



RECEP TAYYIP
ERDOĞAN
ÜNİVERSİTESİ

T.C

RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

TRAVAY ŞEKLİNİN VE SÜRESİNİN MATERNAL VE FETAL OKSİDATİF
STRES ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Zeynep SERDAROĞLU UZUNER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANA BİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Yeşim BAYOĞLU TEKİN

RİZE, 2016



RECEP TAYYİP
ERDOĞAN
ÜNİVERSİTESİ

T.C
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

TRAVAY ŞEKLİNİN VE SÜRESİNİN MATERNAL VE FETAL OKSİDATİF
STRES ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Zeynep SERDAROĞLU UZUNER
TIPTA UZMANLIK TEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANA BİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Yeşim BAYOĞLU TEKİN

RİZE, 2016

T.C.
RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

TRAVAY ŞEKLİNİN VE SÜRESİNİN MATERNAL VE FETAL
OKSİDATİF STRES ÜZERİNE ETKİSİ

Doç. Dr. Yeşim BAYOĞLU TEKİN danışmanlığında, Dr. Zeynep SERDAROĞLU UZUNER tarafından hazırlanan bu çalışma, Fakülte Yönetim Kurulu kararıyla oluşturulan jüri tarafından 26/04/2016 tarihinde Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürileri:

Prof. Dr. Emine Seda GÜVENDAĞ GÜVEN

Doç. Dr. Figen KIR ŞAHİN

Doç. Dr. Yeşim BAYOĞLU TEKİN

Doç. Dr. Ülkü METE URAL

Yrd. Doç. Dr. Şenol ŞENTÜRK

Prof. Dr. Ekrem ALGÜN
Tıp Fakültesi Dekanı

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
İNGİLİZCE ÖZET	vi
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Gebelik ve Oksidatif Stres	3
2.2 ROM ve Fizyolojik Etkileri	4
2.3 Reaktif Nitrojen Metabolitleri	6
2.4 Antioksidan Savunma Mekanizmaları	8
2.5 Hücrede Redoks Sinyal Mekanizması	10
2.6 Oksidatif Stres ve Gebelik Komplikasyonları	11
2.6.1 Plasenta	11
2.6.2 Spontan Abort	12
2.6.3 Tekrarlayan Gebelik Kaybı	12
2.6.4 Preeklampsi	13
2.6.5 İntrauterin Gelişim Kısıtlılığı	16
2.6. 6 Preterm Doğum	16
2.7 Adronomedullin	18
2.8 Hypoxia inducible factors (HIF)	19
2.9 Normal Vajinal Doğum	20
2.10 Sezaryen Doğum	24
2.10.1 C/S Endikasyonları	25
2.10.2 C/S Kontrendikasyonları	27
2.10.3 Cerrahi Teknik	27
2.10.4 Cerrahi Komplikasyonlar	27
2.11 Perinatal Asfiksi	28
2.11.1 Tanı	29
2.11.2 Tedavi	30
3. MATERYAL METOT	31
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇ	62
7. KAYNAKLAR	63

TEŞEKKÜR

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde yapmış olduğum uzmanlık eğitim esnasında bana mümkün olan en uygun ve verimli çalışma ortamı hazırlayan ve eğitimime her türlü katkıyı sağlayan anabilim dalı başkanımız sayın Doç. Dr. Figen KIR ŞAHİN'e,

Bu tezin planlanması ve sunumunda yardımlarını esirgemeyen, cerrahi ve akademik gelişimime her türlü katkıyı sunan tez danışmanım ve sayın hocam Doç. Dr. Yeşim BAYOĞLU TEKİN'e,

Asistanlık hayatım boyunca yardımları ve emekleriyle cerrahi, klinik ve akademik gelişimime katkı sağlayan hocalarım sayın Doç. Dr. Ülkü METE URAL, Doç. Dr. Gülşah BALIK ve Yrd. Doç. Dr. Şenol ŞENTÜRK'e, Yrd. Doç. Dr. Beril GÜRLEK'e,

Tez hazırlığım sürecinde yardımlarını esirgemeyen Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim üyesi Doç. Dr. Aynur KIRBAŞ'a ve mali desteklerinden dolayı Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi Birimi'ne,

Asistanlık hayatım boyunca her ihtiyaç duyduğumda yanımda olan ve bu zorlu yolculukta bana destek veren aileme ve canım kızıma,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Zeynep SERDAROĞLU UZUNER

ÖZET

Amaç: Travay süreci ve doğum, anne ve bebeği için oksidatif strese neden olan durumlardır. HIF-1 α ve adrenomedullin oksidatif stresi ölçmede kullanılan biyolojik maddelerdir. Çalışmamızda, maternal ve yenidoğan kan HIF-1 α ve adrenomedullin düzeyleri ölçülerek doğum şeklinin anne ve bebeğinde oluşturduğu oksidatif streste fark olup olmadığının tespiti amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Bu prospektif çalışmaya normal vajinal doğum yapmış 20, elektif C/S yapılmış 20 ve acil şartlarda sezaryene alınan (ind+C/S) 20 olmak üzere toplam 60 sağlıklı ve gönüllü gebe dahil edilmiştir. Katılımcılardan travay öncesi, travay esnasında ve doğum sonrasında, yeni doğanların doğumdan hemen sonra umbilikal korddan kan örnekleri alındı. Bu örneklerde HIF-1 α ve adrenomedullin düzeyleri ölçülerek sonuçlar doğum eylemi tipine göre gruplar arasında karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya alınan grupların travay öncesi, travay esnasında ve doğum sonrasında alınan kan örneklerindeki HIF1- α düzeyleri ve bu gebelerin bebeklerinin HIF1- α düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Elektif C/S grubundaki gebelerin hem eylem öncesi, hem eylem sırasında ve hem de postpartum adrenomedullin düzeyleri diğer gruplar ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti (tümü için $p<0,05$). İnd+C/S grubundaki katılımcıların yenidoğanlarının adrenomedullin düzeyleri diğer grupların yenidoğanlarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p<0,05$).

Çalışmaya alınan hastaların travay öncesi ve travay esnasında alınan kan örnekleri kıyaslandığında vajinal doğum yapan gebelerin travay öncesi alınan kan örneklerinde HIF-1 α düzeyleri travay esnasında alınan kan örneklerine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0,05$). Bu gebelerin travay esnasındaki ve postpartum kan örnekleri kıyaslandığında, vajinal doğum yapan gebelerin postpartum alınan kan örneklerindeki HIF-1 α düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0,05$). Çalışmaya alınan gebelerin travay öncesi ve travay esnasında alınan kan örneklerindeki hiçbir grupta adrenomedullin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı (tümü için $p>0,05$).

Sonuç: Doğum şekli gebelerin ve fetüsün oksidatif stres düzeylerini etkilemektedir. Travay esnasında eylemin herhangi bir sebeple sekteye uğraması halinde vakit geçirmeden C/S yapılması fetüsü oksidatif stresten korumak açısından önemlidir. Adrenomedullin ve HIF1- α 'nın travaydaki davranışları farklıdır. Bu durum bu iki molekülün farklı yollarla vasıtasıyla oksidatif stres üzerindeki etkilerini ortaya çıkardıklarını düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Adrenomedullin, HIF1- α , oksidatif stres, doğum

ABSTRACT

Objective: Labour and parturition are conditions which cause oxidative stress for both mother and her baby. HIF-1 α and adrenomedullin are biological molecules that is used to measure oxidative stress. The aim of this study is to determine whether there is a difference in the levels of maternal and neonatal serum HIF-1 α and adrenomedullin according to labour type.

Materials and Method: A total of 60 healthy pregnant volunteers consisted of 20 pregnant women with normal vaginal delivery, 20 pregnant women with elective C/S, and 20 pregnant women with emergency C/S were included in this prospective study. The blood samples of the participants were taken before, during and after the delivery and the neonatal blood sample was taken from umbilical cord immediately after birth. The blood levels of the HIF1- α and adrenomedullin were measured and compared among groups according to the labour types.

Results: There were no statistically significant differences in the levels of HIF1- α obtained before delivery, during delivery, and postpartum among groups (for all $p>0,05$) and the fetal levels of HIF1- α also did not statistically differ among groups ($p>0,05$). The blood adrenomedullin levels obtained before delivery, during delivery and postpartum were significantly higher in the elective C/S group than other groups (for all $p>0,05$). The fetal blood adrenomedullin levels were significantly higher in the emergency C/S group compared to other groups ($p<0,05$).

