyerek serbest radikal oluşturur (85). Radyasyon, sigara dumanı, zehirli gazlar, bazı ilaçlar, kanserojen maddeler ve pestisitler en önemli ekzojen serbest radikal üretim kaynakları olarak bilinirler (86).

Hidrojen Peroksit (H_2O_2):

Hidrojen peroksit, oksijenin enzimatik olarak iki elektronla indirgenmesi ya da süperoksidlerin enzimatik ve enzimatik olmayan dismutasyon tepkimeleri sonucunda oluşmaktadır. Oksitleyici bir tür olarak bilinmesinin nedeni, metal iyonlarının varlığında hidroksil radikallerinin oluşumuna neden olmasındandır. Hidrojen peroksit özellikle proteinlerdeki hem grubunda bulunan demir ile tepkimeye girerek, yüksek oksidasyon düzeyindeki reaktif demir formlarını oluşturmaktadır. Bu formdaki demir çok güçlü oksitleyici özelliklere sahip olup, hücre zarlarında lipid peroksidasyonu gibi radikal tepkimeleri başlatabilmektedir (66,87).

Singlet Oksijen($O_2\uparrow\downarrow$):

Oksijenin uyarılmış şekline singlet oksijen denir. Reaktivitesi çok yüksek bir oksijen türüdür. Doymamış yağ asitleri ile doğrudan tepkimeye girerek peroksil radikalini oluşturmakta ve hidroksil radikali kadar etkin bir şekilde lipid peroksidasyonunu başlatabilmektedir. Özellikle karbon-karbon çift bağları singlet oksijenin tepkimeye girdiği bağlardır. Bu bileşiklerin başında bilirubin, tokoferoller, fenoller, karotenler, DNA, kolesterol, NADPH, triptofan, metionin, sistein ve histidin gibi bileşikler gelmektedir. Bilirubin, karotenler, histidin, metionin ve bazı kimyasal bileşikler singlet oksijeni temizleyerek ona bağlı tepkimeleri inhibe edebilmektedir (88).

2.4.2.SERBEST RADİKALLERİN VÜCUTTAKİ ETKİLERİ

Serbest radikaller, hücresel lipid, protein ve DNAda çeşitli derecelerde hasara neden olabilmektedir. Oksijen, endoplazmik retikulumda, mitokondride, plazma membranında, peroksisomlarda ve sitozollerde oksidatif enzimler tarafından süperoksit anyonuna dönüştürülmektedir. Oluşan süperoksit anyonları, SOD enzimi ile hidrojen perokside dönüştürülmektedir. Cu^{++}/Fe^{++} ile katalize olan Fenton reaksiyonu yoluyla hidroksil radikalleri oluşmaktadır. Burada ayrıca süperoksit anyonları, Fe^{+++} 'in Fe^{++} 'ye indirgenmesini katalize eder ve Fenton reaksiyonu sayesinde hidroksil oluşumuna katkıda bulunmaktadırlar (87, 89).

Lipidlere Etki:

Serbest radikallerin en önemli etkisi lipidler üzerine yaptığı etkidir ki bu lipid peroksidasyonu olarak adlandırılır (66,87). Hücre zarlarında bulunan poliansatüre yağ

asitlerinin doymamış bağları, serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyona uğrayabilmektedirler (88). Lipid peroksitleri hücre zarlarının önemli bir komponentidir ve Fe, Cu gibi geçiş metallerinin varlığında alkoksi ve peroksi radikallerini verirler. Bu nedenle Fe veya Cu tuzları lipid peroksidasyonunun hızını arttırmırlar. Lipid peroksidasyonu, serbest radikallerin yağ asitlerinden hidrojen atomunu çıkarmak için yaptıkları atakla başlamakta ve zincir reaksiyonu şeklinde ilerlemektedir. Lipid peroksidasyonu ile meydana gelen membran hasarı geri dönüşümsüzdür. Hidroksil radikali, fosfolipaz A₂yi stimüle ederek araşidonik asit salınımına yol açmaktadır. Araşidonik asitten de bir hidrojen atomu çıkararak lipid peroksidasyonunu başlatabilmektedir. Başlangıçta serbest radikaller, bir lipid karbon merkezli radikalden üretilmiş olan karbon zincirinden, hidrojen atomunu açığa çıkarmaktadır. Sonuçta karbon merkezli radikal oluşmaktadır. Bu lipid radikal, moleküler oksijen ile reaksiyona girer, linoleik asit peroksiradikali oluşmasını sağlar ve oksidasyon zincirini başlatabilir. Üretilen peroksiradikal, elektronları ve diğer duyarlı yağ asitlerini alarak lipid radikal ve lipid hidroperoksitleri oluşturur. Bunun yanında süperoksit lipid peroksidasyonunu bitirici etki de gösterebilir. Membran fosfolipidlerinin peroksidasyonu, permeabilitede ve membran akışkanlığında değişikliklere yol açmaktadır. Permeabilite özelliklerinin değişmesi anormal Ca⁺⁺ girişine yol açarak hücre fonksiyonlarının bozulmasına ve oksidasyonla fosforilasyonun ayrılmasına yol açabilmektedir.

Sonuçta hücre zarının akışkanlığını ve permeabilitesini azaltarak zar bütünlüğünün bozulmasına yol açarlar. Lizozomal membranların tahribi hidrolitik enzimlerin salınmasına ve intrasellüler sindirime neden olur. Biriken hidroperoksitler direkt olarak toksik etki göstermenin yanısıra duyarlı aminoasit kalıntılarını (metionin,

histin, sistein, lizin) okside eder veya zincir polimerizasyon reaksiyonlarıyla enzimleri inaktive edebilirler .

Sinir lifleri etrafındaki miyelin kılıfı peroksidasyonu (demyelinizasyon) nörolojik hastalıklara neden olabilmektedir. Akciğer sürfaktanının peroksidasyonu ise atelettazi ve pulmoner disfonksiyona (ARDS) yol açabilmektedir (87,89,90,91).

Peroksiradikali, poliansatüre yağ asidi moleküllerini okside edebilmekte, radikallerin ve aldehidlerin ortaya çıkmasına neden olan hidroperoksitlerin meydana gelmesini sağlayabilmektedir. Aldehidler ise bu maddelerin yıkılması sırasında oluşmakta ve uzun ömürlü olduklarından hücre hasarının yayılmasına neden olabilmektedirler. Bu aldehidler arasında en iyi bilinenleri MDA (malondialdehit) ve 4 hidroksi alkenaldir. Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu MDA oluşumu ile sonuçlanmaktadır. MDA, yağ asidi oksidasyonunun özellikli ya da kantitatif bir indikatörü değildir, ancak lipid peroksidasyonunun derecesi ile korelasyon göstermektedir. Peroksidasyonla oluşan MDA, membran komponentlerinin çapraz bağlanmasına ve polimerizasyonuna sebep olmaktadır. Bunun sonucunda da deformasyon, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonu gibi intrinsik membran özellikleri değişmektedir. Lipid peroksidasyonu sonucu açığa çıkan ürünler, membran permeabilitesini ve mikroviskozitesini önemli ölçüde etkilemektedirler. Membranlardaki yağ asitlerinin peroksidasyonuyla oluşan kısa zincirli yağ asitleri ve aminoasitleri içeren yapısal proteinlerin oksidasyonu, membran permeabilitesinin artmasına ve membrandaki akışkanlığın azalmasına neden olmaktadır. Lipid hidroperoksidleri ve lipidperoksi radikalleri, serbest oksijen radikalleri gibi aynı

hücrenin birçok komponentiyle reaksiyona girerek, hücresel ve metabolik fonksiyonlar üzerinde toksik etkilerini göstermektedirler. Bu etkiler:

1. Membran komponentlerinin polimerizasyonuna ve çapraz bağlanmalarına neden olan MDA, iç membranın deformabilite, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzeyindeki determinantların agregasyonu gibi bazı özelliklerini değiştirebilmektedir.

2. Transmembran iyon gradientini bozarak, Ca^{++} gibi iyonlara karşı özellikli olmayan geçirgenliği arttırabilmektedirler.

3. Mitokondride oksidatif fosforilasyonu çözerler ve mikrozomal enzim aktivitelerinde değişiklik oluşturabilirler. Subsellüler organellerin (lizozom gibi) bütünlüğünün kaybolmasına yol açabilirler.

4. Ayrıca, DNA'nın nitrojen bazlarıyla da reaksiyona girebilmektedirler (87,92).

Proteinlere Etki:

Serbest radikallerin proteinlere etkisi proteinlerin aminoasit içeriğine göre değişir. Protein molekülleri üzerindeki sülfhidril veya amino gruplarıyla serbest radikallerin etkileşmesi sonucu proteinlerde oluşan yapısal değişiklikler üçe ayrılır:

1) Amino asitlerin modifikasyonu,

2) Proteinlerin fragmentasyonu,

3) Proteinlerin agregasyonu veya çapraz bağlanmalardır (93).

Polipeptit zincirlerinde fragmentasyon sonucunda oksidatif modifikasyon yolu ile sitozolik nötral proteazlar kritik enzimlerin yıkımını gerçekleştirebilirler. Aromatik aminoasitler de oksidatif ataklara çok hassas moleküllerdir. Proteinin temel yapısındaki değişme, antijenitesindeki değişmeye ve proteolize hassasiyete yol açabilir. Radikaller, membran proteinleri ile reaksiyona girebilirler ve enzim, nörotransmitter ve reseptör proteinlerinin fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilirler (94). Serbest radikallerin etkisiyle IgG ve albümin gibi fazla sayıda disülfid bağı bulunduran proteinlerin üç boyutlu yapıları bozulur. Böylece normal fonksiyonlarını yerine getiremezler. Yine bir protein olan -1 proteinaz inhibitörünün, oksijen radikalleri tarafından inhibisyonu amfizem gelişimiyle sonuçlanmaktadır. Hem proteinleri de serbest radikallerden önemli oranda zarar görürler. Özellikle oksihemoglobinin O_2 veya H_2O_2 ile reaksiyonu methemoglobin oluşumuna sebep olur(88,91,95).

Karbonhidratlara Etki:

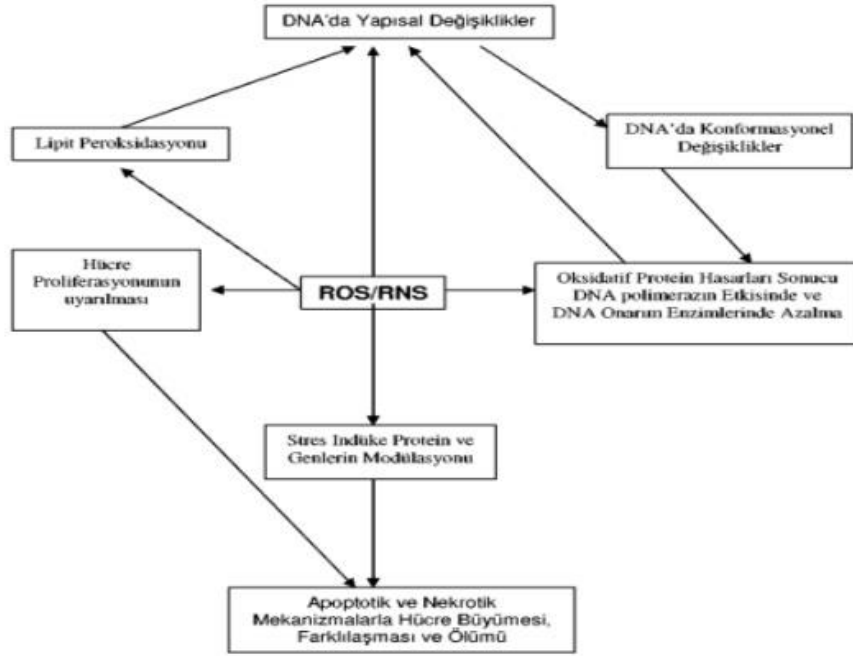
Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksit (H_2O_2), peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelirler. Bunlar diabet ve sigara içimi ile ilişkili kronik hastalıklar gibi patolojik süreçlerde önemli rol oynarlar(96). Enflamatuar eklem hastalıklarında synovial sıvıya geçen polimorfonükleer lökositlerden(PML) ekstrasellüler sıvıya salınan H_2O_2 ve O_2 buradaki mukopolisakkarit olan hyalüronik asidi parçalarlar(95). Gözün vitröz sıvısında bol miktarda hyalüronik asit bulunur. Bunun da oksidatif hasarı katarakt oluşumuna katkıda bulunur (88).

DNAya Etki:

Nükleik asitler, serbest radikallere bağılı değişikliklere duyarlıdır. Serbest radikallerin, DNA atakları mutasyonlara ve hücre ölümüne yol açmaktadır. Hidroksil radikali bazlarla ve deoksiribozlarla kolayca reaksiyona girer. Hidrojen peroksit ise membranlardan kolayca geçebileceğinden hücre çekirdeğindeki DNA'ya ulaşır ve hücre disfonksiyonuna hatta ölümüne yol açar. Bu nedenle DNA kolay zarar görebilen bir moleküldür. ROS ve RNS ile DNA hasarlarının çok az bir kısmı doğal olarak meydana gelmektedir (99)(şekil 1). DNA hasarlarının oluşumunda yer alan endojen reaksiyonlar oksidasyon, metilasyon, depürinasyon ve deaminasyon reaksiyonlarıdır. Nitrik oksid veya nitrojen dioksid (NO_2), peroksinitrit (ONOO^-), dinitrojen trioksid (N_2O_3) ve nitrik asid (HNO_3) gibi reaktif ürünleri, nitrozasyon ve deaminasyon reaksiyonları ile mutajenik aktivite gösterirler (98,99).

Baz ve şeker radikallerinin reaksiyonları; değişik modifiye baz ve şekerler, kontrolsüz baz dizilimi, zincir kırılmaları ve DNA-protein çapraz bağlarını meydana getirirler. Oksidatif DNA hasarları da denilen bu tip hasarlar mutageneze, kanserogeneze ve yaşlanmaya yol açmaktadır (100).

Oksijen radikalleri, oksidatif yarıma ile DNA hasarına yol açabilmektedir. Özellikle pirimidinler (timin) en hassas yapılardır. DNA halatlarının kopması, DNA çift sarmalı ayrılması sonucu hücrede mutasyonlar ve ölüm gelişebilmektedir. 8hydroxydeoxyguanosine (8-OhdG), oksidatif DNA hasarının bir göstergesidir. Yenidoğan ve hipokside kalan bebeklerde yüksek olduğu bildirilmektedir(89).



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

2.4.3.ANTİOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ

Vücutta reaktif oksijen türlerinin düzeylerini kontrol altında tutmak ve oluşturabilecekleri hasarları engellemek için birçok savunma mekanizmaları bulunmaktadır. Serbest radikalleri metabolize eden, serbest radikal oluşumunu önleyen veya serbest radikallerin temizlenmesini arttıran bu maddelere antioksidan maddeler denilmektedir. Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek ya da reaktif oksijen türlerini toplayarak lipid peroksidasyonunu inhibe etmektedirler. Aerobik

hücrelerde pek çok antioksidan sistem bulunmaktadır. Bu antioksidanlar endojen ve eksojen kaynaklı olarak ikiye ayrılmaktadır. Endojen antioksidanlar, enzim olarak görev yapanlar ve enzim olmayan antioksidanlar olarak iki grupta incelenmektedir. Enzim olan antioksidanlar, süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx), katalaz (CAT), glutatyon transferaz (GST), glutatyon redüktaz ve mitokondrial oksidaz sistemidir. Enzim olmayanlar ise, bilirubin, albumin, ürik asit, α -tokoferol, askorbik asit, seruloplazmin, transferrin, ferritin ve glutatyon gibi maddelerdir. Bunlar oksijen radikallerine karşı ilk savunma sistemini oluşturmaktadırlar. Eksojen antioksidan olarak da allopurinol, folik asit, C vitamini, E vitamini, asetilsistein, mannitol, adenozin, kalsiyum kanal blokerleri, non steroid antienflamatuar ilaçlar ve demir şelatörleri sayılabilir(94,103). Antioksidanlar ayrıca primer, sekonder ve tersiyer olarak da sınıflandırılmaktadır. Yeni serbest radikal formasyonunu önleyen antioksidanlar primer antioksidanlar olarak adlandırılmaktadır. Örnek olarak SOD, GPx, metal bağlayan proteinler, ferritin, seruloplazmin, demir, hemopeksin, haptoglobulin gösterilebilir. Bazıları ise metal iyonları ile reaksiyona girebilecek olan peroksitleri yok ederek serbest radikallerin oluşumunu önlemektedirler. Sekonder antioksidanlar, zincir kırıcı reaksiyon ile serbest radikalleri uzaklaştırmaktadırlar. Bilirubin, E vitamini, C vitamini, β -karoten, ürik asit ve albumin gibi maddeler bu sınıfta yer almaktadırlar. Lipid peroksidasyon zincirini kıran bir antioksidan olan α -tokoferol hücre zarında bulunmaktadır. Askorbik asit suda erimekte ve radikal toplayıcı olarak rol almakta, E vitamininin etkisini arttırmaktadır. Ürik asit ksantin oksidazı inhibe ederek serbest radikal oluşumunu azaltmaktadır. Tersiyer antioksidanlar, serbest radikaller tarafından hasar gören biyomolekülleri onarırlar. DNAYı onaran enzimleri de bu grupta yer almaktadırlar (102, 103).