When the blood samples obtained before and during delivery were compared within groups, the HIF1- α levels obtained before delivery were significantly higher compared to those obtained during delivery in the vaginal birth group ($p<0,05$). The HIF1- α levels obtained postpartum were also significantly higher than those obtained during delivery in the vaginal birth group ($p<0,05$). In all within group analyses, there were no statistically significant differences in the levels of adrenomedullin among before delivery, during delivery, and postpartum (for all $p>0,05$).

Conclusion: In the case of delayed labour resulted from any reason, it is important to manage C/S immediately in terms of the prevention of mother and fetus from the oxidative stress. The effects of adrenomedullin and HIF1- α on labour are different. This finding suggests that these molecules use different pathways to exhibit their role in oxidative stress. Further studies are required to clarify this issue.

Keywords: Adrenomedullin, HIF1- α , oxidative stress, labour

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

ROM: Reaktif Oksijen Metabolitleri

OS: Oksidatif Stres

HIF: Hypoxia inducible factors

NO: Nitrik Oksit

SOD: Süperoksit Dismutaz

hCG: Human Koryonik Gonadotropin

OH*: Reaktif Hidroksil Radikalleri

SO: Süperoksit Anyonu

H₂O₂: Hidrojen Peroksit

NADPH: Nicotinamid Adenin Dinucleotide Fosfat

RNM: Reaktif Nitrojen Metabolitleri

VEGF: Vasküler Endotelyal Growth Faktör

GSH: Glutasyon

TGK: Tekrarlayan Gebelik Kaybı

NK: Natural Killer Hücreleri

IUGR: İntrauterin Gelişim Kısıtlılığı

ER: Endoplazmik Retikulum

TAS: Total Antioksidan Durum

NVD: Normal Vajinal Doğum

C/S: Sezaryen Doğum

CPD: Sefalopelvik Uyumsuzluk

HİE: Hipoksik İskemik Ensafalopati

VKİ: vücut kitle indeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1: Hastaların yaş ortalamaları	33
Şekil 2: Hastaların VKI ortalamaları	34
Şekil 3: Yenidoğanların doğum ağırlığı ortalamaları	35
Şekil 4: Gebelerin umbilikal arter doppler ultrasonografi değerlendirmeleri	36
Şekil 5: Bebeklerin birinci dakika APGAR skorları dağılımı	37
Şekil 6: Katılımcıların bebeklerinin beşinci dakika APGAR skorlarının gruplara göre dağılımı	38
Şekil 7: Gebelerin prepartum hemoglobin değerleri ortalaması	39
Şekil 8: Gebelerin prepartum platelet sayısı ortalaması	40
Şekil 9: Gebelerin prepartum ALT ortalaması	41
Şekil 10: Çalışmaya alınan gebelerin prepartum AST ortalaması	42
Şekil 11: Eylem öncesi HIF-1 α değerlerinin gruplara göre dağılımı	44
Şekil 12: Eylem sırasındaki HIF-1 α değerlerinin gruplara göre dağılımı	45
Şekil 13: Doğum sonrası HIF-1 α değerlerinin gruplara göre dağılımı	46
Şekil 14: Bebeklerin HIF-1 α değerlerinin gruplara göre dağılımı	47
Şekil 15: Çalışmaya alınan gebelerin eylem öncesi, eylem sırasında ve doğum sonrasında kan HIF1 α düzeyleri ortalamaları ile bebeklerinin kan HIF1Alfa düzeylerinin zamana göre değişimleri	48
Şekil 16: Eylem öncesinde adrenomedulin değerlerinin gruplara göre dağılımı	49
Şekil 17: Eylem sırasında adrenomedulin değerlerinin gruplara göre dağılımı	50
Şekil 18: Doğum sonrası adrenomedulin değerlerinin gruplara göre dağılımı	51
Şekil 19: Yenidoğanların adrenomedulin değerlerinin gruplara göre dağılımı	52
Şekil 20: Çalışmaya alınan gebelerin ve bebeklerinin adrenomedullin değerlerinin zamana göre değişimleri	53
Şekil 21: Grupların eylem öncesi ve eylem sırasındaki HIF -1 α düzeylerinin karşılaştırılması	54
Şekil 22: Grupların eylem sırasında ve postpartum HIF -1 α düzeylerinin karşılaştırılması	55
Şekil 23: Grupların eylem öncesi ve sırasındaki adrenomedullin düzeylerinin karşılaştırılması	56
Şekil 24: Grupların eylem sırasında ve postpartum adrenomedullin düzeylerinin karşılaştırılması	57

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Katılımcıların bebeklerinin gruplara göre cinsiyet dağılımı	36
Tablo 2: Katılımcıların ve Bebeklerinin Demografik Verileri ve Genel Bilgiler	43



1.GİRİŞ

Gebelik oksidatif strese duyarlılığın arttığı fizyolojik bir durumdur (1). Eğer reaktif oksijen metabolitleri (ROM) üretimi ile vücudun antioksidan sistemi arasında bir dengesizlik olursa vücutta bir oksidatif stres varlığından söz edilir (2). Gebelikte artmış oksidatif stres preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği veya erken doğum gibi çeşitli komplikasyonlara yol açabilir (2).

Doğum eylemi hem anne hem de yenidoğan için ciddi oksidatif strese yol açabilen bir durumdur. Bu oksidatif stres, doğum eylemi esnasında ortaya çıkan serbest radikallerin anne ve bebeğin kendi antioksidan sistemleri tarafından nötralize edilmesiyle yok edilir (3). Aksi takdirde özellikle prematur yenidoğanlarda ciddi komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır (4).

Doğum eylemini esnasında oksidatif stresin artmasına sebep olan çeşitli faktörler vardır. Bu faktörlerden biri gebelik ve doğum eylemi esnasında artan oksijen tüketiminin bir sonucu olarak mitokondrial solunumun hızının artması ve elektron transport zincirinde elektron kaybının artması sonucu ortaya ROM'lerinin çıkmasıdır (5-6). Buna ek olarak normal doğum eyleminin ilerlemesi esnasında myometrial hücrelerdeki güçlü kontraksiyonlar ve buna bağlı olarak intrauterin basınçtaki artış uteroplasental kan akışını azaltır (7). Kontraksiyonların ve relaksasyon dönemlerindeki iskemi ve reperfüzyon siklusleri ROM üretimine katkıda bulunur (7). İntrauterin ve ekstra uterin çevreye hızlı ve aniden geçen fetüsün bu ortama ayak uydurması da oksidatif stresi ortaya çıkaran bir diğer husus olarak değerlendirilebilir(3).

Doğum eylemi esnasında ROM artışına yol açan bir diğer faktör travayın provoke ettiği inflamasyondur. Travay pek çok proinflamatuvar mediatorun salınımıyla ilişkilidir. Bu mediatörler arasında araşidonik asit metabolitleri (örn: prostaglandin E₂), TNF alfa ve IL-6 sayılabilir. Bu mediatörler ROM ve serbest radikallerin oluşumunu arttıran birer inflamatuvar sinyale aracılık ederler (8-9).

Adrenomedullin, vazorelaksan ve hipotansif etkileri olduğu tespit edilmiş bir peptittir(10). Gebelik esnasında adrenomedullin konsantrasyonu artar (11). Rat ve farelerdeki plasental dokularda adrenomedullin ve adrenomedullin reseptörlerinin ekspresyonunun arttığı tespit edilmiştir (12). Dahası gebeliğin ikinci trimesterinde fetoplasental ünite de adrenomedullin. ve immun reaktif adrenomedullin mRNA'sı tespit

edilmiştir(13). Bu bulgular adrenomedullin'nin gebelerde vaskuler fonksiyonlara ek olarak fetoplental ünitenin fonksiyonlarında da görev aldığını düşündürmektedir. adrenomedullin nin vazorelaksan etkileri sayesinde travayda oluşan inflamasyon ve hipoksik ortamla mücadelede etkilerinin olması muhtemeldir.