ANTIOKSİDAN ETKİ TİPLERİ

Antioksidanlar dört ayrı şekilde etki ederler:

1. *Toplayıcı etki (Scavenging etki)*: Serbest oksijen radikallerini tutma ya da çok daha zayıf yeni bir moleküle çevirme işlemine toplayıcı etki denilmektedir. Bilirubin, antioksidan enzimler, trakeobronşial mukus ve küçük antioksidan moleküller bu tip bir etki göstermektedirler.

2. *Bastırıcı etki (Quencher etki)*: Serbest oksijen radikalleriyle etkileşip, onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltan ya da inaktif biçime dönüştüren etki bastırıcı etki olarak adlandırılmaktadır. Vitaminler, bu tarz bir etkiye sahiptirler. Bilirubin bu tarz antioksidan etkisi de vardır.

3. *Zincir kırıcı (Chain-breaking etki)*: Serbest oksijen radikallerine bağlanarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyici etkiye zincir kırıcı etki denir. Bilirubin, hemoglobin, seruloplazmin ve mineraller zincir kırıcı etki gösterirler.

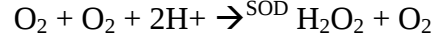
4. *Onarıcı etki (Repair etki)*: Onarıcı etki üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Oksidatif hasar görmüş DNA molekülünü tamir eden enzimler bu gruba örnek olarak verilebilir (92).

2.4.3.1.Enzimatik Antioksidanlar

Süperoksit Dismutaz:

SOD, substrat olarak serbest oksijen radikallerinin kullanan ve süperoksiti hidrojen perokside çeviren bir metalloenzimdir. Bu reaksiyon oksidatif strese karşı ilk

savunma olarak da adlandırılmaktadır. Çünkü süperoksit zincirleme radikal reaksiyonlarının güçlü bir başlatıcısıdır.



Bu sistem sayesinde hücresel kompartmanlardaki süperoksit düzeyleri kontrol altında tutulmaktadır. Lösemi, iskemi, hepatit, müsküler distrofi, respiratuar distress sendromu, böbrek yetmezliği, Fankoni anemisi, akciğer enfeksiyonları ve motor nöron hastalıkları gibi serbest radikal açığa çıkaran olaylarda ve hastalıklarda koruyucu rol oynadığı düşünülmektedir. Aynı zamanda SOD, lipid peroksidasyonunu da inhibe etmektedir. SOD aktivitesi, yüksek oksijen kullanan dokularda fazladır. SODnin ekstrasellüler aktivitesi çok düşüktür (64).

Katalaz:

Katalaz peroksisomlarda bulunan bir enzimdir. Hidrojen peroksidi su ve oksijene ayırmaktadır. Katalaz yapısında protoporfirin-IX, Fe (Hem) grubu içerir. Kan, kemik iliği, karaciğer, böbrek ve müköz membranda yüksek miktarda bulunmaktadır. Katalaz hücreyi kendi respiratuar patlamasına karşı koruyucu olarak hizmet etmektedir (97).

Glutatyon Peroksidaz:

GPx, pek çok hücrede sitozollerde bulunan bir enzimdir. Sitozol ve mitokondrilerde SOD tarafından oluşturulan hidrojen peroksit ve yağ asidi hidroperoksitlerini ortadan kaldırmaktadır. Ancak kapasitesi sınırlıdır. Düşük hidrojen peroksit konsantrasyonunda çalışmaktadır. Kofaktör olarak selenyum elementinin

kullanır. Hidrojen peroksit ve organik peroksitlerin indirgenmesiyle oksitlenen glutatyon, glutatyon redüktaz enzimi ve başlıca pentoz fosfat yolundan sağlanan NADPH yardımıyla indirgenerek reaksiyonların devamını sağlar.

Glutatyon peroksidaz fagositik hücrelerde önemli fonksiyonlara sahiptir. Diğer antioksidanlarla birlikte GPx, solunum patlaması sırasında serbest radikal peroksidasyonu sonucu, fagositik hücrelerin zarar görmesini engeller. Eritrositlerde de GPx oksidan strese karşı en etkili antioksidandır. GPx aktivitesindeki azalma, hidrojen peroksidin artmasına ve şiddetli hücre hasarına yol açar. Yapılan çalışmalarda kord kanı glutatyon peroksidaz ve total antioksidan düşüklüğü olan bebeklerde DNA hasarının yüksek olduğu gösterilmiş ve doğumda oksijen radikallerinin oluşumunun arttığı ifade edilmiştir(104).

Glutation-S-Transferazlar:

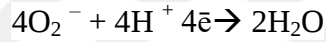
Organizmaya giren ksenobiyotiklerin biyotransformasyonunda görev almaktadırlar. Başta araşidonik asit ve linoleat hidroperoksitleri olmak üzere lipid hidroperoksidlere karşı glutatyon-S-transferazlar Selenyum bağımsız aktivite göstermektedirler. Antioksidan aktivitelerine ek olarak başka biyokimyasal fonksiyonlara da sahip olup bilirubin, hem ve bazı kortikosteroidler gibi endojen maddelere geri dönüşsüz olarak bağlanarak bunların hücre içi transportunda da görev almaktadırlar(105).

Glutasyon Redüktaz (GR):

Glutasyon peroksidaz tarafından hidrojen peroksit ve diğer lipid peroksitlerin yükseltgenmesi sırasında glutasyon, okside glutatyona dönüşmektedir. Oksidasyona uğramış bu yapıyı tekrar kullanmak için redükte glutatyona dönüştüren enzim glutasyon redüktazdır (105).

Mitokondrial Sitokrom Oksidaz:

Solunum zincirinin son enzimi olan sitokrom oksidaz, aşağıdaki reaksiyonla süperoksiti detoksifiye eden enzimdir. Süperoksit radikalini suya çevirerek etki göstermektedir (105).



2.4.3.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

Askorbik Asit:

Lipidleri oksidasyona karşı korur. Antiproteazların oksidan maddeler ile inaktive olmasını engeller. Fagositozda oksidatif parçalanma ürünlerinin zararlı etkilerini önler. E vitamini ile birlikte LDL oksidasyonunu engeller (106).

β -Karoten (Vitamin A ön maddesi):

β -karoten yağda çözünen bir antioksidan olarak serbest radikaller biyolojik hedeflerle etkileşime girmeden önce direkt olarak onları yakalayabilir ve aynı zamanda

zincir kıran bir antioksidan olarak da etki ederek peroksit radikalleri oluşumunu önler (106,107).

Vitamin E (α -Tokoferol):

α -Tokoferol yağda çözünen ve zincir-kırıcı bir antioksidandır. En önemli görevi oksijen serbest radikallerinin ataklarına karşı membran lipidlerindeki yağ asitlerini korumaktır (108).

Polifenoller:

Fenoller, aromatik halkaya bağlı OH grubu içeren etkili antioksidanlardır.

Transferin ve Laktoferrin:

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

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

Albumin: Albumin kuvvetli şekilde bakır ve zayıf olarak da demiri bağlar. Albumin yüzeyinde oluşacak olan $\text{OH}^\cdot$ radikali albumin tarafından temizlenir. Aynı zamanda myeloperoksidaz türevi bir oksidan olan HOCl 'yi hızlı bir şekilde temizler.

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

Bilirubin: Yağ asitlerini peroksidasyona karşı koruma görevine sahiptir.

2.4.4.OKSİDATİF STRES TESTLERİ

2.4.4.1. Total Antioksidan Kapasite (TAK) Ölçümü

Troloks eşdeğer antioksidan kapasite (TEAC) denilen bir yöntemle total antioksidan kapasite ölçülebilmektedir. Bu amaçla vitamin E, β -karoten, flavinoidler, ürat, bilirubin, transferrin, seruloplazmin, albümin, GPx, Se, SOD, katalaz seviyeleri değerlendirilmektedir. Yöntemin temeli radikallerin ABTS (2,2-azinobis-(3-etilbenzotiyazolin)-6sulfonik asit) ile reaksiyon vermesine dayanır (109).

2.4.4.2. Total Oksidan Durum (T=Total O=Oxidant S=Status (TOS))

TOS değeri özel kitlerle ölçülebilir. Bu metod alınan örneklerin ferröz ion-o-dianisidine ile okside olarak ferik iyon oluşturma esasına dayanır. Bu oksidasyon reaksiyonu, ortamda bulunan gliserol moleküllerinin bolca oksidan reaksiyon vermesiyle geliştirilmiştir. Ortamdaki oksidan moleküllerin oluşturduğu ferrik iyonu asidik bir ortamda xlenol turuncu renkli bir kompleks oluşturur. Renk yoğunluğu, spektrofotometrik olarak ölçülerek, numuneden bulunan oksidan miktarı ile ilişkilendirilir. Tahliller hidrojen peroksit ile kalibre edilerek, elde edilen sonuçlar litre başına mikromolar hidrojen peroksit cinsinden ifade edilir(mol H₂O₂ equivalent/L). Bu sayede alınan örneğin ne kadar oksidan maddeye maruz kaldığı, yani ne kadar oksidatif stres ile karşılaştığı belirlenebilir (110).

2.4.4.3. Oksidatif Stres İndeksi (OSI)

TOSun TAK oranı bu yöntemde OSI olarak belirlenir. Hesaplama TAK mol/L cinsine çevrilir. Hesaplama aşağıda ki şekilde formülüne edilir. $OSI = TOS \text{ (mol H}_2\text{O}_2 \text{ equivalent/L)} / TAC \text{ (mol Trolox equivalent/L)}$. Bu değer bize bir anlamda oksidatif stres maruziyetine karşılık vücudun antioksidan yanıtını verir ki bir denge içerisinde olması beklenir. Yani OSI ne kadar düşük değere sahipse vücut oksidatif stresten o kadar az etkilenmiştir (111-113)

2.4.4.4. Paraoksonaz-1 (PON1) ve Arilesteraz

Paraoksonaz1 (arildialkil fosfataz) (PON1), kalsiyum bağımlı glikoprotein yapısında bir esterazdır (114). PON-1in yapısındaki sistein aminoasidine bağlı olarak antioksidan özellik taşıdığı ve LDLyi oksidasyona karşı korumada önemli rol aldığı ve ayrıca lipid peroksidlerini hidroliz edebilme özelliği ile de HDL ve LDLde hidroperoksit birikimini azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (115,116). Ayrıca okside LDLnin PON1in sülfidril grubu ile okside lipidler arasındaki etkileşimi yoluyla PON1i inaktive ettiği bildirilmiştir (117). PON1in lipid peroksidlerin yanısıra hidrojen peroksit üzerine de etkili olup, peroksidaz (antioksidan) benzeri aktiviteye de sahip olduğu düşünülmektedir. Ayrıca lipopolisakkarid inaktivasyonu yolu ile bakteriyel endotoksinlere karşı koruma sağlamaktadır (118). Farklı popülasyonlardaki polimorfik dağılım bireyler arasında farklılığa neden olur. Polimorfizm arilesteraz aktivitesini etkilemez. Arilesteraz aktivitesi PON1 aktivitesindeki değişikliklerden bağımsız, esas protein konsantrasyonunun göstergesi olarak kabul edilebilir. Mackness ve arkadaşları serumun saflaştırılması sırasında apo A-Iin paraoksonazdan ayırımının zor olması,

ikisinin sıkı ilişkili olduğunu düşündürmüş ve HDL kolesterol tayini sırasında lipoprotein fraksiyonunda arilesteraz aktivitesine rastlamışlardır (116). Yapılan çalışmalarda belirtildiğine göre; glikolizasyon PON1 antioksidan aktivitesi için gerekli olmazken, arilesteraz aktivitesinin temel olduğu gözlenmiştir (119).

Bu iki enzim lipid peroksidasyonu üzerine olan bu etkileri ile çeşitli oksidatif çalışmalarda kullanılmıştır (117).



2.4.4.5. Dinamik Tiyol-Disülfid Dengesi

Tiyoller reaktif oksijen ürünlerinin neden olduğu doku ve hücre hasarlarına karşı koruma sağlamak için serbest radikallerle reaksiyona girebilen ve sülfidril (-SH) grubu içeren organik bir bileşiktir. Proteinlerdeki sülfür içeren aminoasitlerin (sistein, metyonin..) tiyol grupları ROT'un primer hedef noktasıdır. Proteinlerin tiyol gurubunun kaybı proteinlerde yapısal ve fonksiyonel değişikliğe yol açan başlıca moleküler mekanizmalardır

Plazma tiyol havuzunun çok büyük bir kısmı temel olarak albumin ve diğer proteinlerden oluşurken, küçük bir kısmı da sistein, sisteinil glisin, glutatyon, homosistein ve γ -glutamilsistein gibi düşük molekül ağırlıklı tiyollerden oluşmaktadır.

Proteinlerin tiyol grupları, düşük molekül ağırlıklı bileşiklerin tiyol grupları, sistein rezidüleri ve diğer tiyol grupları, ortamda bulunan oksidan moleküller tarafından oksitlenerek tersinir disülfid bağ yapılarına dönüşürler. Oluşan disülfid bağ yapıları tekrar tiyol gruplarına redüklenabilir ve böylece tiyol disülfid dengesi sürdürülür

ROT ile ortamda bulunan tiyol grupları oksitlenerek reversible disülfid bağlarına dönüşür. Bu dönüşüm radikal aracılı protein oksidasyonunun en erken belirtisidir

Tiyol ve Disülfidlerin Biyolojik Önemi;

- Proteinlerin yapılarının stabilizasyonu
- Proteinlerin fonksiyonlarının regülasyonu
- Enzim fonksiyonlarının regülasyonu

- Reseptörlerde,
- Taşıyıcılarda,
- Na-K kanalında,
- Transkripsiyonda rolleri vardır.

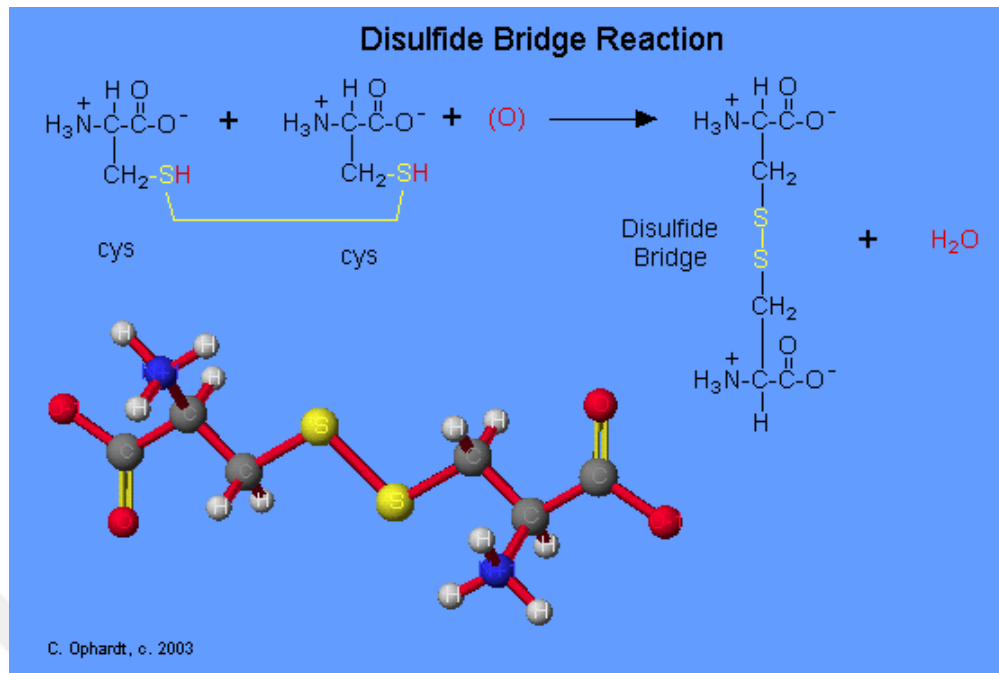
Dinamik tiyol/disülfid denge durumu antioksidan savunma, detoksifikasyon apoptozis, enzim aktivitelerinin düzenlenmesi, transkripsiyon ve hücrel sinyal iletimi mekanizmalarında kritik rollere sahiptir.