HIF (hipoxia inducible factor), plasentada meydana gelen oksijen basıncı değişikliklerinin düzenlenmesinde rol alan bir transkripsiyon faktörüdür (14). Aktif formu alfa subünitidir. HIF-1 α oksijene duyarlıdır ve normal oksijen kontrasyonlarında hızla inaktive olur (14). HIF ekspresyonu özellikle erken gebelerde plasentanın düşük oksijen basıncıyla karşı karşıya olduğu durumlarda yüksek miktarlarda eksprese edilmektedir (15). Travayda meydana gelen hipoksik ortamlarda da HIF-1 α 'nın bir rolünün olması muhtemeldir.

Bu çalışmada doğum şeklinin maternal ve fetal oksidatif stres üzerine olan etkisinin tespit edilmesi hedeflenmiştir. Bu amaçla normal vajinal doğum, acil sezaryen ve elektif sezaryen doğum yapmış anne ve bebeklerde adrenomedullin ve HIF-1 α konsantrasyonları karşılaştırılmıştır. Çalışmamızın, oksidatif strese duyarlı olan annelerin ve prematur/intrauterin gelişme geriliği olan bebeklerin tedavilerinin sağlanmasında hedef alınacak moleküllerin ve yolakların tespit edilmesine yardımcı olacağı kanaatindeyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Gebelik ve Oksidatif Stres

ROM, metabolizmanın ve oksijenli solunumun ürünü olan moleküler oksijenin indirgenmesi sonucu ortaya çıkan moleküllerdir. Bu moleküllerin çeşitli kimyasal etkileri vardır ve vücutta pek çok farklı haberleşme ve sinyal sistemlerinin aktive edilmesinde rol alırlar. ROM'un en önemli etkileri arasında hücre büyümesi ve farklılaşması, ekstrasellüler matriks üretim ve yıkımının düzenlenmesi, nitrik oksit (NO) inaktivasyonu ve kinazların aktivasyonu sayılabilir (16). ROM bu önemli fizyolojik olayların gerçekleşebilmesi için büyük öneme sahip moleküller olmakla birlikte eğer ROM metabolizması kontrol altında olmazsa hücre komponentleri üzerinde yıkıcı etkiler oluşturabilirler. Bu yıkıcı etkiler arasında uzun zincirli yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucu hücre membranının zararlanması, proteinlerin oksidasyon ve nitrasyonu, DNA hasarı ve yıkımı sayılabilir (17). ROM'un zararlı etkilerinin dengede tutulabilmesi için hücrelerin kendi içlerinde antioksidan sistemler bulunur. Bu antioksidan sistemler arasında vitamin C ve E, süperoksit dismutaz (SOD) gibi enzimler, katalaz ve glutatyon peroksidaz aileleri ile polifenoller sayılabilir. Aynı zamanda mangan, selenyum, çinko ve bakır gibi iz elementleri de ROM zararlı etkilerinin önlenmesinde görev almaktadır (17).

Oksidatif stres ROM üretiminin antioksidan kapasiteyi aştığı durumlarda ortaya çıkar. Oksidatif stres, preeklampsi ve gebeliğin indüklediği hipertansiyonu da içeren pek çok gebelikle ilişkili patolojik durumda rol oynamaktadır (18). Maternal intra plasental sirkülasyon implantasyondan hemen sonra başlar. Plasentasyon süreci 10 gebelik haftasına kadar düşük oksijen basıncı olan bir ortamda gerçekleşmektedir (19). Hipoksik çevre, trofoblast proliferasyonu ve maternal spiral arterlerin invazyonunun ve düzenlenmesinin sağlanabilmesi gereklidir (19). Gebeliğin erken dönemlerinde, endovasküler trofoblast hücreleri tarafından desidual damarlar tıkanır ve buna bağlı olarak rölatif olarak hipoksik bir uterin çevre oluşur. Bu hipoksik uterin çevre, trofoblastları oksidatif stresle indüklenen zararlanmadan korur (20). Yüksek seviyelerdeki oksidatif stres ise hücre ölümüne veya fonksiyon kaybına neden olacak önemli biyolojik moleküllerin hasarlanmasına yol açarlar. Çok hızlı bir büyüme ve gelişme göstermekte olan trofoblast hücrelerinin oksidatif strese maruz kalması bu hücrelerin fonksiyonlarının bozulması veya ölümüyle sonuçlanarak düşüğe sebep

olabilir. Erken gebelikte sinsityotrofoblastların aşırı oksidatif zararlanmaya maruz kalmasının düşük için majör bir kolaylaştırıcı faktör olduğu düşünülmektedir (20). Yaklaşık 10-12 gebelik haftalarında başarılı şekilde sonuçlanan spiral arterlerin remodelling sürecinden sonra ise tıkalı damarlar açılır uteroplasental kan akımının dirençle karşılaşmadan devamlı olması sağlanır (21). Kan akımının bu şekilde düzenlenmesi ile dokuların oksijen basıncında hızlı bir yükselme oluşur ve yüksek oksijen basıncı human koryonik gonadotropin (hCG) ve p450 sitokrom aromataz gibi östrojen sentezinde rol alan enzimlerin üretimi tetiklenir (22). Oksijenizasyondaki bu ani yükseliş ROM üretiminde ve buna bağlı olarak da antioksidan enzimlerin üretiminde bir artışa sebep olmaktadır (22).

Preeklampsi gibi oksidatif stresle ilişkili patolojik durumların bir sebebi ise, plasantasyonun erken evrelerinde trofoblastların yetersiz invazyonudur. Spiral arterlerin tamamlanmamış remodellingi intermitan ve daha pulsatil bir kan akımıyla sonuçlanır ve böylece iskemi/reperfüzyon tipi hasarlanmalarda artış meydana gelir (23). Aşırı ROM üretimi spontan abort, tekrarlayan gebelik kayıpları, preeklampsi ve intra uterin gelişim kısıtlılığı (IUGR) ile ilişkilidir (24).

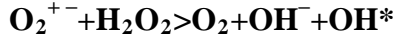
2.2 ROM ve Fizyolojik Etkileri

ROM, oksijen (O_2) tüketimi sürecinin kritik safhalarında üretilen metabolitlerdir (25). Bu metabolitler, diğer moleküllerle etkileşebilen reaktif ara ürünlerde içerir. Bu reaktivite O_2 atomunun en dış katmanında bulunan bir veya iki adet eşleşmemiş elektrondan kaynaklanır. Ek olarak, O_2 ve nitrojen tüketimine bağlı oluşan biyolojik tepkimelerin son ürünleri yüksek derecede önem taşıyan metabolik ihtiyaçların karşılanmasında önemli rol oynarlar (18).

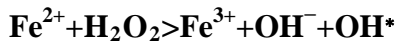
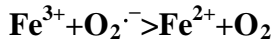
Biyolojik sistemler bol miktarda O_2 bulundururlar. O_2 , diğer radikallerle hızlı şekilde tepkimeye girebilir. Serbest radikallerin çoğunlukla O_2 'nin kendisinden kaynaklanır ve özellikle redükte metabolitler vücuttaki normal biyolojik tepkimelerin sonucu olarak oluşur. ROM potansiyel olarak toksik ara ürünlerdir ve sıklıkla oksidatif stresin oluştururlar (26).

Aşağıda verilmiş olan Haber-Weiss reaksiyonu yüksek derecede reaktif hidroksil radikallerinin (OH^*) üretilmesindeki en önemli tepkimedir (27). Bu reaksiyonda, süperoksit (SO) anyonu ve hidrojen peroksit (H_2O_2) 'in birbirleriyle tepkimeye

girdiklerinde oluşan metabolitlerden çok daha toksik radikaller oluşmaktadır (26,27). Neyse ki bu reaksiyon biyolojik sistemlerde termodinamik olarak tercih edilmeyen bir reaksiyondur.



Fenton reaksiyonunda iki reaksiyon birbirini izler ve OH^* üretiminde metal iyonları da kullanılır. Bu reaksiyon aşağıda gösterilmiştir (26).



Bakır (Cu) ve demir ($\text{Fe}^{2+/3+}$) gibi katyonlar ROM üretimine anlamlı katkılarda bulunurlar. Diğer taraftan ethylenediamine tetra-acetic acid (EDTA) ve transferrin gibi metalik iyon şelatörleri bu katyonları bağlayarak ROM üretim kapasitelerini inhibe edebilirler.

Oksijenaz reaksiyonu ve elektron transport zinciri gibi O_2 'yi substrat olarak kullanan reaksiyonlar sonucunda yüksek miktarlarda ROM üretilir. Bu ROM'ların en yaygını SO anyonudur (29). En fazla ROM mitokondrial respiratuar zincirde elektron transportu esnasında oluşur (25). SO anyonunun diğer kaynakları arasında endoplazmik retikulumdaki kısa elektron zinciri, sitokrom P450, diğer oksido-redüktazlar ve nicotinamid adenin dinucleotide fosfat (NADPH) oksidaz enzim aktivitesi sayılabilir. NADPH özellikle erken gebelik dönemlerinde esansiyel maddelerin üretiminden sorumludur (18,25).

Mitokondri hücredeki metabolik aktivitelerin merkezindedir ve fonksiyonlarındaki bir bozulma adenin trifosfat (ATP) üretiminde aksamalara rol açar. ATP'den sağlanan enerji gamet fonksiyonları için esansiyeldir. Mitokondri ROM üretiminin majör bölgesi olsa da aşırı ROM üretimi oosit ve embriyodaki mitokondrial aktiviteyi bozabilir. Bu mitokondrial disfonksiyon ve OS hücre bölünmesini durdurabilir (30,31). ROM seviyesindeki orta dereceli artışlar hücre proliferasyonu ve büyümesini stimüle eder ve normal fizyolojik fonksiyonların gerçekleştirilebilmesine izin verir. Aynı zamanda aşırı ROM seviyeleri ise hücre zararlanmaya rol açar (DNA, lipid membranlar ve proteinlerde yıkım gibi).

SO anyonu süperoksit dismutaz (SOD) enzimi ile detoksifiye edilir ve H_2O_2 'ye çevrilir. Katalaz ve glutatyon peroksidaz (GPx) ise son ürün olan suya (H_2O) 'ya dönüşümünü katalize eder. H_2O_2 teknik olarak serbest radikal olmasa da sıklıkla serbest radikallerden biri gibi kabul edilir. Zira serbest radikallerin üretimi ve yıkımında sıklıkla rol oynamaktadır. Antioksidan savunma sistemi ROM üretimini kontrol altına tutamazsa SO ve H_2O_2 daha toksik bir madde olan hidroksil iyonu (OH^*) üretimi artar. Bu iyon pürin ve pirimidinleri modifiye eder ve sonuç olarak DNA bantları yıkılır ve DNA hasarı oluşur (32).

Hemostazın sağlanması ve zararlanmış hücrelerin yıkılmasında apoptozis kilit rol oynar. ROM üretimindeki aşırı artış, elektron transport zincirindeki inhibisyon, antioksidan savunma sisteminin zayıflığı ve apoptozis aktive edici proteinlerin varlığı apoptozisi ortaya çıkaran etkenlerdir (33).

2.3 Reaktif Nitrojen Metabolitleri

Reaktif nitrojen metabolitleri (RNM), nitrik oksit(NO) ve nitrojen dioksit(NO_2)'i içerir nonreaktif metabolitler olan peroksinitrat ($ONOO^-$) ve nitrozaminde bu gruptadır (34). Memelilerde RNM sıklıkla NO'dan üretilir. NO ise O_2 ve L-arginine üretilmektedir. NO'nun, SO anyonu ile reaksiyonu sonucu peroksinitrit oluşur (18). Peroksinitrit, normalde enzim fonksiyonları ve sinyal iletiminde görev olan pek çok tirozin molekülünü nitroze etme ve lipid peroksidasyonu yapabilme kabiliyeti olan bir moleküldür (34).

NO, pek çok fizyolojik ve patolojik prosese dahil olan, vazodilatör özellikte bir serbest radikaldir. Önemli bir hücrel sinyal molekülüdür. NO molekülünün vazodilatör etkileri terapötik olabilse de RNS'nin aşırı üretimi proteinlerin yapısını ve fonksiyonlarını bozar. Buna bağlı olarak, katalitik enzim aktivitesinde değişiklikler, hücrel yapıda değişiklikler ve hücre içi sinyal iletiminde bozulmalar görülebilir (25,29). OS vazomotor cevabı bozar. NO etkileri sonucu, NO ve SO anyonu arasındaki etkileşimlere bağlı olarak ROM üretiminde artış izlenebilir (35,36). L-arjinin yokluğunda ve antioksidan durumun yetersiz kaldığı durumlarda SO anyonunun üretiminde artış oluşur (34,35). SO anyonundaki artış, SO'nun kendisiyle NO arasındaki reaksiyonları tetikler ve peroksinitrit oluşur ve sitotoksitede aşırı derecede hızlanır

(35). Hücrelerin normal yaşamlarını sürdürebilmeleri büyük ölçüde NO'nun fizyolojik seviyelerde bulunmasına bağlıdır (37).

Hücre içinde NO aktivitesi, NO seviyesine, hücrenin redoks durumuna, metal, protein ve tiollerin hücre içindeki miktarlarına bağlı olarak değişir (34). NO etkilerinin konsantrasyona bağımlı olduğundan cyclic guanosine monophosphate (cGMP), NO bağımlı sinyal iletiminde ikinci mesajcı olarak görev yaptığı düşünülmektedir. cGMP'nin bu etkisi NO'nun düşük konsantrasyonlarında ortaya çıkmaktadır ($<1\mu M$) (34,38).

Nitric oxide synthase (NOS) enzim sistemi elektron donörü olarak NADPH kullanır ve O_2 ile L-arginine kullanarak NO sentezini sağlar (39). NOS enzim sisteminin izoformları: nöronal NOS (nNOS veya NOS I), induklenebilir NOS (iNOS veya NOS II) ve endotelial NOS (eNOS veya NOS III) 'dur. Genelde eNOS ve nNOS tarafından üretilen NO fizyolojik durumlarda kullanılırken iNOS tarafından üretilen NO patofizyolojik durumlarda kullanılmaktadır. NOS ailesinin izoformları kendi özel genleri tarafından kodlanır. Bir nörotransmitter olarak görev yapan nNOS izoformlarından farklı olarak iNOS izoformları özellikle sitokinler tarafından indüklenmiş olan makrofajlarda bulunur. eNOS aktivitesi luteinize edici hormon (LH) pikinde ve hCG'ye yanıt olarak artar (25).

Estradiol ve vasküler endotelial growth faktör (VEGF) aktivitesine ile artan intrasellüler kalsiyum (Ca) konsantrasyonu eNOS aktivitesini düzenler (40,41). Ancak kapasitatif Ca girişi (CCE) olarak bilinen Ca'un plazma membranlarından devamlı akımı sonucu yükselen hücre içi Ca konsantrasyonu eNOS aktivitesinin devamlılığı için esansiyeldir (42). Bu sayede vasküler tonus düzenlenmektedir (43). Sağlıklı gebelik gibi uzun süreli durumlarda vazodilatasyon özellikle uterin damarlarda belirgindir (43). Gebelik esnasında devamlı Ca akışı ve CCE cevabına bağlı Ca yükselmesi eNOS aktivitesinin sağlanması için gereklidir (44,45). Bu aktivite sonucu normal gebeliğe bağlı vasküler değişiklikler sağlanır. Hipoksik durumlar NOS aktivitesini düzenlerken koyunlarda kronik hipoksiye cevap olarak eNOS aktivitesinde artış gözlenir (46). NO'nun suboptimal vasküler endotelial üretiminde ise insanlarda hipertansiyon oluştuğu tespit edilmiştir (47). CCE sinyal cevabına bağlı devamlı vazodilatasyon oluşan gebeliğe bağlı patolojik durumlar IUGR ve hipertansiyonun ölümcül sonuçlar doğurabildiği preeklampsiye yol açabilir (48).

2.4 Antioksidan Savunma Mekanizmaları

Antioksidanlar, artmış ROM yükünü detoksifiye ederek hassas oksidan/anti oksidan dengesini sağlayan maddelerdir.

Enzimatik antioksidanların metalik bir merkezleri vardır. Bu metalik merkez enzimatik antioksidanlara elektron transferi yeteneği verir ve moleküllerin detoksifikasyon sürecinin dengeli şekilde ilerlemesini sağlar. Bu antioksidanlar aşırı ROM üretimini dengeler ve hücresel yapıların hasarlanmasını önler. Endojen antioksidan sistemler SOD, katalaz, GPx ve glutatyon oksidazı içerir.