Geliştirilen yeni yöntemler hızlı, kolay, güvenilir, duyarlı, ucuz, hem manuel hem de tam otomatik olup, yüksek doğrusalığa ve tekrarlanabilirliğe sahiptir.

Geliştirilen kolay, güvenilir, duyarlı, ucuz, hızlı, yüksek doğrusalığa ve tekrarlanabilirliğe sahip, hem manuel hem de tam otomatik olarak çalışılabilen, geniş kullanım alanı ve inovasyon potansiyeline sahip bu yeni yöntemler örneklerin;

- Native Tiyol [-SH],
- Dinamik Disülfid [-S-S-],
- Toplam Tiyol [(-SH)+(-S-S-)] düzeylerinin saptanmasında ve
- Dinamik “-SH/-S-S-” Homeostazisinin değerlendirilmesinde kullanılabilir.

Tiyol-Disülfid Homeostazisi yaşamsal bir öneme sahiptir. Bu çift taraflı dengenin 1979 yılından beri ancak tek tarafı ölçülebilenirken, Erel & Neşelioğlu'nun geliştirdiği yeni yöntemle her iki değişken düzeyi de ayrı ayrı ve toplamsal olarak ölçülebilmekte ve hem bireysel hem de bütünsel olarak değerlendirilebilmektedir(22).



Şekil 2. Disülfid bağı oluşumu

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 10 Şubat 2017-10 Mayıs 2017 tarihleri arasında Dr. Sami Ulus Kadın Doğum ve Çocuk Sağlığı Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi'nde yapılmıştır. Çalışmaya 20 yaş ve üzerinde canlı tekil gebeliği mevcut olan toplam 60 hasta ; gebeliği normal vajinal doğumla sonuçlanan 30 gebe ve gebeliği elektif sezaryen doğumla sonuçlanan 30 gebe olarak gebelik takibi için polikliniğe başvurdıklarında bilgilendirilmiş onamları alınarak çalışmaya dahil edilmiştir. Çoğul gebeliği, fetal konjenital malformasyonu, sistemik kronik hastalığı (diyabet, hipertiroidi, akut üriner sistem enfeksiyonu, hepatobiliyer sistem, üst gastrointestinal sistem hastalıkları vb.) ve obstetrik komplikasyonu olan gebeler (diabet, preeklampsi, oligo/polihidroamnios) çalışma dışında bırakıldı. Gebelik yaşı son adet tarihi ve obstetrik ultrason bilgilerine dayanarak belirlendi. 37 hafta ve üzerinde gebeliği mevcut olan annelere çalışma hakkında bilgi verildikten ve kendi isteği ile çalışmaya katılmayı kabul eden annelerin yazılı onamları alındıktan sonra, sosyo-demografik bilgilerini(yaş, öğrenim durumu, evlilik süreleri, çalışma durumları) ve obstetrik öykü (gravida, parite, abortus) ile ilgili bilgilerini içeren anket formu yüz-yüze görüşme tekniği ile araştırmacı tarafından dolduruldu; doğum sonrası fetal ağırlık ,boy ve apgar değerleri eklendi. Acil sezaryene alınan gebeler çalışma dışı bırakıldı. Normal doğum yapan hastalarda ağrı kesici bir yöntem ya da opioid kullanılmadı. Venöz kan örneği muayene sonrası, ve doğum sonu 2. Saatte antekübital gölge veya el sırtından ; ayrıca plasenta ayrılmadan önce kordtan olmak üzere toplamda 3 defa olmak üzere biyokimya tüpüne (sarı kapaklı separatör jel içeren tüp) 3 cc olacak şekilde alındı ve 1600 devirde santrifüj edilip,serum örnekleri analiz edileceği güne kadar -80 °C'de bekletildi. Alınan örneklerden tiyol- disülfid homeostazisi Erel ve Neşelioğlu tarafından geliştirilen yeni ve otomatik ölçüm yöntemi ile otomatik bir klinik kimya analizörü kullanılarak (roche,gobas,501,mannheim,germany) belirlendi(Erel O. Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulfide homeostasis. Clin Biochem. 2014. DOI. 1234567890). Nativ tiyol (-SH) ve total tiyol(-SH+-S-S) direk ölçüldü, -S-S ve -S-S/-SH , -S-S/-SH+-S-S, -SH/-SH+-S-S sonuçları hesaplama ile elde edildi. Kordtan alınan kanların hemolizli olduğu saptanması üzerine çalışmaya dahil edilemedi.

Tiyol düzeyi ölçümü:

Total ve serbest tiyol ölçümü için Erel ve arkadaşlarının “Modifiye Ellman Yöntemi” kullanıldı. Total ve serbest tiyol ölçümünde kullanılacak ilk reaktifler [(total tiyol ölçümü için reaktif 1 (R1), serbest tiyol ölçümü için reaktif 1' (R1'))] farklı iken, diğer iki reaktif aynıydı. R1, çalışma gününde 378 mg sodyum borohidrat (NaBH_4) son konsantrasyonu 10 mM olacak şekilde, 1000 ml su-metanol solüsyonu (1/1 hacim oranında) içinde çözülerek taze olarak hazırlandı ve kullanıldı. R1', son konsantrasyonu 10 mM olacak şekilde 585 mg sodyum klorür (NaCl), 1000 ml su-metanol solüsyonu (1/1 hacim oranında) içinde çözülerek hazırlandı. Reaktif 6 ay $+4^\circ\text{C}$ 'de saklanabilir özellikteydi. Reaktif 2 (R2), hem total tiyol hem de serbest tiyol ölçümünde kullanıldı. 0.5 ml formaldehit (son konsantrasyonu 6.715 mM) ve 3.8 gr EDTA (son konsantrasyonu 10 mM), 1000 ml Tris tamponunda, 100 mM ve pH 8.2'de çözülerek hazırlandı. Bu reaktif $+4^\circ\text{C}$ 'de 6 ay stabildi. Reaktif 3 (R3)'de hem total hem de serbest tiyol ölçümünde kullanıldı ve çalışma gününde 3.963 gr 5,5'-ditiyobis-2-nitrobenzoik asit (DTNB), 1000 ml metanol içinde çözülerek DTNB'nin son konsantrasyonu 10 mM olacak şekilde hazırlanarak taze olarak kullanıldı.

Total ve serbest tiyol ölçüm prensibi: Total tiyol ölçümü için 10 μl R1 (serbest tiyol ölçümü için 10 μl R1' kullanılır) ile 10 μl numune karıştırıldı. Sonrasında R2 ve R3 ilave edilerek ilk absorbans (A1) okuması 415 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak. İkinci absorbans (A2) okuması ise reaksiyonun plato yaptığı 10. Dakikada aynı dalga boyunda gerçekleştirildi. A2-A1 absorbans farkı elde edilerek ölçüm tamamlandı (22). Total ve serbest tiyol düzeylerinin hesaplanmasında 5-tiyo-2-nitrobenzoik asit (TNB)'in molar ekstinksiyon katsayısı olan $14.100 \text{ mol/L}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ kullanıldı. Disülfid

düzeyi, (total disülfıt-serbest disülfıt)/2 formülünden hesaplandı. Tüm sonuçlar litrede mikromol ( mol/L) olarak raporlandı (22).

Tıbbi etik Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Keçiören Eğitim Araştırma Hastanesi etik kurulundan alındı. Çalışmada kullanılan değişkenler değerlendirilip, kaydedilmiştir. Kan analizleri için örnek alınması aşamasında Helsinki etik konular bildirgesinin şartlarına uyularak çalışmaya kabul edilen hastalardan sözlü ve yazılı tıbbi onam alınmıştır. Hastalara istedikleri zaman çalışmadan ayrılacakları ve ayrıldıkları takdirde alacakları sağlık hizmetinde bir aksama olmayacağı anlatıldı.

Araştırmanın Tipi

Araştırma prospektif kesitsel bir çalışmadır.

Araştırmanın Değişkenleri

- Gravida
- Parite
- Maternal yaşı
- Gebelik haftası
- Abortus
- Doğum şekli (sezaryen ise endikasyonu)
- Öğrenim durumu
- Çalışma durumu
- Gelir durumu
- Sigara kullanım öyküsü
- Alkol kullanım öyküsü
- Düzenli kontrole gelme
- Fetal doğum ağırlığı

- Apgar skoru
- Native tiyol düzeyi
- Total tiyol düzeyi
- Disülfid düzeyi
- Disülfid / tiyol oranı
- Disülfid / total tiyol oranı
- Tiyol / total tiyol oranı

3.1. Veri Analizi ve İstatistiksel Yöntemler

Araştırma verisi “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)” aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma,ortanca (minimum-maksimum), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi Fisher’in Kesin Testi ve Yates Düzeltmeli Ki-kare Testi, sürekli değişkenlerin değerlendirilmesinde Mann-Whitney U Testi uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk Testi) kullanılarak incelendi. Normal doğum ve sezaryen grubunda tiyol, total tiyol, disülfid, disülfid/tiyol, disülfid/total tiyol ve tiyol/total tiyol değişkenlerinin karşılaştırmasında Mann-Whitney U Testi, normal doğum ve sezaryen doğum gruplarında doğum öncesi ve doğum sonrası oksidatif stress parametrelerinin karşılaştırılmasında wilcoxon işaretli sıralar testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Araştırma kapsamında toplam 60 gebe incelendi. Gebelerin demografik özellikleri tablo 2. de görülmektedir.

Tablo 2. Çalışmaya katılan tüm gebelerin demografik özellikleri

	n(%)	ortalama $\pm$ SD	Ortanca(min-max)
Doğum şekli			
Cs	30(50,0)		
Nd	30(50,0)		
Cs nedeni			
Uterin cerrahi	25(41,7)		
Makat	2(3,3)		
Cpd	3(5)		
Yaş		27,2 $\pm$ 4,9	27(20-41)
Gravida		2,3 $\pm$ 1,2	2(1-6)
Parite		1,1 $\pm$ 1,0	1(0-3)
Abortus		0,1 $\pm$ 0,3	0(0-2)
İstemli düşük		0,1 $\pm$ 0,3	0(0-2)
Ölü doğum		0,01 $\pm$ 0,1	0(0-1)
Yaşayan		1,2 $\pm$ 1	1(0-3)
Heg			
Hayır	47(78,3)		
Medikal tdv	10(16,7)		
Hospit.	3(5)		
Ab.imminens			
Hayır	56(93,3)		
Medikal tdv	2(3,3)		
Hospit.	2(3,3)		
Gelir düzeyi		2308,3 $\pm$ 1695,6	2000(500-10000)
Öğrenim düzeyi			

İlkokul ve altı	27(45)		
Ortaokul	22(36,7)		
yüksekokul	11(18,3)		
Eş öğrenim düzeyi			
İlkokul ve altı	22(36,7)		
Ortaokul	23(38,3)		
yüksekokul	15(25)		
İsteyerek gebe kalma			
Evet	45(75)		
Hayır	15(25)		
Sosyal güvence			
Var	54(90)		
Yok	6(10)		
Düzenli kontrole gelme			
Evet	52(86,7)		
Hayır	8(13,3)		
Çalışma durumu			
Çalışıyor	53(88,3)		
Çalışmıyor	7(11,7)		
Eş çalışma durumu			
Çalışıyor	57(95)		
Çalışmıyor			

	3(5)		
Sigara içme			
Evet	10(16,7)		
Hayır	50(83,3)		
Alkol kullanımı			
Evet	0(0)		
Hayır	60(100)		
Yd cinsiyeti			
Kız	29(48,3)		
Erkek	31(51,7)		
Boy		3373,2±400,7	3365(2600-4330)
Apgar 5. dk		8,9±0,3	9(7-9)
Apgar 10.dk		9,9±0,4	10(8-10)
İlk tetkik GH		37,3±0,2	37,2(37-37,6)
Doğum GH		39,3±0,9	39(38-41)
Eylem süresi		5,9±4,3	5(1-20)

n:sayı, %:Kolon yüzdesi, SD:standart sapma, CS:sezaryen, CPD:sefalopelvik uygunsuzluk, ND:normal doğum, Heg:hiperemezis gravidarum, tdv:tedavi, hospit:hospitalizasyon, ab: abortus, YD:yenidoğan, GH:gebelik haftası

Tablo 3. Normal doğum ve sezaryen grubuna göre gebelerin demografik özellikleri

	DoğumŞekli		P değeri
	Normal Doğum	Sezaryen Doğum	
	n(%)	n(%)	
Öğrenim Durumu			
İlköğretim ve altı	7(23,3)	20(66,7)	0,003
Lise	16(53,3)	6(20,0)	
Yüksekokul	7(23,3)	4(13,3)	
Çalışma Durumu			
Çalışıyor	25(83,3)	28(93,3)	0,42*
Çalışmıyor	5(16,7)	2(6,7)	
Sosyal Güvence			
Var	28(93,3)	26(86,7)	
Yok	2(6,7)	4(13,3)	

			0,67*
Eş Öğrenim Durumu			
İlköğretim ve altı	7(23,3)	15(50,0)	0,10
Lise	14(46,7)	9(30,0)	
Yüksekokul	9(30,0)	6(20,0)	
Eş Çalışma Durumu			
Çalışıyor	29(96,7)	28(93,3)	1,00*
Çalışmıyor	1(3,3)	2(6,7)	
Gebelik			
İsteyerek	25(83,3)	20(66,7)	0,23**
İstemeden	5(16,7)	10(33,3)	
Kontrol			
Evet	30(100)	30(100)	
Hayır	-	-	
Düzenli			
Evet	27(90)	25(83,3)	0,70*
Hayır	3(10,0)	5 (16,7)	
HEG			
Hayır	23(76,7)	24(80,0)	0,83
Medikal tedavi	5(16,7)	5(16,7)	
Hospitalizasyon	2(6,7)	1(3,3)	
İmminens			
Hayır	28(93,3)	28(93,3)	0,13
Medikal tedavi	-	2(6,7)	
Hospitalizasyon	2(6,7)	-	
Sigara İçme Durumu			
Evet	4(13,3)	6(20,0)	0,72**
Hayır	26(86,7)	24(80,0)	
Alkol Kullanma Durumu			
Evet	-	-	
Hayır	30(100)	30(100)	
Bebek Cinsiyeti			
Kız	18(60,0)	11(36,7)	0,12**
Erkek	12(40,0)	19(63,3)	

Pearson Ki-kare Testi *:Fisherin Kesin Testi **:Yates düzeltilmeli ki-kare testi (%): Kolon yüzdesi