SO anyonunun SOD tarafından H_2O_2 molekülüne dönüştürülmesi antioksidatif reaksiyonların temelini oluşturur. SOD üç enzimden oluşur. Bu enzimler SOD1, SOD2 ve SOD3 olarak adlandırılır (25). SOD1 sitozolde yerleşir ve metal kofaktör olarak bakır ve çinko içerir. SOD2 mitokondrial izoform olup mangan içerir. SOD3 ise ekstrasellüler formdur ve bakır ve çinko içermektedir (25).

Glutatyon(GSH) ailesi GPx, Glutatyon S Transferaz ve GSH redüktazdan oluşur. Gpx, GSH'nin redükte formunu H^+ vericisi olarak kullanır ve peroksitleri indirger. GSH'nin tükenmesi DNA hasarı ve H_2O_2 konsantrasyonlarında yükselmeye sonuçlanır. H_2O_2 molekülünün H_2O ve O_2 ' ye indirgenmesi esnasında GSH molekülü GPx tarafından GSSG'ye okside edilir. GSH redüktaz geri dönüşümlü bir reaksiyonu katalizler. Bu reaksiyonda NADPH'den bir protonu GSSG 'ye transfer ederek GSH 'nin geri dönüşümünü sağlar (49).

GSH peroksidaz 5 izoformdan oluşur. GPx1 sitozolik formdur ve dokularda yaygın olarak bulunur (25,49). GPx2 gastrointestinal formdur ve spesifik bir fonksiyonu tespit edilememiştir. GPx3 plazma ve epididimide bulunmaktadır. GPx4, özellikle biyolojik membranlardaki fosfolipit hidroperoksidi detoksifiye eder. Vitamin E (α -tocopherol) GPx4 eksikliği olan hücreleri hücre ölümünden korur (50). GPx5 epididimide bulunur(49). GSH hücrede en önemli tiol koruyucusudur. Sitozolde sistein, glutamat ve glisinden sentez edilir. Seviyeleri denovo sentez esnasında kontrol edilir. Sentez reaksiyonunu γ -glutamilsistein sentetaz ve glutatyon sentetaz enzimleri katalizler (25,49).

Non-enzimatik antioksidanlar diyet desteklerini ve sentetik antioksidanları içerir. Bu grupta vitamin C, GSH, taurine, hipotaurine, vitamin E, Zn, selenyum (Se), beta-karoten ve karoten bulunur (51).

Vitamin C (askorbik asit), ROM'u indirgeyerek nötralize edebilen bir redoks katalizörüdür. GSH ile reaksiyonları sonucu redükte formları elde edilir ve protein disülfit izomeraz ve glutaredoksinlerle katalize edilir (51).

Sistein ve sisteamin (CSH), oositin GSH içeriğini yükseltir. CSH yüksek GSH seviyelerinin sağlanabilmesi için gerekli bir antioksidandır. Buna ek olarak CSH den bir diğer antioksidan olan hipotaurin üretilir (52).

Taurini de içeren pek çok aminoasitin konsantrasyonlarında follikulogenez esnasında dikkate değer dalgalanmalar meydana gelir. Taurin ve hipotaurin gametlerdeki redoks hemostazının sağlanmasında görev alır. Her ikisi de lipit peroksidasyon ürünlerini nötralize eder. Hipotaurin ekstradan hidroksil radikallerini de nötralize edebilir (52).

GSH gibi tioredoxin (Trx) sistemi de gen fonksiyonlarını düzenler ve çeşitli enzimlerin aktivitelerini düzenler. Trx redüktaz enzimi ile H_2O_2 'yi detoksifiye eder ve redükte eder (53). Normalde Trx apoptosis-regulating signal kinase (ASK)1'a bağlıdır ve onu inaktive eder. Trx'in tiol grubu SO anyonuyla okside olduğunda ASK1 Trx'den ayrılır ve apoptozisi artırır. ASK1 H_2O_2 'ye maruziyet veya hipoksi-reoksijenizasyon durumlarında da aktive olur ve vitamin C ve E ile inaktive olur (18). Rtx sistemi aynı zamanda kadın üreme sistemi ve fetal gelişimde de rol oynamaktadır. Zira bu sistem hücre büyümesi, diferansiyasyonu ve ölümünü düzenlemekte rol oynamaktadır (18).

Vitamin E (α -tokoferol), antioksidan aktivitesi olan yağda çözünür bir vitamindir. Sekiz tokoferol ve tokotrienleri içerir. Lipit peroksidasyonu sırasında oluşan lipit radikalleri ile reaksiyona girdiğinden antioksidan aktivitede büyük rol oynamaktadırlar (54). Bu reaksiyon sonucu, askorbat, retinol veya ubiquinol gibi diğer antioksidanlar tarafından redükte forma dönüşebilen okside α -tokoferol üretilir (54).

Melatonin hormonu ise vitamin C ve E ile GSH'nin aksine insan vücudunda üretilen bir antioksidandır. Melatonin okside olduğunda redükte formuna geri dönemez. Transferin ve ferritin, şelasyon sonucu serbest radikallerin katalizlendiği reaksiyonlarda

koruyucu rol üstlenerek antioksidan savunma sistemine destek olur (55). Selenyum, bakır ve çinko gibi nutrisyonel elementler kendileri antioksidan olmamalarına rağmen bazı antioksidan enzimlerin aktivitesinin sağlanmasını için gereklidir (54).

2.5 Hücrede Redoks Sinyal Mekanizması

Oosit ve embriyo metabolizmasının redoks durumu elektron transport zincirinin aktivitesi ile yakından ilişkilidir (33). Graaf follikülündeki önemli ROM kaynakları arasında makrofajlar, nötrofiller ve granuloza hücreleri sayılabilir. Follikulogenez sırasında oositleri oksidatif hasarlanmadan koruyan antioksidan sistemleri arasında katalaz, SOD, glutatyon transferaz, ısı şok proteini(HSP) 27 ve protein izomeraz sayılabilir (56).

ROM diğer moleküllerle reaksiyona girerek pek çok hücrenel komponenti ve mekanizmayı bozma kapasitesine sahiptir. ROM üretiminin aşırı olması birçok sinyalizasyon mekanizmasını da bozabilir (33). ROM sadece bu mekanizmaları direk bozarak zarar vermez. Aynı zamanda bu mekanizmaların ara reaksiyonlarında ikinci mesajcı gibi davranarak da sinyalizasyon sistemini bozabilir (57).

Redoks-duyarlı transkripsiyon faktörleri olan AP-1, p53 ve NF-kappa B aktivasyonu sonucu ortaya çıkan proinflamatuvar subsratlar ve sitokinlerin ekspresyonlarının modülasyonu sonucu olarak da ROM tarafından indüklenen hasarlanmalar ortaya çıkabilir. Normal koşullarda NF-kappa B inaktiftir. Proinflamatuvar sitokinler olan IL1 ve TNF alfa konsantrasyonları arttığında apoptozis kaskadı aktive olur ve hücre ölümü meydana gelir. Antioksidanlar sulfalazine, vitamin C ve E ise bu hasarı NF-kappa B'nin aktivasyonunu önleyerek durdurabilir (58).

Aşırı ROM üretiminin hücre ölümüyle sonlanan bu zararlı saldırıları şu mekanizmalarla oluşmaktadır (18);

1. İyon kanallarının açılması: Aşırı ROM endoplazmik retikulumdan Ca^{2+} salınmasına yol açar. Bu durum mitokondrial permeabilityyi artırır. Bunun sonucu olarak mitokondrial membranunun instabil hale gelir ve ATP üretimi kesintiye uğrar.

2. Lipit Peroksidasyonu: bu durum, poliunsatüre yağ asidi zincirlerinin yaygın olduğu bölgelerde meydana gelir. Bu zincirler O_2 ile reaksiyona girer. Peroxil radikalleri oluşur ve bu radikaller diğer yağ asitlerinden H^+ alarak devamlı bir reaksiyon

oluşturur. Vitamin E hidrofobik kuyruğu ve yağda eriyebilirlik özellikleri sayesinde bu zincir reaksiyonlarını durdurabilir.

3. Protein Modifikasyonları: Amino asitler oksidatif zararlanmanın hedefleridirler. Yan zincirlerin direk oksidasyonu karbonil grubu formasyonuna yol açabilir.