Tablo 4. Normal doğum ve sezaryen grubuna göre gebelerin demografik özellikleri

	Doğum Şekli		P değeri
	Normal Doğum	Sezaryen Doğum	
	n:30	n:30	
	Ortalama±SD	Ortalama±SD	
	Ortanca (min – maks)	Ortanca (min – maks)	
Yaş	25,9 ± 4,7 26 (20 - 39)	28,3 ± 4,8 27,5 (20 - 41)	0,03
Eylem süresi	4,8 ± 4,9 2 (1 - 20)	6,9 ± 3,3 6 (1 - 15)	0,005
Gelir düzeyi	2780 ± 2059 2000 (500 - 10000)	1836 ± 1071 1500 (500 - 6000)	0,04
E. kişi	3,5 ± 2,1 2,5 (1 - 10)	4,0 ± 1,6 4 (2 - 10)	0,03
Gebelik sayısı	2,0 ± 1,4 2 (0 - 6)	2,6 ± 0,8 2,5 (1 - 4)	0,01
Ölü doğum	-	0,03 ± 0,2 0 (0 - 1)	0,31
İstemli düşük	0,1 ± 0,4 0 (0 - 2)	0,06 ± 0,2 0 (0 - 1)	0,97
Canlı doğum	0,8 ± 1,1 0 (0 - 3)	1,4 ± 0,8 1 (0 - 3)	0,008
Abortus	0,2 ± 0,4 0 (0 - 1)	0,06 ± 0,2 0 (0 - 1)	0,13
Yaşayan çocuk sayısı	0,8 ± 1,1 0 (0 - 3)	1,4 ± 0,8 1 (0 - 3)	0,006
Kilo	3335 ± 386 3260 (2600 - 4190)	3411 ± 417 3400 (2740 - 4330)	0,52

Boy	50 ± 1,9 50 (45 - 54)	49 ± 1,5 49 ()	0,02
APGAR 5. dakika	9 ± 0 9 (9 - 9)	8,8 ± 0,4 9 (7 - 9)	0,04
APGAR 10. dakika	10 ± 0 10 (10 - 10)	9,8 ± 0,4 10 (8 - 10)	0,02
Doğum haftası	39,7 ± 0,9 39,8 (38 - 41)	38,9 ± 0,4 39 (38 - 40)	<0,001
İlk tetkik haftası	37,2 ± 0,2 37,2 (37 - 37,6)	37,2 ± 0,2 37,2 (37 - 37,6)	0,81

*Mann Whitney U testi uygulanmıştır

Normal doğum ve sezaryen grubuna göre gebelerin demografik özellikleri tablo 3'te ve tablo 4'de görülmektedir. Buna göre her iki grupta abortus sayısı, ölü doğum sayısı, istemli düşük sayısı, gebelik komplikasyonları (HEG, Abortus imminens) eşinin öğrenim düzeyi, düzenli kontrollere gelme durumu, sigara içme yılı ve sayısı, alkol kullanımı, yenidoğanın cinsiyeti, kilo, ilk tetkik sırasındaki gebelik haftaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Ancak yaş, eylem süresi, e. kişi, gebelik sayısı, canlı doğum sayısı, yaşayan çocuk sayısı sezaryen doğum grubunda normal doğum grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Öğrenim düzeyi, gelir düzeyi, yenidoğan boyu, APGAR 5. dakika ve 10. dakika skorları, doğum haftası sezaryen doğum grubunda normal doğum grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 5. Çalışma gruplarına göre oksidatif stress parametrelerinin dağılımı

	Normal Doğum		Sezaryen Doğum		P* değeri
	n	Ortalama±SD Ortanca (min – maks)	n	Ortalama±SD Ortanca (min – maks)	
A_ THIOL-(SH)	30	254,96 ± 4,63 264,85 (194 - 310)	30	214,92 ± 46,51 216,05 (98 - 293)	0,001
A_ TOTAL_THIOL (TT)	30	300,42 ± 38,40 307,95 (234 - 374)	30	255,37 ± 47,00 260,55(127 - 370)	<0,001
A_ DISULPHIDE (SS)	30	22,73 ± 7,5 20,85 (9,20 - 50,40)	30	20,23 ± 9,47 19,40 (0,80 - 38,50)	0,26
A_ INDEX-1 (SS/SH)	30	9,05 ± 3,02 8,47 (3,50 - 18,43)	30	10,20 ± 6,042 9,54 (0,35 -32,49)	0,31
A_ INDEX-2 (SS/TT)	30	7,56 ± 2,09 7,24 (3,27 - 13,46)	30	8,09 ± 3,90 8,01 (0,35 - 19,69)	0,31
A_ INDEX-3 (SH/TT)	30	84,90 ± 4,19 85,50 (73,07 - 93,46)	30	83,80 ± 7,81 83,98 (60,62 - 99,30)	0,29
B_ THIOL-(SH)	28	250,73 ± 48,47	29	207,18 ± 38,93	0,001

		258,55 (153,30 - 357,00)		207,80 (128,10 - 274,70)	
B_ TOTAL_THIOL (TT)	28	291,30 ± 50,48 297,20 (170,70 - 401,70)	29	235,73 ± 35,36 242,60 (158,10 - 299,60)	<0,001
B_ DISULPHIDE (SS)	28	20,28 ± 8,51 20,70 (0,60 - 41,90)	29	14,27 ± 8,69 14,50 (0,60 - 39,80)	0,003
B_ INDEX-1 (SS/SH)	28	8,38 ± 3,82 8,22 (0,22 - 19,48)	29	7,52 ± 5,76 6,96 (0,26 - 25,91)	0,24
B_ INDEX-2 (SS/TT)	28	7,01 ± 2,79 7,06 (0,22 - 14,02)	29	6,16 ± 3,90 6,11 (0,26 - 17,07)	0,24
B_ INDEX-3 (SH/TT)	28	85,98 ± 5,58 85,87 (71,96 – 99,56)	29	87,66 ± 7,80 87,79 (65,86 – 99,49)	0,24

*Mann Whitney U testi uygulanmıştır. A: doğum öncesi, B:doğum sonrası SD:standart sapma

Çalışma grupları arasında oksidatif stres parametlerinin dağılımı Tablo 5’te sunulmuştur. Buna göre normal doğum ve sezaryen doğum grubunda doğum öncesi thiol ve total thiol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (sırasıyla p=0,001 ve p<0,001). Buna göre normal doğum grubunda thiol ve total thiol düzeyleri sezaryen grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti. Ancak iki grup arasında disülfid düzeyi ve her üç indeks açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05). Her iki grupta doğum sonrası thiol, total thiol ve disülfid düzeyleri açısından

istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (sırasıyla $p=0,001$, $p<0,001$ ve $p=0,003$). Buna göre normal doğum grubunda tiol, total tiol ve disülfid düzeyleri sezaryen grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti. Diğer taraftan çalışma grupları arasında her üç indeks açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

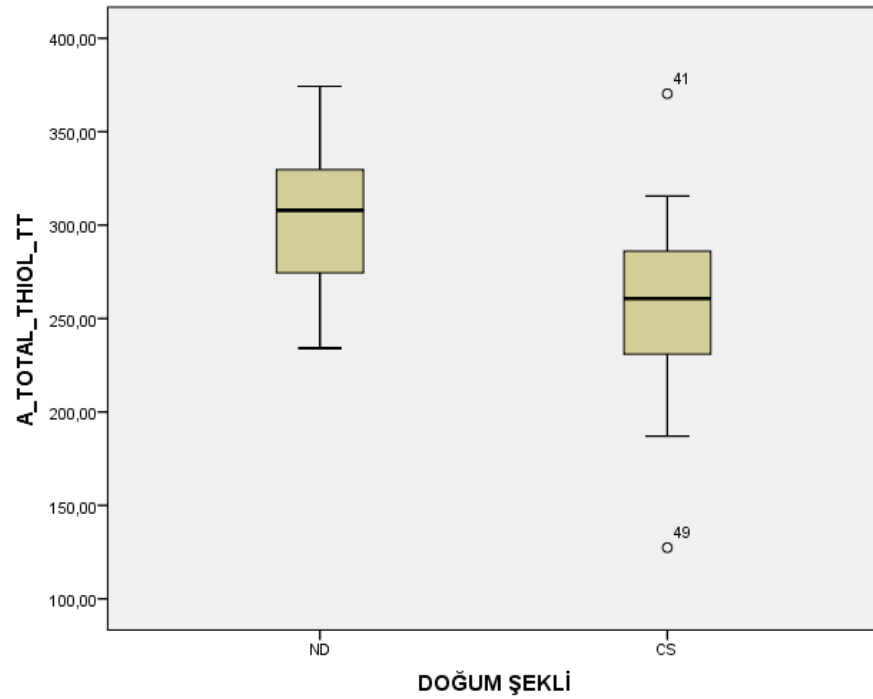
Tablo 6. Çalışma gruplarına göre doğum öncesi ve sonrasına göre oksidatif stress parametrelerinin dağılımı

	Normal Doğum			Sezaryen Doğum		
	n	Ortalama $\pm$ SD Ortanca (min – maks)	P değeri	n	Ortalama $\pm$ SD Ortanca (min – maks)	P değeri
THIOL-(SH)						
A	30	254,96 $\pm$ 4,63 264,85 (194 - 310)	0,43	30	214,92 $\pm$ 46,51 216,05 (98 - 293)	0,33
B	28	250,73 $\pm$ 48,47 258,55 (153,30 - 357,00)		29	207,18 $\pm$ 38,93 207,80 (128,10 - 274,70)	
TOTAL_THIOL (TT)						
A	30	300,42 $\pm$ 38,40 307,95 (234 - 374)	0,16	30	255,37 $\pm$ 47,00 260,55(127 - 370)	0,01
B	28	291,30 $\pm$ 50,48 297,20 (170,70 - 401,70)		29	235,73 $\pm$ 35,36 242,60 (158,10 - 299,60)	
DISULPHIDE (SS)						
A	30	22,73 $\pm$ 7,5 20,85 (9,20 - 50,40)	0,08	30	20,23 $\pm$ 9,47 19,40 (0,80 - 38,50)	0,01

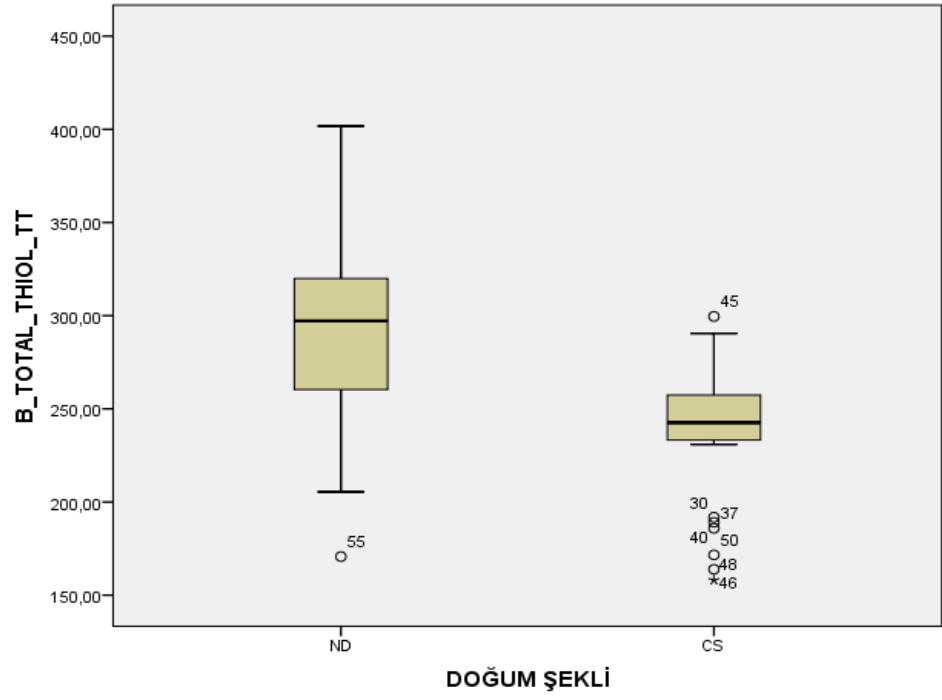
B	28	20,28 ± 8,51 20,70 (0,60 - 41,90)		29	14,27 ± 8,69 14,50 (0,60 - 39,80)	
INDEX-1 (SS/SH)						
A	30	9,05 ± 3,02 8,47 (3,50 - 18,43)	0,15	30	10,20 ± 6,042 9,54 (0,35 - 32,49)	0,03
B	28	8,38 ± 3,82 8,22 (0,22 - 19,48)		29	7,52 ± 5,76 6,96 (0,26 - 25,91)	
INDEX-2 (SS/TT)						
A	30	7,56 ± 2,09 7,24 (3,27 - 13,46)	0,15	30	8,09 ± 3,90 8,01 (0,35 - 19,69)	0,03
B	28	7,01 ± 2,79 7,06 (0,22 - 14,02)		29	6,16 ± 3,90 6,11 (0,26 - 17,07)	
INDEX-3 (SH/TT)						
A	30	84,90 ± 4,19 85,50 (73,07 - 93,46)	0,17	30	83,80 ± 7,81 83,98 (60,62 - 99,30)	0,03
B	28	85,98 ± 5,58 85,87 (71,96 – 99,56)		29	87,66 ± 7,80 87,79 (65,86 – 99,49)	

*Wilcoxon işaretli sıralar testi, A:doğum öncesi, B:doğum sonrası SD:standart sapma

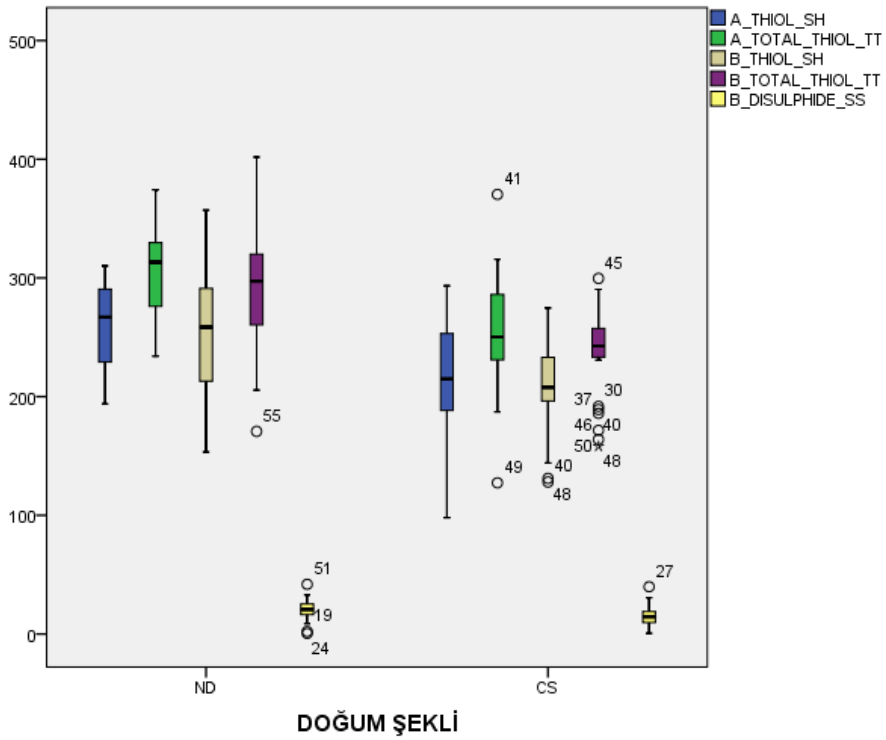
Çalışma gruplarına göre doğum öncesi ve doğum sonrası oksidatif stres parametrelerinin dağılımı tablo 6’da gösterilmiştir. Buna göre thiol, total thiol, disülfid ve indeksler açısından doğum öncesi ve doğum sonrası süreçte istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Sezaryen doğum grubunda total thiol, disülfid değerleri ve indeks 2 ve 3 sezaryen sonrası dönemde istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulunurken indeks 1 değeri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Thiol düzeyi açısından sezaryen öncesi ve sonrası arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).



Şekil 3. Doğum şekline göre total tiyol düzeyi(doğum öncesi)

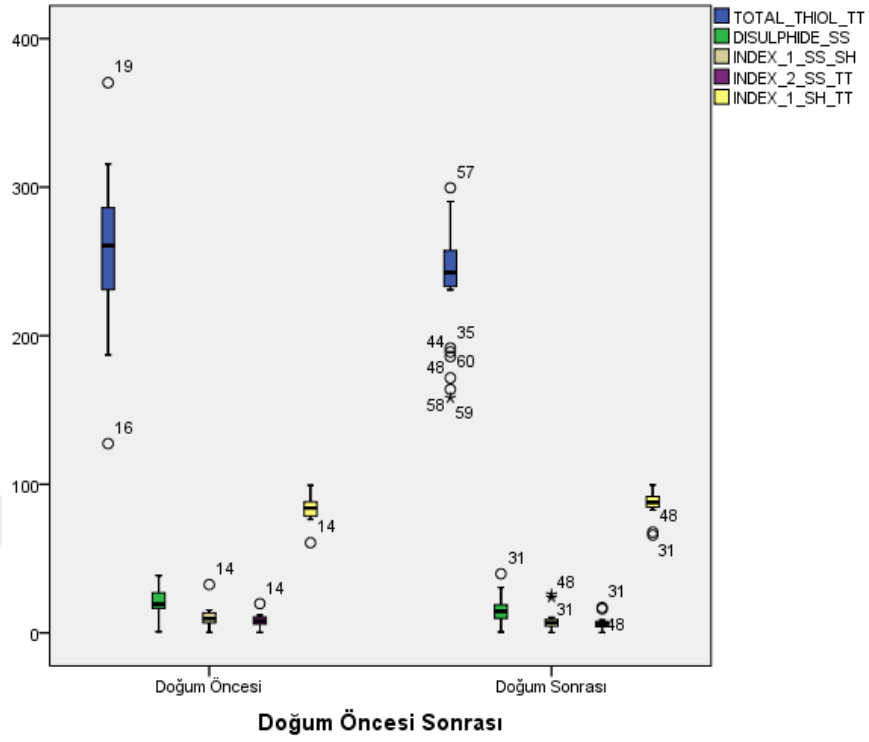


Şekil 4. Doğum şekline göre total tiyol düzeyi (doğum sonu)

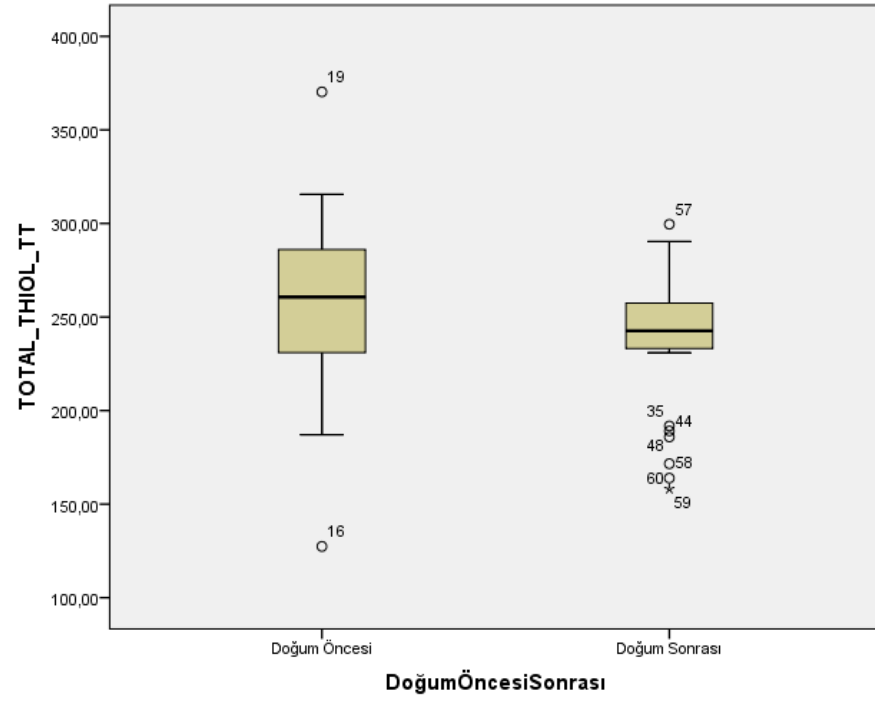


Şekil 5. Doğum şekline göre tiyol, total tiyol ve disülfid düzeyleri (doğum öncesi

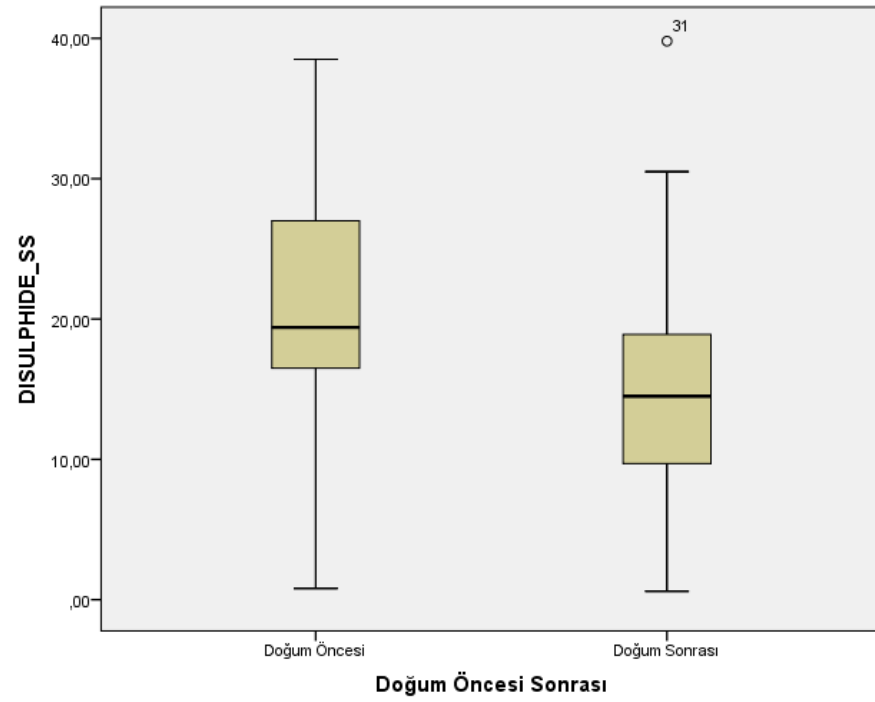
ve sonrası)



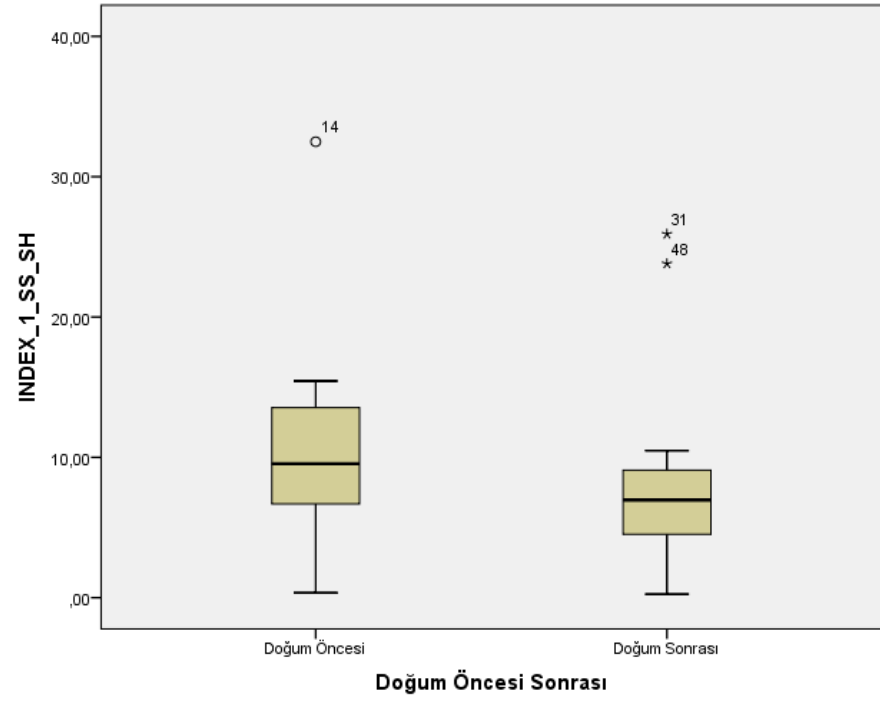
Şekil 6. Doğum şekline göre total tiyol ve disülfid ve index düzeyleri (doğum öncesi ve sonrası)



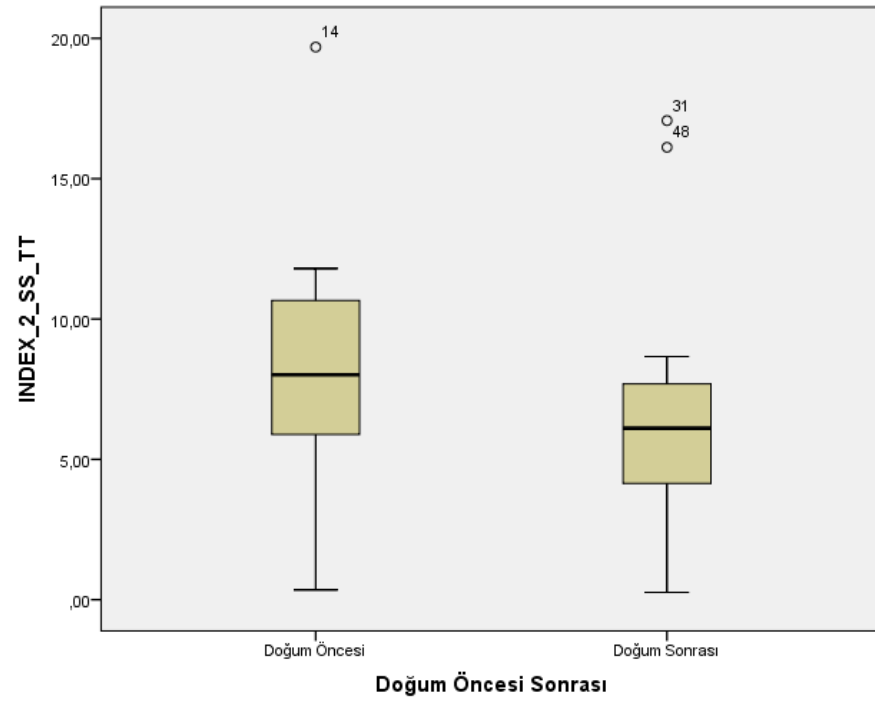
Şekil 7. Doğum öncesi ve sonrası total tiyol düzeyleri



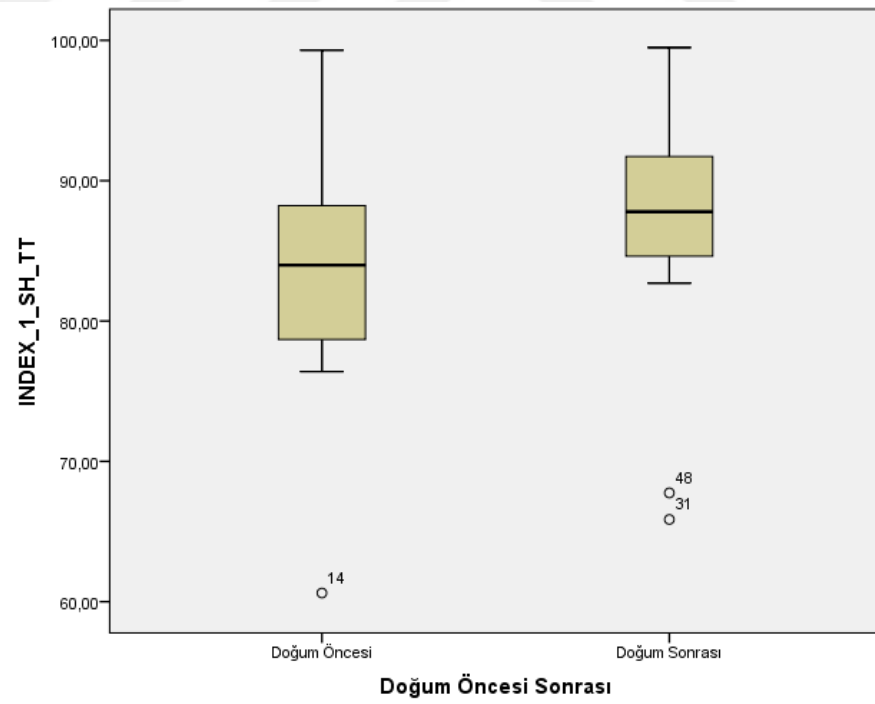
Şekil 8. Doğum öncesi ve sonrası disülfid düzeyleri



Şekil 9. Doğum öncesi ve sonrası indeks 1



Şekil 10. Doğum öncesi ve sonrası indeks 2



Şekil 11. Doğum öncesi ve sonrası indeks3

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Yapmış olduğumuz çalışmada sezaryen ve normal doğumun fetüs ve anne üzerinde oluşturduğu oksidatif stresi yeni bir yöntem olan tiyol disülfid dengesi ile araştırdık; ancak kord kanlarında hemoliz gerçekleşmiş olması nedeniyle yalnızca maternal sonuçları inceleyebildik. Her iki grupta abortus sayısı, ölü doğum sayısı, istemli düşük sayısı, erken gebelik komplikasyonları (HEG, Abortus imminens), eşinin öğrenim düzeyi, düzenli kontrollere gelme durumu, sigara içme yılı ve sayısı, alkol kullanımı, yenidoğanın cinsiyeti, kilo, ilk tetkik sırasındaki gebelik haftaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık. Ancak yaş, eylem süresi, e. kişi, gebelik sayısı, canlı doğum sayısı, yaşayan çocuk sayısını sezaryen doğum grubunda normal doğum grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulduk. Öğrenim düzeyi, gelir düzeyi, doğum haftası sezaryen doğum grubunda normal doğum grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü. Gruplar arasında yaş farkının bulunması bizim çalışmamızın limitasyonlarından biri oldu; ancak kliniğimizde yapılan adölesan çağ ve 20 yaş üzeri gebelerde oksidatif stresin karşılaştırıldığı bir çalışmada iki grup arasında fark bulunmadığı gösterildi(120). Doğum haftasının düşük olmasının sebebi elektif sezaryen için 39 haftanın belirlenmesi ve normal doğumların bu haftanın üzerinde gerçekleşmiş olmasından kaynaklandığını düşünürken; gebelik sayısı ve yaşayan çocuk sayısındaki yüksekliğin ise elektif sezaryen için endikasyonumuzun çoğunlukla geçirilmiş sezaryen olmasından kaynaklı olduğunu düşünüyoruz.

Ovumun fertilizasyonu ile başlayıp fetüsün doğumu ile tamamlanan bir süreç olan gebelikte anne organizmasında anatomik, fizyolojik, biyokimyasal ve psikolojik pek çok değişiklik oluşmaktadır. Fizyolojik değişikliklerin nedeni; annenin gebelik ve

doğum sırasında bazı risklerden korunması, fetusun büyüme ve gelişmesinin sağlanmasıdır. Meydana gelen değişiklikler doğumdan 6-8 hafta sonra normale döner (121). Doğumdan önceki dönemde serbest radikal üretimi ile antioksidan kapasite arasında denge vardır (122). Gebelik, mitokondrilerce zengin olan plasentanın oksijen ihtiyacını arttırmasından dolayı oksidatif strese yatkınlığı arttırır (7). Doğumda dokunun yeniden oksijenlenmesinin sonucu reaktif oksijen türlerinin neden olduğu kontrol edilemeyen lipid peroksidan artışı, maternal oksidatif strese neden olur (123). Ayrıca doğumda salgılanan prostaglandin ve tromboksanlar da lipid peroksidasyonunu arttırmaktadır (124). Buna karşı antioksidan enzimler de artarak serbest radikaller ile antioksidanlar arasındaki dengeyi korumaya çalışır ve lipid peroksidasyonu baskılanır (123).

Tiyoller alkollerin kükürt analoglarıdır (19). Disülfidler bitişik çift kükürt atomu içeren yapılardır. Dinamik tiyol/disülfid hemostazı antioksidan reaksiyonlarda, detoksifikasyonda, apoptozisde, enzim aktivitesinin regülasyonunda, transkripsiyonda ve hücrel sinyal iletim mekanizmalarında kritik öneme sahiptir (20,21). Anormal tiyol/ disülfid denge düzeyleri; diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, kronik böbrek yetmezliği ve karaciğer hastalıkları gibi çeşitli hastalıkların patogeneğinde yer almaktadır.