4. DNA Oksidasyonu: Mitokondrial DNA elektron transport zincirinde bulunan O_2^- iyonu, histon proteini koruması olmaması ve tamir mekanizmalarının olamaması sebebiyle ROM saldırılarına özellikle hedef olmaktadır.

2.6 Oksidatif Stres ve Gebelik Komplikasyonları:

2.6.1 Plasenta

Plasenta anne adayı ve fetüs arasında bağlantı kurarak besin, oksijen ve hormon değişimine olanak sağlayan gebeliğin devamı için hayati bir organdır. Aynı zamanda gelişmekte olan fetusa koruma ve immunité sağlar. İnsanlarda normal Plasentasyon maternal spiral arterlerin trofoblastlar tarafından düzgün bir şekilde invazyonu ile başlar (24).

Trofoblastik plaklarla tıkanmış olan maternal spiral arterlerin açılmasından önce düşük oksijen basıncı erken gebelikte normal ve fizyolojik bir hipoksik durumdadır (59). Bu esnada sinsityotrofoblastlar antioksidanlardan yoksundur ve oksidatif hasarlanmaya hassastır (60,61).

Gebeliğin 10 ve 12 haftaları arasında trofoblastik plaklar maternal spiral arterlerden temizlenir ve intervilloz aralık maternal kan ile dolar. Bu durum oksijen basıncında keskin bir yükselmeye sebep olur (62). Böylece plasenta oksidatif strese yol açan ciddi bir ROM yüküyle karşı karşıya kalır (62).

Fizyolojik konsantrasyonlarda ROM hücre proliferasyonunu ve gen ekspresyonunu stimüle eder (63). Plasentanın birinci trimesterin sonlarında artmış OS ve oksijen basıncına uyum sağlaması için antioksidan gen ekspresyonu ve aktivitesi up-regüle olur ve fetal dokuların ROM etkisine bağlı olarak kritik organogenez ve embriogenez basamaklarında zarar görmesi önlenir (18). Bilinen plasental antioksidanlar hem oksijenaz (HO)-1 ve -2, Cu, Zn-SOD, katalaz ve GPx 'dir (64).

2.6.2 Spontan Abortu

Spontan abortus, gebeliğin 20. haftasından veya fetüsün 500 gram ağırlığa ulaşmasından önce istemsiz olarak sonlanması olarak tanımlanır. Tanı almış gebeliklerin %8-20'si gebeliğin 20. haftasına varmadan önce sonlanmaktadır. Tüm düşüklerin yaklaşık %50'si kromozomal anomalilerden dolayı meydana gelir. Konjenital anomaliler ve annenin uterin anomali, enfeksiyonlar, hastalıklar ve idiyomatik sebeplerde geri kalan faktörlerdir (65).

Plasental OS spontan abortusun kolaylaştırıcı faktörleri arasındadır. Normal gebeliklerde plasentada 10 ile 12. gebelik haftaları arasında bir oksijen artışı yaşanır. Bu OS antioksidan aktivite ile normal seviyeye çekilir (62). Düşük vakalarında ise maternal intraplasental sirkülasyonun başlangıcı kendiliğinden ve prematür olarak 8-9 gebelik haftalarında olur (62). Bu plasentalarda ise villuslerde nitrotyrosine ve apoptozis markerleri daha yüksek bulunmuştur (66,67). Bu durum oksidatif stresin trofoblastlara zarar vererek spontan aborta yol açtığını düşündürmektedir (18). Antioksidan enzimler bu haftalarda artmış ROM yükünü dengeleyememektedir. Çünkü antioksidanların ekspresyonu ve aktiviteleri gestasyonel yaşla birlikte artmaktadır (62).

Ekstrasellüler matriks ve kollajen turnoverinin bir biomarkeri olan serum prolidase aktivitesi erken gebelik kayıpları olan hastalarda daha düşük seviyelerde bulunmuştur. Serum prolidase seviyelerinin artmış OS ile negatif korelasyonu vardır (68).

Erken gebelik kaybı olan hastalarda yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) antioksidan durumunun hassas bir belirteci olan serum paraoksonase/arylesterase aktivitesinde düşme tespit edilmiştir. Bu hastalarda lipit hidroperoksit seviyeleri düşüktür (69).

Oksidatif stres endoplazmik retikulumdaki hemostazı etkiler. Endoplazmik OS devamlı olması halinde endoplazmik stres daha da güçlenir ve desidual hücrelerde apoptozis artarak erken gebelik kaybıyla sonuçlanır (70).

2.6.3 Tekrarlayan Gebelik Kaybı

Tekrarlayan gebelik kaybı (TGK) 3 ve daha fazla gebelik kaybı olarak tanımlanır ve insidansı %1-3 olarak tespit edilmiştir (71-73). Vakaların ancak %50

sinde etiyolojik sebep tespit edilebilmektedir. Diğer %50 vakada etiyoloji tespit edilemese de bazı çalışmalar OS 'nin etiyolojik faktör olabileceğini işaret etmektedir(71-73).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda desiduada bulunan uterin natural killer (NK) hücrelerinin plasentanın düzgün büyüme ve gelişmesi için gerekli olduğunu düşündüren bulgulara ulaşılmıştır. Anjiojenik faktörler spiral arterlerde düzgün remodeling sağlanması için anahtar öneme sahiptir. NK hücrelerinin TGK dan suçlanmalarının sebebi, erken gebelik dönemlerinde uterin NK tarafından salgılanan anjiojenik faktörlerin yüksek düzeyde olduğunun tespit edilmesidir (74). Aynı zamanda TGK olan hastalarda NK hücreleri tarafından salgılanan endotelial hücre anjiogenesis faktörleride yüksek miktarlarda bulunmuştur (75).

Sinsityotroblastların anormal plasantasyon sebebiyle OS 'ye artmış duyarlılığı TGK' nın etyolojik faktörlerinden biri olabilir (76). TGK hastalarında plazma lipit peroksidaz ve GSH seviyeleri yüksek, vitamin E ve β -karoten seviyeleri düşük bulunmuştur (77). Dahası, TGK öyküsü olan kadınlarda GSH seviyelerindeki anlamlı yükseklik artmış OS' ye cevabı işaret etmektedir (78). Antioksidan enzimlerdeki polimorfizm TGK için yüksek riskle ilişkili bulunmuştur (79,80).

2.6.4 Preeklampsi

Preeklampsi daha önce normal tansiyon değerleri olan kadınları etkileyen bir multisistem hastalıktır. Tüm dünyada maternal ve fetal mortalite ve morbiditeye neden olan bu hastalığın insidansı %3-14 arasındadır (81,82). Preeklampsi tanısı klinik olarak, gebelik öncesinde normotansif olan bir kadında 20. gebelik haftasından sonra başlayan tansiyon değerinin 140/90 mm/ Hg üzerinde olması ve proteinüri ve/veya end organ hasarının bu duruma eşlik etmesi olarak tanımlanır (82). Hipertansiyon ve end organ hasarı semptom ve bulguları hastalığın ciddiyetinin değerlendirilmesinde kullanılır. Proteinürinin şiddeti veya intrauterin gelişme geriliğinin varlığı hastalığın şiddetine karar verme kriterleri arasından çıkarılmıştır. (82).

Preeklampsi eğer 34 gebelik haftasından önce başlarsa erken başlangıçlı daha sonra başlarsa geç başlangıçlı preeklampsi olarak tanımlanır. En önemli patofizyolojik nedenler fokal vazospazm ve intravasküler sıvının ekstravasküler alana kaçmasıdır. Vazospazmın kesin nedeni bilinmemekle beraber vazodilatatör ve vazokonstrüktör

ajanlar arasındaki etkileşimlerin bazı önemli organların perfuzyonunu azalttığı düşünülmektedir. Bu ajanlara örnek olarak NO, endothelin 1, angiotensin II, prostasiklin ve thromboxane örnek olarak verilebilir. Sıvı kaçağı ise kolloid osmotik basıncın azalması ve vasküler permeabilitenin artması sonucu oluşmaktadır (83,84).

Plasental iskemi ve hipoksi OS yükünü artırır ve bu durum endotelial hücre fonksiyonlarını bozar (82). Normal gebeliklerde OS normal fonksiyonların sağlanabilmesi için gereklidir ancak preeklampsi de çok yüksek düzeylerde OS söz konusudur (85).