Oksidatif stres durumunda proteinlerin, düşük molekül ağırlıklı bileşiklerin tiyol grupları, ortamda bulunan oksijenize ajanlarla reaksiyona girerek reversible disülfid bağları oluştururlar (18). Vücuttaki dinamik tiyo-disülfid hemostazı bu reversible disülfid bağları ve oksidasyon redüksiyon reaksiyonlarıyla sağlanmaktadır. Tiyol-Disülfid Homeostazisi yaşamsal bir öneme sahiptir. Proteinlerin tiyol grubunun kaybı

proteinlerde yapısal ve fonksiyonel değişikliğe yol açan başlıca moleküler mekanizmalardır.

Doğum eylemi, fiziksel ve emosyonel olarak ciddi bir maternal stres oluşturmakta, oluşan stres fetüsü de etkilemektedir. Ayrıca normal spontan vajinal doğumda, fetüs fiziki olarak strese de maruz kalmaktadır ve bu faktörler, fetüsün erken postnatal süreçle uyumuna yardımcı mekanizmaları etkilemektedir. Elektif sezaryen doğumlarda, fetüs doğum eylemi sürecindeki stres faktörlerinden çok etkilenmemekle birlikte, annenin cerrahiye ve genel anesteziye karşı oluşturduğu stresten etkilenmektedir (124,125). Oksidatif stresin anne –fetüs ve yenidoğan üzerinde oluşturduğu etkiler bilinse de doğum şeklinin anne ve çocukta oksidatif stres üzerine etkisi henüz net olarak bilinmemektedir.

Normal vajinal doğum, uterin kontraksiyonlar, ve tekrarlayan vajinal muayeneler nedeniyle kadınlar için stresli bir durumdur. Doğum sırasında oluşan ağrı, nöroendokrin sistemde stres cevabının oluşmasına neden olur ve hiperventilasyon sonucu oksijen tüketimi artar, kalp atımı hızlanır ve maternal-fetal morbidite ve mortalite riski artar (126).

Doğumda stresin vücutta oluşturduğu yanıtlar birçok çalışmada incelenmiştir. Kökçü(124) ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada doğumsal stresin bir ölçütü olarak vajinal ve sezaryen ile doğum yapan annelerde kortizol ve prolaktin düzeyleri incelenmiştir. Bu çalışmada doğumsal stres için kortizolün prolaktinden daha duyarlı olduğu belirtilmiş ve kortizol düzeyi yüksek saptanan vajinal doğumların sezaryen ile olan doğumlara göre daha fazla maternal ve fetal stres oluşturduğu rapor edilmiştir.

Buonocare ve ark. (127), çalışmalarında Apgar skoru ile kordon kanı MDA düzeyi arasında ters yönde anlamlı korelasyon saptamışlardır. Ancak Yiğit ve ark. (12), yaptıkları çalışmada 1. saat plazmada MDA düzeyi ile Apgar skoru arasında korelasyon saptamamışlardır. Bilgili ve ark. (128), yaptıkları çalışmada 1.dk. ve 5.dk. Apgar skoru yediden küçük olanlarda kordon kanı MDA düzeyini daha yüksek saptamışlardır. Çalışmada MDA'nın kordon kanında bakılmasının oksidatif stresi değerlendirmede, 1.saatte plazmada bakılmasından daha anlamlı olduğu belirtilmiştir (128). Yenidoğanlarda oksidatif stresi belirlemek için kord kanında MDA bakılan bir çalışmada normal doğum, acil sezaryen ve elektif sezaryen olmak üzere üç grup değerlendirmişler; üç çalışma grubunda da 1.dk. ve 5.dk. Apgar skoru ile kordon kanı MDA düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede korelasyon saptamadıklarını belirtmişlerdir(129). Bizim çalışmamızda ise APGAR 5. dakika ve 10. dakika skorları sezaryen doğum grubunda normal doğum grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü, ancak yapılan çalışmalar bizim bu bulgularımızı desteklememekle birlikte fetal kan örnekleri değerlendirilemediği için APGAR değerleri ile oksidatif stres arasındaki bağlantı hakkında bizim çalışmamız için kesin sonuca varamadık.

Anne ve bebeğin doğumda stres maruziyetinin ölçülmesinde bir başka yol da oksidatif stres belirleyicileridir. Malondialdehit (MDA) bir lipid peroksidasyon ürünü olup oksidatif stres durumunda doku MDA seviyeleri artış gösterir (130). Malonaldehit bazı çalışmalarda anne ve bebeğin oksidatif strese maruziyetini ölçmek için kullanılmıştır. Macotta (131) ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, normal spontan vajinal yolla doğan bebeklerin kord kanındaki malonaldehit düzeylerinin, sezaryen ile doğan bebeklerin malonaldehit düzeylerinden daha yüksek olduğu rapor edilmiştir.

Yiğit (12) ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada benzer sonuçlar bildirmişler ve bu durumun normal vajinal doğumun stresi arttırmasından kaynaklanabileceğini öne sürmüşlerdir. Kart (15) ve arkadaşlarının farklı doğum tiplerinde oksidatif stresi araştırmak amacıyla yaptığı çalışmada ise glutatyon ve malonaldehit düzeyleri karşılaştırılmıştır. Çalışmada glutatyon düzeyleri arasında istatistiksel fark olmamasına rağmen malonaldehit düzeyleri normal doğum yapan grupta yüksek olarak bulunmuş. Sonuç olarak lipid peroksidasyonunun ve oksidan stresin en az olduğu doğum şeklinin epidural anestezi ile sezaryen yöntemi olduğunu göstermişlerdir. Diğer bir çalışmada normal doğum ve acil endikasyonlu sezaryen gruplarının kordon kanı MDA düzeyi ortalamaları, elektif sezaryen grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuş(129). Ayrıca doğum kilosu ile doğum şekli arasında, doğum şekli ile anne yaşı arasında da bizim çalışmamızdan farklı olarak ilişki bulunmamış.

Hücrelerdeki oksidatif durumun bir diğer göstergesi tiyol-disülfid dengesidir. Glutatyon temelli antioksidatif hücre içi mekanizmalar, barındırdıkları tiyol(-SH) gruplarının oksitlenerek disülfid bağları oluşturmasıyla protein yapılarını oksijen radikallerine karşı korurlar. Tiyol disülfid dengesi ile gebelik komplikasyonlarından birçoğu incelenmiş. Preeklampsi ve normal gebeleri karşılaştıran çalışmalarında Llorca et al. Serum tiyol düzeylerini preeklampsik gebe grubunda kontrol grubuna göre düşük bulmuş (132). Abortus imminens ile ilişkisi incelendiğinde ise antioksidan role sahip tiyol düzeyinde azalma saptanmış olup, antioksidan düzeyindeki azalmanın abortus imminens etyopatogenezinde rol oynayabileceği düşünülmüş(133). benzer bir çalışmada idiopatik intrauterin gelişme geriliği ve normal gebeler karşılaştırılmış ve idiopatik iugg olan gebelerde 3. trimesterde bozulmuş tiyol disülfid dengesine rastlanmıştır(134).Biz

de çalışmamızda farklı doğum yöntemleri üzerinde oksidatif stresi değerlendirebilmek için, native tiyol, total tiyol, disülfid, native tiyol/ total tiyol, disülfid/ total tiyol, disülfid/ tiyol düzeylerini araştırdık. Buna göre tiyol, total tiyol, disülfid ve indeksler açısından doğum öncesi ve doğum sonrası süreçte istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptadık. Sezaryen doğum grubunda total tiyol, disülfid değerleri ve indeks 2 ve 3'ü sezaryen sonrası dönemde istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulurken indeks 1 değerini istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulduk. Tiyol düzeyi açısından sezaryen öncesi ve sonrası arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. Benzer bir şekilde doğum öncesi ve sonrası değerlendirilen spontan vajinal doğum yapan hastalarda maternal serum beyin kaynaklı nörotrofik faktör ve malondialdehit düzeylerindeki değişimlerinin araştırıldığı bir çalışmada; doğumun latent fazında, göbek kordonu klemplenmeden önce ve doğumdan 24 saat sonra alınan maternal kan örnekleri karşılaştırılmış. Doğumdan 24 saat sonraki alınan kan örneklerinde; doğumun latent fazı ve doğumun hemen ardından alınan kan örneklerine göre daha yüksek BDNF ve daha düşük MDA değerleri olduğunu görülmüş. Bu sonucun elde edilmesinde en önemli etken, bu dönemde annenin rahatlaması, doğum ağrısı korkusunun ve doğum ağrılarının sona ermesi olduğu düşünülmüş. Başka bir faktörün ise; doğum sonrası annenin emzirmeye başlaması ile artan prolaktin düzeylerinin annedeki stresi azaltıcı ve beyin dokusundan salgılanan BDNF düzeylerinin artırıcı etkisi olabileceği öngörülmüş.(135).

TAK vücudun oksidatif stresle baş etmede ne düzeyde olduğunu gösteren bir parametredir. Dolayısıyla membran ve diğer hücre komponentlerinin oksidan zarardan ne derece etkilendiğini belirler. Bu nedenle TAK ve TOS düzeylerinin serumda

ölçülmesiyle vücutta salınan antioksidanların oksidatif strese karşı oluşturabildiği kümülatif etki ortaya konabilir. Çakmak (136) ve arkadaşları bu enzimlerin eksersizle ilişkisini incelemiş ve oksidatif stres kaynağı olan egzersizin bu enzimleri yükselttiğini göstermişlerdir. Mutlu (137) ve arkadaşlarının genel anestezi ile sezaryen ve normal spontan vajinal doğum yapan anne ve bebeklerinde yaptıkları çalışmada venöz kanda TOS, TAK ve OSI değerlerini incelemişler ve genel anestezi ile sezaryen doğumlarda annenin ve yenidoğanın daha yüksek oksidatif stres parametrelerine sahip olduğunu saptamışlardır. Buradan yola çıkarak bu grubun daha yüksek oksidatif strese maruz kaldığını ve strese cevap olan antioksidan mekanizmaların ise yetersiz olduğunu öne sürmüşlerdir. Bir diğer çalışmada TOS, TAK ve OSI değerleri spinal anestezi ve genel anestezi ile sezaryen uygulanan gebelerin ve normal spontan vajinal yolla doğum yapan gebelerin işlem öncesi ve sonrası venöz kan ve bebeklerin kord kanından alınan kan örneklerinde araştırılmış; annelerin TAK değerleri işlem öncesi ve sonrası ve gruplar arasında istatistiksel farklılık göstermezken, bebekler arasında da aynı durum söz konusuydu. Ancak TOS ve OSI parametreleri, işlem öncesi ve sonrası kıyaslandığında genel anestezi ile sezaryen uygulanan gebelerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuş. Her iki değer genel anestezi ile sezaryen uygulanan gebelerde işlem sonrası anlamlı şekilde düşük olarak saptanmış. Bebeklerin kord kan örneklerinde ise TOS ve OSI değerleri en düşük olarak spinal anestezi ile sezaryen uygulanan gebelerin bebeklerinde ,sonra sırasıyla normal vajinal doğum ve genel anestezi ile sezaryen uygulanan grupta saptanmış. Gebelerin TAK değeri değişmezken genel anestezi grubunda TOS ve OSI değerinin işlem sonrası anlamlı derecede düşmesi anestezinin anne üzerinde ki stresi azaltmış olabileceği şeklinde yorumlanmış(138). Bizim çalışmamızda da normal doğum grubunda doğum öncesi ve sonrası arasında fark

bulunmazken, sezaryen grubunda doğum sonu disülfid oranının düşük olması anestezinin ve anesteziden kaynaklanan kısa süreli amnezi ve analjezinin etkisi olabileceğini düşündürmüştür. Normal doğum grubunda opioid ya da epidural anestezi kullanılarak yeni bir çalışmada sezaryen grubu ile karşılaştırılmasının daha anlamlı olabileceğini düşünüyoruz.

Doğum şeklinin oksidatif stres markırları üzerindeki etkisini araştıran diğer bir çalışmada; gebe kadınlardan ilk kan örnekleri 37-40. gebelik haftaları arasında, henüz doğum eylemi başlamadan alınmış ve bu kan örneklerindeki oksidatif stres markır seviyelerinin doğumun bitiminde alınan kan örneklerindeki değerlerden düşük olduğu gözlenmiştir (139). Dermitzaki ve ark. (140) ise gerek cerrahi stres gerekse doğum stresinin maternal serum sitokin seviyelerinin değiştirebileceği hipotezini kurmuşlar ve genel anestezi ile bölgesel anestezinin bir oksidatif stres göstergesi olan maternal serum IL-6 seviyeleri üzerine olan etkisini araştırmışlardır. Elektif sezaryene alınan hastaların seçildiği bu çalışmada, her iki grupta da maternal kan örneklerindeki IL-6 düzeyi için, bebeğin doğumunun hemen ardından alınan kan örneklerindeki seviyeler ile ameliyat öncesi alınan kan örneklerindeki seviyeler arasında fark bulamamışlardır. Bu sonuç çalışmamızdaki sonuçları desteklemese de normal doğum ile karşılaştırma yapılmış olmadığı için fark bulunmamış olabileceğini düşündürdü.

Doğumda maternal stres sonucunda, hem maternal hem de umbilikal kord kortizol düzeyi artışı bir çok çalışmada gösterilmiştir. Maternal serum kortizol düzeyi doğum eylemi süresince artmaya başlar ve doğumdan hemen sonra en yüksek seviyeye ulaşır. Doğumun şekline göre, maternal strese bağlı olarak kortizol düzeyleri artar. Hercz ve ark'ı (141) serum kortizol düzeyini vajinal doğumda sezaryen doğuma göre

maternal ven, umblikal ven ve umblikal arterde daha yüksek bulmuştur. Lao ve ark'ı(142) ,iki grubu doğum için hastaneye başvurdıklarında, doğum sonu ve umblikal kord kanlarını değerlendirmişler sezaryen doğum ile vajinal doğumun başında maternal serum kortizol düzeylerini benzer bulmuştur. Doğumun ilerlemesi ile kortizol seviyesi artmıştır. Vajinal doğumda maternal kortizol düzeyi yüksekliği ile ilişkili olarak bu gebelerde umblikal kord serum kortizolünde daha yüksek bulmuştur. Hercz ve arkadaşları 26-38 hafta arası ile doğum sonrası DHAS ve kortizol değerlerini maternal ven ve umblikal kord kanında değerlendirmişler. Bizim çalışmamızda da normal doğum ve sezaryen doğum grubunda doğum öncesi tiyol ve total tiyol düzeyleri arasında Hercz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer olarak istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptadık. Buna göre normal doğum grubunda tiyol ve total tiyol düzeyleri sezaryen grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti. Ancak iki grup arasında disülfid düzeyi ve her üç indeks açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık. Bunun normal doğum grubundaki hastaların planlı sezaryen grubuna göre doğum zamanlaması açısından içinde bulundukları psikolojik stresten dolayı antioksidan mekanizmaların daha erken devreye girmesi olarak yorumladık. Her iki grupta doğum sonrası tiyol, total tiyol ve disülfid düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Normal doğumda kas gücünün daha fazla kullanılması ve annenin daha fazla strese maruz kalmasından kaynaklandığını düşündük. Annenin maruz kaldığı oksidatif stresi azaltmak için artan tiyol düzeyinin disülfide dönüşmeye başlamasının her ikisinin düzeyinde yüksek bulunmasına sebep olmuş olabileceği kanaatine vardık. Ayrıca artan disülfid düzeyi antioksidan sistemi daha da uyatarak tiyol düzeylerini artırmış olabilir.