Plasental OS indikatörleri olan yükselmiş protein karbonilleri, lipid peroksitler, nitrotirozin rezidüleri ve DNA oksidasyonu erken başlangıçlı preeklampsi ile ilişkilidir (86). Preeklampside izlenen OS, spiral arterlerin yetersiz remodelizasyonundan kaynaklanır (87). Bu durum plasental perfuzyonun bozulmasına ve hafif seviyede bir iskemi/reperfüzyon hasarına yol açmaktadır (88). İskemi/reperfüzyon hasarı ise trofoblastik ve endotelial hücrelerden ROM üretiminde artışı tetikler (89). Mitojen activated protein kinaz (MAPK) osmotik stres, OS, ısı şok proteinleri ve proinflatuar sitokinler gibi uyarılara karşı direkt hücresel cevapla ilgili kinaz ailesinden proteinlerdir. P38, MAPK'ın katalitik aktivitesinde azalmaya yol açan nitrosilyonunda artışına sebep olur. Bu durum preeklampsi de gözlenen zayıf implantasyon ve gelişme kısıtlılığının sebebidir (24). Preeklampitik hastaların villoz trofoblastlarında izlenen aşırı apoptotik aktivite, OS tarafından indüklenir. Sinsityotrofoblastların mikrovillus membranına ait mikropartiküller preeklampitik annelerin kanlarında tespit edilmiştir. Bu mikropartiküller invitro olarak endotelial hücre hasarlanmasına yol açabilmektedir (90).

Plasental OS tespitinde H₂O₂, MDA veya thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) gibi ROM ve lipid peroksidasyon markerları kullanılabilir. Preeklampitik hastalarda bir vazokonstriktör olan H₂O₂'nin seviyeleri artar ve vasodilatatör olan NO'nun seviyeleri azalır (91). Bu durum preeklampsi de tesbit edilen hipertansiyon ve vazokonstriksiyonun açıklaması olabilir. ROM üretiminin bir başka önemli kaynağı olan nötrofil modülasyonu sonucu SO anyonu üretimi artar ve NO üretimi azalır. Böylece, preeklampitik hastalarda izlenen endotelial hücre hasarı meydana gelir (92).

Hipoksi/reoksijenizasyon veya H₂O₂ tarafından aktive edilen ASK1, VEGF için soluble bir reseptörün (sFlt-1) seviyelerinde artışa yol açar (93). Bu reseptör anjiojenik

özelliklere sahiptir (93). sFlt-1, preeklampsia patogenezinde rol oynar ve endotelial disfonksiyonla ilişkilidir (93). Vitamin C ile E ve sulfasalazine sFlt-1 seviyelerini düşürür (93).

Heme oxygenase-1 (HO-1), anti inflamatuvar sitoprotektif özellikleri olan antioksidan bir enzimdir (94). Trofoblastik hücre kültürlerinde hipoksi HO-1 ekspresyonunu stimüle eder (95). Plasental HO-1 seviyelerindeki düşüklük preeklampsia ile ilişkili olabilir (94). Son çalışmalarda preeklampitik hastaların kanlarında HO-1, HO-2, SOD, GPx ve katalazın sellüler mRNA ekspresyonunda düşüklük olduğu tespit edilmiştir (81,91).

NAD(P)H oksidaz ailesinin üyeleri, trofoblastlar ve vasküler endotelial hücreleri de içeren pek çok hücrede SO anyonunun en önemli üreteçleridir. Bu enzimlerin aktivasyonuna bağlı SO anyonundaki artış preeklampsia gelişmesinde rol oynayan pek çok mekanizmadan biri olabilir (96). Angiotensin reseptörü 1 (AT-1)'e karşı gelişen oto antikorlar, NAD(P)H oksidazı stimüle edebilirler ve ROM üretiminin bu yolla artırır (97). Trofoblast ve düz kas hücresi kültürlerinde, preeklampitik hastaların AT-1 reseptörlerinin hem SO üretimini hem de NAD(P)H oksidazın overekspresyonuna yol açtığı tespit edilmiştir (98). Gebeliğin 6-8 haftaları arasında plasental NAD(P)H aktivitesi tüm gebelik boyunca üretilenden daha fazla SO anyonu üretilmesini sağlamaktadır (99). Bu sebeple erken plasental gelişim belki de NAD(P)H oksidaz fonksiyonuna bağlı olarak oluşan farklı gen ekspresyonları sebebiyle, disregüle vasküler gelişme ve fonksiyonlardan etkileniyor olabilir (100). TNF- α ve okside LDL seviyeleri preeklampitik hastalarda artmıştır. Ayrıca NAD(P)H oksidazın endotelial izoformlarında aktivasyon olduğu tespit edilmiştir. Bu durum SO anyonunun üretiminde aşırı bir artışla sonuçlanır (96). Plasental NAD(P)H aktivasyonun mekanizması hala tam olarak anlaşılammıştır fakat OS bu hastalıkta rol oynuyor gibi görünmektedir.

Paraoksonase-1 (PON 1), HDL ile ilişkili bir enzimdir. LDL oksidasyonunu dengeler ve lipit peroksidasyonundan korur (101). PON1 seviyeleri preeklampitik hastalarda yüksektir ve OS 'nin hastalığın patogenezinde rol oynadığını destekler (102).

Preeklampsiden etkilenen hastalarda total antioksidant status (TAS), plasental GPx ve vitamin C ve E seviyelerinde düşüklük tespit edilmiştir (91,103). Uygunsuz vitamin C alımı preeklampsia riskini artırır (104). Bazı çalışmalar multivitaminlerin

perikonsepsiyonel alımının normal ve zayıf kadınlarda preeklampsi riskini azalttığı iddia edilmektedir (105).

2.6.5 İntrauterin Gelişim Kısıtlılığı

İntrauterin gelişim kısıtlılığı (IUGR), yenidoğanın doğum ağırlığının 10 persentilin altında olması şeklinde tanımlanır. Bu durum tüm yenidoğanların %10'unu etkiler ve perinatal mortalite ve morbiditeyi artırır (106). IUGR'nin en sık sebepleri plasental, fetal ve maternal faktörlerden oluşur. Preeklampsi IUGR'nin önemli bir sebebidir ve plasentadaki iskemi ve uteroplasental yetersizliğe bağlı gelişir (107). Uygunsuz spiral arteriol gelişimine sekonder plasental iskemi/reperfüzyon hasarı sonucu oluşan OS'ye bağlı olarak IUGR oluşur(108).

IUGR hastalarında serbest radikal aktivitesinde ve lipit peroksidasyon markerlarında artış tespit edilmiştir (109). Ek olarak IUGR hastalarıyla kontrol grubunu karşılaştıran çalışmalarda IUGR hastalarının plazma, plasenta ve göbek kordonu kanında MDA ve ksantin oksidaz seviyelerinde artış, antioksidan konsantrasyonlarında ise azalma tespit edilmiştir (108).

İskemi ve reperfüzyon hasarı ROM ve OS üretiminin önemli kaynaklarıdır. P53 geninin apoptotik düzenleyici aktivitesi villoz trofoblastlardaki hipoksik durumlarda önemli ölçüde artar. Bu apoptotik aktivite artışı sadece hipoksiye kıyasla hipoksi/reperfüzyon durumunda daha fazla ortaya çıkmaktadır (110). Dahası plasentadaki bozulmuş protein translasyonu ve sinyalizasyonu sinsityotrofoblastlarda endoplazmik retikulum (ER) stresine yol açar ve IUGR hastalarının plasentalarında tespit edilmiştir (86). ER stresi, plasental protein sentezini inhibe eder ve sonuçta apoptozisi tetikler (111). ER stresine bağlı olarak p38 ve NF-kappa B yolları indüklenir ve inflamatuvar yanıt alevlenir (86). Ca²⁺ homeostazında bozulma perfüzyonu bozar ve ER stresini artırır. Olayın kronisitesi plasental gelişim kısıtlılığını açıklayabilir (112).

2.6. 6 Preterm Doğum

Preterm doğum, doğumun 37 gebelik haftasından önce gerçekleşmesidir. Tüm dünyada perinatal morbidite ve mortaliteye sebep olmaktadır. İnsidansı %5-12'dir. Zamanlamanın haricinde miad ve preterm doğum ortak bir yolla oluşmaktadır. Preterm

doğumun etiyojisi ve başlatıcı mekanizması bilinmese de bazı yazarlar preterm doğum için sendrom tabirini kullanmaktadır (113).