Sonuç olarak reaktif oksijen türlerinin ölçümü, yüksek reaktiviteleri, yarı ömürlerinin kısa oluşu ve düşük konsantrasyonda bulunmaları nedeni ile zordur. Bu nedenle reaktif oksijen ürünlerinin neden olduğu hasarın değerlendirilmesinde indirekt belirteçler kullanılırdı. Tiyol-disülfid dengesi, hücrelerdeki oksidatif durumun göstergesidir. Glutatiyon temelli antioksidatif hücre içi mekanizmalar, barındırdıkları tiyol(-SH) gruplarının oksitlenerek disülfid bağları oluşturmasıyla protein yapılarını oksijen radikallerine karşı korurlar. Hücre içindeki tiyol-disülfid dengesinin durumu, o hücredeki oksidatif durumun ve dolayısıyla maruz kaldığı oksidatif hasarın doğrudan göstergesidir. Erel ve Neşelioğlunun bulduğu yöntem ile periferik kandan dengenin her iki tarafı da ölçülebilmektedir. Hangi durumlarda kesin bir parametre olarak kullanılacağını gelecek klinik çalışmalar gösterecektir. Bizim bildiğimiz kadarıyla bizim çalışmamız literatürde doğum sürecinde ve doğum şekline bağlı oksidatif stresin araştırılmasında tiyol disülfid dengesinin kullanıldığı ilk çalışma olacaktır. Çalışmamızın sonucu normal spontan vajinal doğumun, ek risk faktörü bulunmayan gebelerde sezaryen doğumlara oranla daha çok stres faktörü oluşturduğunu ve antioksidan sistemi uyardığını düşündürmektedir. Ayrıca sezaryen sonrası değerlerin düşük olduğu göz önüne alındığında, normal doğumun anestezi ile desteklenmesi fizyolojik yolu bozmayarak annenin doğuma bağlı oksidatif stresini azaltma da faydalı olabileceğini düşünmekteyiz. Bu ve benzeri çalışmaların geniş gruplarda, fetal kan örnekleri dahil edilerek, doğum öncesi belirli aralıklarla örnek alınarak bir doğum eğrisi oluşturularak ya da eş zamanlı TAK, TOS, OSI vb. gibi diğer oksidatif stres belirteçleri ile karşılaştırmalı değerlendirmeler yaparak daha kapsamlı yapılması, riskli gebeliklerin takibinde oksidatif parametrelerin önemini belirlemekte önem arz etmektedir ve belki

de doğum öncesindeki değerlere bakılarak seçilecek doğum yolunun seçiminde yol gösterici olabilir.



6. KAYNAKLAR

1. Uzun H, Uludağ S, Güralp O, Topçuoğlu A. Gebelikte Oksidatif Stres ve Stres Bulguları. Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi 2008; 22(1):3-14.
2. Chopineau J, Sommer MF, Sautou V. Evaluation of free radical production in an ischemia-reperfusion model in the rabbit using a tourniquet. J Pharm Pharmacol 1994; 46: 519-520.
3. Andreoli SP. Reactive oxygen molecules, oxidant injury and renal disease. Pediatric Nephrology 1991; 5: 733-742.
4. Poli G. Liver damage due to free radicals. Br Med Bulletin 1993;49: 604-620.
5. Sies H. Role of reactive oxygen species in biological processes. Klin Wochenschr 1991;69: 965-968.
6. Schoenberg MH, Beger HG. Peperfusion injury after intestinal ischemia. Critical Care Med 1993;21: 1376-1386.
7. Toescu V, Nuttall SL, Martin U, Kendall MJ, Dunne F. Oxidative stress and normal pregnancy. Clin Endocrinol (Oxf) 2002;57: 609-13.
8. Walsh SW, Wang Y. Secretion of lipid peroxides by the human placenta. Am J Obstet Gynecol 1993;169: 1462-6.
9. Clerici G, Slavescu C, Fiengo S, Kanninen TT, Romanelli M, Biondi R, et al. Oxidative stress in pathological pregnancies. J Obstet Gynaecol 2012;32: 124-7.
10. Mondal N, Bhat BV, Banupriya C, Koner BC. Oxidative stress in perinatal asphyxia in relation to outcome. Indian J Pediatr 2010;77: 515-7.
11. Akisu M, Kullahcioglu Girgin F, Baka M, Huseyinov A, Kultursay N. The role of recombinant human erythropoietin in lipid peroxidation and platelet –activating factor generation in rat model of necrotizing enterocolitis. Eur J Pediatr Surg 2001;11: 167-72.
12. Yiğit S, Yurdakok M, Kilinc K, Oran O, Erdem G, Tekinalp G. Serum malondialdehyde concentration as a measure of oxygen free radical damage in preterm infants. Turk J Pediatr 1998;40: 177-83.

13. Auten RL, Davis JM. Oxygen toxicity and reactive oxygen species: the devil is in the details. *Pediatr Res* 2009;66: 121-7.
14. Noh EJ, Kim YH, Cho MK, Kim WJ. Comparision of oxidative stress markers in umblical cord blood after vaginal and cesarean delivery. *Obsteterics & gynecology Science Sci* 2014;57(2):109-114.
15. Kart A, Çelik Ç, Tuncer S, Acar A, Pirbudak L, Çapar M, Akyürek C. Farklı Doğum Tiplerinde Anne ve Yeni Doğan Bebeklerinde Oksidan Stres. *T Klin Jineköl Obst* 2001, 11:136-141.
16. Shnider SM, Levinson G. Anesthesia for obstetrics in . *Anesthesia* 1994; 2031-76.
17. Gambling DR. A comparative study of patient controlled epidural analgesia during labor. *Can J Anaesthesia* 1988; 35:249-54.
18. Turkyilmaz E, Yildirim M, Cendek BD, Baran P, Alisik M, Dalgaci F, et al. Evaluation of oxidative stress markers and intra-extracellular antioxidant activities in patients with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016 Apr;199:164-8. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.02.027. Epub 2016 Feb 22.
19. Sen CK, Packer L. Thiol homeostasis and supplements in physical exercise. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(2 Suppl):653S-69.
20. Circu ML, Aw TY. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. *Free Radic Biol Med.* 2010;48(6):749-62.
21. Biswas S, Chida AS, Rahman I. Redox modifications of protein-thiols: emerging roles in cell signaling. *Biochem Pharmacol.* 2006;71(5):551-64.
22. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem.* 2014;47(18):326-32.
23. World Health Organisation. Prevention of perinatal morbidity and mortality. Geneva: WHO;1969 Public Health Papers 4.
24. Demir N. Normal Doğum. In: Beksaç MS, Demir N, Koç A, Yüksel A (eds). *Obstetrik Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji*. Ankara: Medical Network, 2001:1258-1298.

25. Speert H. Obstetri ve jinekoloji: tarih ve ikenografi, San Francisco: Normal publishing, 1994: 270-281.
26. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, et all. Cesarean section and postpartumhysterectomy In: Williams Obstetrics. 24th Ed 2014 p:587- 609.
27. Kronig B. Transperitonealer cervikaler Kaiserschnitt. In Doderlein A, Kronig B (eds): Operatif gynekologie:1912;p 879.
28. De Charney AH, Nathan L. Cesarean Section In: Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment. 2003; 518-529.
29. Creasy RK, Resnik R. Maternal Fetal Medicine, Third Edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 1994:482.
30. Cunnigham G, Mmacdonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC. Williams Obstetrics, Physiology of Pregnancy 19th Edition. Norwalk: Prentice Hall, Inc, 1993:81-246.
31. Speroff K, Glass RH, Kase NG. Clinical Gynaecologic Endocrinology and Infertility. Prostaglandins. 5th Edition. Maryland: Williams and Wilkins, 1994: 291-317.
32. Sokol RJ, Brindley BA. Practial diagnosis and management of abnormal labor. In; Scott JR, Disasia PJ, Hmmand CB, Spellacy WN editors. Danforths Obstetrics and Gynaecology. 6th Edition. Philadelphia: S.B. Lippincott Company, 1990:585-638.
33. Ersoy İ. Türkiye Klinikleri Kadın Doğum. 1.Baskı Ankara: Ortadoğu Reklam ve Yayıncılık A.Ş. Türkiye Klinikleri, 2000:84-86.
34. Schneider K. T. M, Lüftner D, Rath W. Efficacy and safety of a second trimester, prostaglandin labor induction schedule. J. Perinat. Med 22; 398-407.
35. Russel K.P, Biswas MK. The Course and Conduct of Normal Labor and Delivery. İn; Pernoll ML, Current Obstetrics An Gynecologic Diagnosis and treatment. 7th edition. Kansas City: Appleton and Lange, 1991; 204- 205:198-224.
36. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilftrap III LC, Hauth JC, Wensrom KD. Parturition. In: Cunningham FG (eds) Williams Obstetrics (21th ed). McGraw-Hill. 2001:252-290.

37. Çalışkan E, Haberal A. Bölüm 18: Doğumu oluşturan kuvvetler. In: Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A (eds) Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi (2. Baskı), Ankara, Güneş Kitabevi. 2006:203-216.
38. Bilir A, Şentürk Y. Doğum Eylemi ve Vajinal Doğum Ağrısının Giderilmesi Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2006, 2(19):32-36.
39. Bobak J. M, Jensen M. D. Essential of Maternity Nursing The Nurse and The Childbearing Family. 2.ed. Toronto: The C.V. Mosby Company, 1987: 365-368.
40. .Lagrew D.C. Jr, Morgan M.A. Decreasing the cesarean section rate in a private hospital succes without madated clinical changes. Am J Obstet Gynecol 1996; 174:184-191.
41. .Dunn L.J. Cesarean section and other obstetric operations. İn; Danforth DN, Scott JR. Obsteric Gynecology. Philadelphia: J B Lipincott Company, 1986: 737-754.
42. Konakçı, S. K. Kılıç, B. İzmir’de sezaryen ile doğum oranları ve buna etki eden faktörler. Jinekoloji-Obstetrik Derg. 2004, 16(2): 88-957.
43. Yılmaz M, İsaoglu Ü, Kadanalı S. Kliniğimizde 2002-2007 yılları arasında sezaryen olan hastaların incelenmesi.Marmara Medical Journal;2009;22(2);104-110.
44. http://www.hips.hacettepe.edu.tr/eng/tdhs13/report/TDHS2013_Results_Izmir_05022015.pdf
45. Yumru E, Davas İ, Baksu B, Altıntaş A, Altın A, Mert M. 1995- 1999 YıllarıArasında Sezaryen Operasyonu Endikasyonları ve Oranları. Perinatoloji Dergisi;2000: 8 (3-4): 94-98.
46. .Ackerman, B.D, Felberbaum M. J. Cesarean Section birth as a fetal stress. Clin. Res 1977; 25:87A.
47. Case, B.D, et al. Cesarean section and itsplace in modern obstetric practice. Br. J. Obstet. Gynecol 1971;78.
48. Martin JA, Hamilton BE, Suttton PD, Ventura SJ, Menacker F. Births: Final data for 2002. Natl Vital Stat Rep 2003 17; 52 (10) :1-113.

49. Jackson NV, Irvine LM. Influence of maternal request on the elective cesarean section rate. *Journal of Obstetric Gynecology*;1998;18(2):115- 19.
50. Yıldırım G, Özdemir İA, Aslan H, Gülkılık A. Miadında makat doğumlardaerken neonatal sonuçlar. *Perinatoloji Dergisi*;2006; 14 (2): 66-72.
51. Venture SJ, Martin JA, Curtin SC, Mathews TJ. Report of final natality statistics,1996. *Monthly vital statistics report*;1998; 46(11): 1-99.
52. Revenis ME, Johnson –Robbins LA. Multiple gestations. In: Avery GB, FletcherMA, MacDonald MG (eds). *Neonatology pathophysiology and management of the newborn*. Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins ;1999; 473-482.
53. Dafallah SE, Yousif EM. A comparative study of twin and triplet pregnancy. *Saudi Med J*; 2004; 25: 502-506.
54. Kontopoulos EV, Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM. The impact of route of delivery and presentation on twin neonatal and infant mortality: a populationbased study in the USA, 1995- 97. *J Matern Fetal Neonatal Med*;2004; 15: 219-224.
55. Thivierge B. (2006). *Caesarean section*, encyclopedia of Medicine Report. Erişim 23.08.13. <http://www.findarticles.com>.
56. Abuja P.M, Albertini R. Methods for monitoring oxidative stress, lipid peroxidation and oxidation resistance of lipoproteins. *Clinica Chimica Acta*,. 2001; 306:1-17.
57. Word RJ, Peters TJ. Free radicals. Kaplan LA, Pesce AJ editors. *Clinical chemistry*. 3th Ed. Mosby Year Book, Inc. 1996; 765-777.
58. Clarkson P.M, Thompson H.S. Antioxidants: What role do they play in physical activity and health? *Am J Clin Nutr*, 2000;72: 637-46.
59. Meister A. Glutathione, ascorbate and cellular protection. *Cancer Research*. 1994; 54: 1969-75.
60. Southorn P, Powis G. Free radical in medicine I. Chemical nature and biological reactions. *J Mayo Clin Proc*. 1988;63(3):3818.

61. Halliwell B, Gutteridge J. M. C. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochem. J.* 1984;219,1-14.
62. Hochstein P, Atallah AS. The nature of oxidant and antioxidant systems in the inhibition of mutation and cancer. *J Mut Res.* 1988;202(5):36375.
63. Tappel Al. Lipid Peroxidation damage to cell components. *J Fed Proc.* 1973;32(4):18704.
64. Cros CE, Halliwell B, Borish ET. Oxigen radicals and human discase. *J Annals Int Med.* 1987;107(6):526-45.
65. Burlingame JM, Esfandiari N, Sharma RK et al. Total antioxidant capacity and reactive oxygen species in amniotic fluid. *Obstet Gynecol*, 2003; 101: 756-61.
66. Wijnberger LD, Krediet TG, Visser GH et al: Early neonatal antioxidant capacity after preexisting impaired placental function. *Early Hum Dev*, 2003; 71:111-6.
67. .Halliwell B, Gutteridge JMC. Role of Free Radicals and Catalytic Metal Ions in Human Disease:An overview. *Methods Enzymol*, 1990; 49(3): 577-587.
68. Dormandy T L. An approach to free radicals. *Lancet*, 1983;322:1010-1013.
69. Kaynak K. Akciğer kanserinde oksidatif hasarın rolü. *Solunum*, 2002;4(4);468-473.
70. Halliwell B, Gutteridge JM. Free radicals in biology and medicine. 2th Ed. Oxford: Clarendon Pres, 1989.125.
71. Young I.S, Woodside J.V. Antioxidants in health and disease, *J Clin Pathol*, 2001; 54: 176-186.
72. Urso ML, Clarkson MP. Oxidative stres, exercise, and antiooxidant supplemetation. *Toxicology*, 2003; 189: 41-54.
73. Church DF, Pryor WA. Free Radical chemistry of cigarette smoke and its toxicological implications. *Environ. Health Perspect*, 1985; 64: 111-126.
74. .Babior BM. Phagocytes and oxidative stress. *The American Journal of Medicine*; 2000; 109(1):33-44.
75. Brent JA, Rumack HH. Role of Free Radicals in Toxic Hepatic Injury I. Free Radical Chemistry. *J Toxicol Clin.* 1993;49(4):481-493.

76. Wetberg AB, Weitzman SA, Clarck EP. Effetcs on antioxidants on antioxidant induce: sister chromatid Exchange formation. J Clin Invest. 1985;75(3):357.
77. Stirpe F, Ravaioli M, Battelli MG et al. Xanthine oxidoreductase activity in human liver disease. Am J Gastroenterol, 2002; 97: 2079-85.
78. Ceran C, Sönmez K. Türkyılmaz Z et al. Effect of bilirubin in ischemia/reperfusion injury on rat small intestine. J Pediatr Surg, 2001; 36: 1764-7.
79. Dizdaroglu M. Mechansms of Oxidative DNA Damage; Lesion and Their Measurement. Kluwer Academic/Plenum Publihers. 1999;302:67-87.
80. Dizdaroglu M. Chemical Determination of Free Radical-Induced Damage to DNA. Free Radic Biol Med. 1993;61(3):225-242.
81. Slater TF. Free radical mechanism in tissue injury. J Biochem. 1984;222:115.
82. Gutteridge JMC. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. J Clin Chem. 1995;42(6):1819.
83. Halliwell B. Oxygen is poisonous: The nature and medical importance of oxygen radicals. J Med Lab Sci. 1984;41(3):157-62.
84. Canbaş A. Gıda Bilimi ve Teknolojisi. Ziraat Fakültesi Yayını No:78, 1983, Çukurova Üniversitesi. Adana.
85. Sies H, De Groot H. Role of Reactive Oxygen Species in Toxicity. J Toxicology. 1992;64(65):547-51.
86. Stevenson MA, Pollock SS, Coleman CN, Calderwood SK. J Cancer Res. 1994;54(6):12-15.
87. Gupta P, Narang M, Banerjee BD et al. Oxidative stress in term small for gestational age neonates born to undernourished mothers: A case control study. BMC Pediatr, 2004; 4:14
88. Akkus İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Akkuş İ.(Ed), Konya, Mimoza yayınları, 1995.
89. Kılınç K, Kılınç A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. Hacettepe Tıp dergisi, 2002; 33:110-118.
90. Shuttleworth G : Mongolian imbecility Br Med J 2:661 ;1909.

91. Raha S, Robinson BH. Mitochondria, oxygen free radicals, disease and ageing. *TIBS*, 2000; 25: 502-507.
92. Yamamoto Y. Role of active oxygen species and antioxidants in photoaging. *Journal of Dermatological Science*, 2001; 27:1-4.
93. Braughler M, Chose L, Pregenter F. Oxidation of ferrous iron during peroxidation of lipid substrates. *J Biochemica Biohysica Acta*. 1987;921(21):457-64.
94. Ripine JE, Bast A, Lankharst. Lipids I, and The Oxidative Strees Study Group: Oxidative strees in chronic obstructive pulmorary disease. *J Respir Crit Care Med*. 1997;156(26):341-347.
95. Mccord JM. Human disease, free radicals and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem*. 1993;26(4):351-7.
96. Reznick AZ, Cross CE, Hu ML, Suzuki YJ, Khwaja S, Safadi A. Modification of plasma proteins by cigarette smoke as measured by protein carbonyl formation. *J Biochem*. 1992;286(35):607-11.
97. Halliwell B, Dizdaroglu M. Free radicals and the oxidant/antioxidant balance *J Free Radical Res*. 1992;16:7587.
98. Dizdaroglu M. DNA and Free Radicals. Ellis Horwood, Chichester. 1993;19-39.
99. Halliwell B, Aruoma OI. DNA damage by oxygen- derived species. Its mechanism and measurement in mammalian systems. *FEBS Lett*. 1991;281:919.
100. Totter, JR. Spontaneous cancer and its possible relationship to oxygen metabolism. *Proc Natl Acad Sci*. 1980;77;1763-1767.
101. Averyanov AA, Lapikova VP, Pasechnik TD. Active oxygen: A possible role for rice resistance to blast. *Cahiers Options Mediterraneennes*, 15(3):103-106.
102. Asad SF, Singh S, Ahmad A et al. Prooxidant and antioxidant activities of bilirubin and its metabolic precursor biliverdin: a structure-activity study. *Chem Biol Interact*, 2001;137: 59-74.
103. Buonocore G, Perrone S, Longini M et al. Total hydroperoxide and advanced oxidation protein products in preterm hypoxic babies. *Pediatr Res*, 2000;47:221-4.

104. Otani K, Shimizu S, Chijiwa K et al. Increased Urinary Excretion of Bilirubin Oxidative Metabolites in Septic Patients: A New Marker for Oxidative Stress in Vivo. *Journal of Surgical Research*, 2001; 96: 44-49.
105. Minetti M, Mallozzi C, Michela AM et al: Bilirubin is an effective antioxidant of peroxynitrite-mediated protein oxidation in human blood plasma. *Arch Biochem Biophys*, 1998; 352(2):165-74.
106. Burton G, Traber M. Antioxidant action of carotenoids. *J Nutr*. 1989; 119(6):109-11.
107. Anderson ME, Meister A. Glutathione moieties. *J Anal Biochem*. 1989;183:16-20.
108. Halliwell B. Reactive Oxygen Species in Living Systems: Biochemistry and Role in Human Disease. *Am J Med*. 1991;91:14-22.
109. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem* 2004;37:277-285.
110. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005;38:1103-11.
111. Yumru M, Savas HA, Kalenderoglu A, Bulut M, Celik H, Erel O. Oxidative imbalance in bipolar disorder subtypes: a comparative study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009 Aug 31;33(6):1070-1074.
112. Kosecik M, Erel O, Sevinc E, Selek S. Increased oxidative stress in children exposed to passive smoking. *Int J Cardiol* 2005;100:61-64.
113. Harma M, Erel O Increased oxidative stress in patients with hydatidiform mole. *Swiss Med Wkly* 2003; 133:563-566.
114. Mackness MI. Possible medical significance of human serum paraoxonase 1989: 202-13
115. Mackness MI, Arrol S, Durrington PN. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Lett* 1991;286: 152-54.

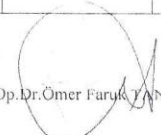
116. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, Connelly PW, Hegele RA. Paraoxonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 1996;7: 69-76.
117. Aviram M, Rosenblat M, Billecke S, Eroglu J, Sorenson R, Bisgaier ChL, et al. Human serum paraoxonase is inactivated by oxidized low density lipoprotein and preserved by antioxidants. *Free Radic Biol Med* 1999;26: 892-904.
118. Gülcü F, Gürsu MF. Paraoksonaz ve Aril Esteraz Aktivite Ölçümlerinin Standardizasyonu *Turk J Biochem*, 2003; 28(2); 45-49.
119. Brushia E, Montali A, Vega GL, Grundy SM Production of recombinant proteins using multiple-copy gene integration in highcell- density fermentations of *Ralstonia eutropha*. *Biotechnol Bioeng*. 2003 Oct 5;84(1):114-20.
120. Mahmutoglu S. Adelosan gebelerde oksidatif stresin değerlendirilmesinde dinamik tiyol / disülfid dengesinin araştırılması ve erişkin gebelerle karşılaştırılması, Uzmanlık tezi, Ankara,2017
121. Cengiz C, Kimya Y. Maternal Fizyoloji, Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi, Ed. Kişnişçi Ha, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Güneş Kitabevi, Ankara,1996; p: 239-243.
122. Saker M, Nassima Soulimane Mokhtari, Merzouk Sa, Merzouk H, Belarbi B, Narce M. Oxidant and antioxidant status in mothers and their newborns according to birthweight, *Eur J Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2008; 141, 95-99.
123. Stipek S, Mechurova A, Crkovska J, Zima T, Platenik J. Lipit peroxidation and superoxide dismutase activity in umbilical and maternal blood. *Biochem Mol Biol Int*, 1995;35, 705-711.
124. Kökçü A, Üstün C, Çokşenim Ş, Cengiz E. Vajinal ve Sezaryen ile Olan Doğumlarda Maternal Kan ve Umblikal Arter Kanında Prolaktin ve Kortizol Düzeylerinin Karşılaştırılması *T. Klin. Jinekolo. Obst* 1991, 1:44-47
125. Zenciroğlu A, Arsan S, Koç E, Ertogan F. Yenidoğanlarda Doğum Şekliyle ACTH, Kortizol ve Glukoz Düzeyleri Arasındaki İlişki. *T Klin Pediatri* 1997, 6(2):60-3.

126. Brownridge P. The nature and consequences of childbirth pain. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995;59:9-15.
127. Buonocare G, Zani S, et al. İnteraerythrocyte nonprotein-bound iron and plasma malondialdehyde in the hypoxic newborn. *Free Radic Med* 1998; 25:766-770.
128. Bilgili G, Dizdärer C, Kalkan S, Köse S, Kara Ö, Öztürk E. ve ark. Perinatal döneme ait faktörler ile kordon kanı malondialdehit konsantrasyonu ilişkisi. *Ege Pediatri Bülteni* 2005; 12 (1):7-12.
129. Gülbayzar S. Yenidoğan bebeklerde kord kanında oksidatif stres göstergesi olarak malondialdehit, uzmanlık tezi. İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk sağlığı ve hastalıkları kliniği; İstanbul,2006.
130. Girotti AW. Lipid hydroperoxide generation, turnover, and effector action in biological systems. *J Lipid Res* 1998;39(8):1529-1542.
131. Mocatta TJ, Winterbourn CC, İnder TY,Darlow BA. The effect of gestational age and labour on markers of lipid and protein oxidation in cord plasma. *Free Radic Res* 2004; 38 (2):185-191.
132. E. Llurba, E. Grataco, P. Martin-Gallan, L. Cabero, C. Dominguez. A comprehensive study of oxidative stress and antioxidant status in pre-eclampsia and normal pregnancy *Free Radic. Biol. Med.*, 37 (2004), pp. 557-570
133. Katar-Yildirim C, Tokmak A, Yildirim C, Erel O, Caglar AT. Investigation of serum thiol/disulphide homeostasis in patients with abortus imminens. [J Matern Fetal Neonatal Med.](#) 2017 Jul 4:1-6.
134. Cetin O, Karaman E, Boza B, Cim N, Alisik M, Erel O, Kolusarı A, Sahin HG. The maternal serum thiol/disulfide homeostasis is impaired in pregnancies complicated by idiopathic intrauterine growth restriction. [J Matern Fetal Neonatal Med.](#) 2017 Feb 28:1-7
135. Aksoy A, Gözükar İ, Kucur S, Batmaz G, Laloğlu E, Bulut E. Investigating The Changes In Maternal Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels In Patients Undergoing Spontaneous Vaginal Delivery. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni* 2015;46: 6-12

136. akmak A, Zeyrek D, K rk  R, Ataş A, imen E, Ocak AR, Erel  . Amatör Adölesan Sporcuların Sistemik Oksidan-Antioksidan Durumlarının Değerlendirilmesi. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2009;29(2):367-374
137. Mutlu B, Aksoy N, akır H, elik H, Erel  . Doğum  eklinin Oksidan ve Antioksidan Sistemler  zerine Etkisi. www.danoneenstitusu.org.tr/pdf/Birgul_Mutlu_en_iyi_bildiri_3.pdf
138. G ll  H. Doğum yöntemlerinin anne ve bebek üzerinde oluşturduğu oksidatif stresin karşılaştırılması. Uzmanlık tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ,Sivas 2010.
139. Vakilian K, Ranjbar A, Zarganjfard A, Mortazavi M, Vosough-Ghanbari S, Mashaiee S, et all. On the relation of oxidative stress in delivery mode in pregnant women; a toxicological concern. *Toxicol Mech Methods* 2009;19(2):94-99.
140. Dermitzaki E, Staikou C, Petropoulos G, Rizos D, Siafaka I, Fassoulaki A. A randomized study of maternal serum cytokine levels following cesarean section under general or neuraxial anesthesia. *Int J Obstet Anesth* 2009;18(1):33-37.
141. Hercz P, Siklos P, Ungar L. Serum dehydroepiandrosterone and cortisol concentration in the maternal-fetoplacental hormonal system in elective caesarean section and spontaneous vaginal delivery in the 28th to 36th and 40th weeks of pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 1990;29:112-4.
142. Lao TT, Panesar NS. The effect of labour on prolactin and cortisol concentrations in the mother and the fetus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1989;30:233-8.

7. EKLER

EK-1

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU							
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI				Doğum Sürecinde Ve Doğum Şekline Bağlı Oksidatif Stresin Değerlendirilmesinde Tiyo/Disülfid Dengesi			
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU							
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SIGORTA						
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ						
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU						
	ILAN						
	YILLIK BİLDİRİM						
	SONUÇ RAPORU						
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ						
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:1302		Tarih: 08.02.2017				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.						
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU							
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Op.Dr.Ömer Faruk TANER					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişki	Katılım *	İmza	
Op.Dr.Ömer Faruk TANER Bşk.	Plastik Ve Rekonstrüktif Cerrahi	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐		
Op. Dr. Selim Şakir Erkmen GÜLHAN Bşk.Yrd.	Göğüs Cerrahisi	Atatürk Göğüs Hst.Ve Göğüs Cer.E.A.H.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐		
Doç.Dr. Handan GÜLEÇ Blg.Görevli üye	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐		
Prof. Dr Ahmet ERGÜN	Fizyoloji	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐		
Prof. Dr. Mehmet Ali ERGÜN	Tıbbi Genetik	Gazi Üniv. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐		
Etik Kurul Başkanı Unvanı/Adı/Soyadı: Op.Dr.Ömer Faruk TANER		İmza:					
							
							
ASLI KIBİDİR Zeliha ÖZBİLGE Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Sekreteri							
Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.							

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI			Doğum Sürecinde Ve Doğum Şekline Bağlı Oksidatif Stresin Değerlendirilmesinde Tiyo/Disülfid Dengesi						
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU									
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Mustafa N. İLHAN	Halk Sağlığı, İş Ve Meslek Hst.	Gazi Üniv. Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. İsmet Faruk ÖZGÜNER	Çocuk Cerrahisi	Dr.Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları E. A. H	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Yr.Doç. Dr. Işıl ÖZAKCA	Farmakoloji (PhD)	Ankara Üniv.Ecz.Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Selma UYSAL RAMADAN	Radyodiagnostik	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Mustafa ALTAY	Endokrinoloji ve Metabolizma Hst.	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Uzm. Dr. Osman KORUCU	Nöroloji	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Av. Abdullah Emin TEKİN	Avukat	Serbest	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Necmettin TEKİN	Din Görevlisi	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

ASLİ GİBİDİR

Zelina ÖZBİLGE
Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Sekreteri

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Op.Dr.Ömer Faruk TANER
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

EK-2

Doğum Şekli-Tiyol/Disülfid Çalışması Soru Formu

Ad-Soyadı:.....

Tarih:...../...../.....

Adresi:.....

Protokol No:.....

Telefon Numarası:.....

1. Yaş:.....

2. Öğrenim Düzeyi:

a. İlköğretim ve altı

b.Lise

c.Yüksekokul

3. Çalışma Durumu:

a. Çalışmıyor

b.Çalışıyor

4. Evlilik süreniz:.....

5. Sağlık Güvence Durumunuz:

a. Var

b.Yok

6. Eşinizin Öğrenim Durumu:

a. İlköğretim ve altı

b. Lise

c. Yüksekokul

7. Eşinizin Çalışma Durumu:

a. Çalışıyor

b. Çalışmıyor

8. Evinize giren ortalama aylık toplam gelir:.....

9. Evde kaç kişi yaşıyorsunuz?.....

10. Son gebeliğinize nasıl hamile kaldınız?

a. İsteyerek

b. İstemedен

11. Şimdiye kadar olan toplam:

a. Gebelik Sayısı:

d. Canlı Doğum Sayısı:

b. Ölü Doğum Sayısı:

e. İstemsiz Düşük Sayısı:

c. İstemli Düşük Sayısı:

f. Yaşayan Çocuk Sayısı:

12. Son gebeliğinizde

a. Kontrole gittiniz mi?.....

b. Düzenli kontrole gittiniz mi?.....

- c. İlk kaçınıcı hafta/ayda kontrole gittiniz?.....
13. Gebeliğinizde aşağıdaki sorunlar oldu mu?
- a. Hiperemesis.....medikal tedavi.....hospitalizasyon.....
- b. Abortus.....medikal tedavi.....hospitalizasyon.....
- c. Gebeliğe bağlı diğer komplikasyonlar.....
14. Doktor tarafından tanısı konmuş herhangi bir kronik hastalığınız var mı? İlaç kullanıyorsanız lütfen belirtiniz.....
- a. Yüksek Tansiyon e. Böbrek hastalığı
- b. Şeker f. Kronik Solunum Yolu Hastalığı
- c. Troid Bezi Hastalığı g. Depresyon
- d. Kalp Hastalığı h.
- Diğer.....
15. Gebelik sırasında herhangi bir başka hastalığınız/sorununuz oldu mu?
- a. Evet
- b. Hayır
- Olduysa lütfen kısaca açıklayınız:.....
16. Sigara kullanım durumu:
- a. Evet:adet/gün.....yıldır
- b. Hayır
17. Alkol kullanım durum:
- a. Evet:.....adet/gün.....yıldır
- b. Hayır

Doğum Şekli-Tiyol/Disülfid Çalışması Bulgular

1. Doğum Şekli
- a. Normal Doğum
- b. Elektif Sezaryen
- c. Acil/Endikasyonlu Sezaryen

2. Elektif Sezaryen ise nedeni.....
3. Acil/Endikasyonlu Sezaryen nedeni.....
4. Bebeğin bilgileri
 - a. Cinsiyeti
 - b. Kilosu
 - c. Boyu
 - d. Apgar
 - e. Doğum haftası
5. Venöz kanda
 - a. Tiyol düzeyi.....
 - b. Disülfid düzeyi.....
6. Kordon kanında
 - a. Tiyol düzeyi.....
 - b. Disülfid düzeyi.....

Hastanın

Adı-Soyadı :

İmzası :