Doğumun uterin komponentleri, uterin kontraksiyon, servikal dilatasyon ve desidual aktivasyondan oluşur (113). Term doğumlarda bu ortak yol fizyolojik sinyallerle aktive olurken preterm doğumda çeşitli etiyojistik faktörler ve risk faktörleri tarafından induklenen patolojik durumlara bağlı olarak bu ortak yolun izole unsurlarının aktive olması sonucu doğum gerçekleşmektedir (114).

Preterm doğum maternal veya fetal sebeplerle induklenmiş veya spontan olarak gerçekleşmiş olabilir. Spontan preterm doğum eyleminin etiyojisinde uterin over distansiyon, iskemi, enfeksiyon, servikal dilatasyon, endokrin bozukluklar, desidual hemoraji, maternal-fetal pituiter aksın aktivasyonu ve diğer sebepler sayılabilir (113, 115). Bu sayılan faktörler arasında intrauterin enfeksiyon ve inflamasyon en sık sebep olarak kabul edilir (116). Bu patolojik mekanizmalar proteaz ve uterotoniklerin ekspresyonunu da içeren bir ortak yolakda birleşirler (115,116).

Doğum eylemi koryoamniotik membranda inflamasyonun histopatolojik kanıtları olmaksızın bir lokalize akut inflamatuvar cevabı indukler (117). ROM, COX-2 ekspresyonunu stimule eden NF-kappa B'yi aktive eder. Bu durum doğum eylemindeki inflamasyonu tetiklemektedir. GPx protein ekspresyonu hem preterm hem de termdeki eylemde anlamlı şekilde düşmektedir (118). Bu bulgular hem preterm hem de termdeki doğum eyleminin lipid oksidasyonunu sınırlamak için GPx aktivitesine ihtiyaç duyduğunu göstermektedir.

Preterm eylemdeki kadınlarda term doğumlara kıyasla Malonilaldehid (MDA) seviyesi yüksek ve GSH seviyesi düşüktür (119). Bu bulgular preterm eylemdeki kadınların OS bağımlı hasarlanmaya karşı antioksidan kapasitelerinin azaldığını göstermektedir (119).

İnflamasyon ROM üretimini artırır ve bariz OS oluşmasına sebep olur. OS doku hasarı ve preterm doğuma yol açar (120). OS ve inflamasyona cevap olarak Mn-SOD konsantrasyonu artar ve böylece NF-kappa B, activator protein-1 ve MAPK yolakları down regüle edilir (121). Preterm eylemdeki kadınların fetal membranlarında Mn-SOD mRNA ekspresyonu daha fazladır (121). Koryoamniotit ve enfeksiyonlarda Mn-SOD mRNA ekspresyonunun artmasıyla ilişkilidir (122). Bu vakalardaki Mn-SOD mRNA

ekspresyonundaki artış artmış OS ve inflamasyona karşı oluşan yanıtı gösteriyor olabilir.

Özellikle proinflamatuvar sitokinler olan IL-1 beta, IL-6 ve IL-8 seviyeleri preterm eylemdeki kadınların amnion ve koriodesidualarında yüksek bulunmuştur. Bu bulgu da preterm eylemdeki kadınlarda inflamatuvar bir cevap oluştuğunu desteklemektedir (123).

Preterm eylemdeki kadınlar, benzer gestasyonel yaştaki kadınlara kıyasla daha düşük bir total antioksidan durumdadır (TAS) (124). Bu kadınlarda PON1 (paraoksonase 1) seviyeleri de düşüktür (125). Bu bulgular, artmış lipit peroksidasyonu ve kısıtlı PON1 antioksidan aktivitesinin birlikte prooksidan bir duruma yol açtıklarını ve preterm eylem zemin hazırladıklarını destekler. Preterm eylemdeki kadınlarda GSH seviyeleri düşüktür (126). Erken gebelik haftalarındaki düşük serum selenyum seviyeleri de preterm doğumla ilişkilidir (127).

N Asetil Sistein(NAC) desteğinin OS'in induklediği koryoamnioniti azalttığı gösterilmiştir (128). Ancak vitamin C ve E desteğinin preterm eylem riskini azaltmadığı gösterilmiştir. Bu farklı sonuçlar kafa karışıklığı yaratsa da, yukarıda özetlenen tüm bu kanıtlar inflamasyon ve antioksidan savunma mekanizmalarının baskılanmasının preterm doğum eyleminin patogeneğinde rol oynadığını göstermektedir. Bu sebeple belki de gebelere antioksidan desteği verilmesi preterm eylem riskini azaltabilir.

2.7 Adrenomedullin

İlk olarak feokromasitoma ekstrelerinde izole edilen adrenomedullin, kardiyak ve lenfatik vasküler yapıların gelişiminde ve tümör biyolojisinde rolleri olduğu gösterilmiş, anjiojenik, vazodilatatör ve antiinflamatuvar bir proteindir (129-131). Kalsitonin/kalsitonin geni bağımlı peptid ailesinin bir üyesi olan adrenomedullin, G-coupled reseptörlerin çeşitli varyasyonlarını bağlayarak bu proteinlerin reseptör aktivitelerini modifiye eder. Standart adrenomedullin reseptörü kalsitonin reseptörüne benzer reseptör olarak adlandırılır. Gebelik süresince plasentada yüksek seviyelerde bulunan östrojen, progesteron ve hipoksi adrenomedullin reseptör genini uterus, over ve plasenta da dramatik olarak upregüle eder. Bu bulgu, adrenomedullin sinyalinin kadın üreme fiziolojisinde önemli rolleri olduğuna işaret etmektedir (132,133).

Kardiovasküler, hepatik, renal ve pulmoner hastalıklarda adrenomedullin konsantrasyonu 2-3 kat artsa da en dramatik artış normal sağlıklı gebeliklerde izlenmektedir (134). Bu fizyolojik yükselmenin gebelik komplikasyonlarıyla ilişkisi açık değildir. Ancak adrenomedullin genindeki polimorfizmin preeklampsi ile ilişkili olduğu bilinmektedir (135). Aynı zamanda gebe ratlara adrenomedullin antagonistlerinin enjeksiyonu sonucu plasental ve fetal patolojiler ortaya çıktığı da gösterilmiştir (136).

Üreme fizyolojisine katkıda bulunan pek çok faktör adrenomedullin ekspresyonunu düzenlemektedir. Özellikle hipoksi durumlarında hypoxia-inducible factor 1 alpha (HIF-1 α) yoluyla, plasental sitotrofoblastlarda dahil pek çok dokuda adrenomedullin ekspresyonu artar (137). Adrenomedullin ekspresyonunun hipoksi de HIF-1 α ile regülasyonu gebelikte özellikle ilişkilidir. Çünkü düzgün plasental ve embriyonik gelişimin sağlanabilmesi için gereken normal trofoblast invazyonunun sağlanması ilk trimesterdeki plasentada hipoksik ortamın bulunmasını gerektirir (138). Bunun tam tersi olarak ileri gebelik haftalarında plasental hipoksi preeklampsi ve IUGR gibi gebelik komplikasyonlarıyla ilişkilidir (139). Neyse ki hem düşük hem de normal oksijen seviyeleri adrenomedullin ekspresyonunu ve sekresyonunu etkilemekte denge sağlanabilmektedir.

Normal gebelik sürecinde plazma adrenomedullin konsantrasyonu gittikçe artar. Üçüncü trimesterde ise gebelik öncesi seviyesinin 4-5 katına ulaşır. Doğumdan sonraki 24 saat içerisinde de gebelikten önceki seviyelerine geri dönmektedir (140).

Gebelikte bu kadar ilişkili olan adrenomedullin'in travayda oluşan hipoksi ve inflamasyondaki yeri ve rolü ile ilişkili çalışmalara ihtiyaç bulunduğunu düşünüyoruz.

2.8 Hypoxia inducible factors (HIF)

HIF ailesi sellüler oksijen değişikliklerine cevabı düzenleyen bir grup transkripsiyon faktörüdür. HIF-1, HIF-1 α subüniti ve buna bağlanan HIF1- β olarak da bilinen hidrokarbon nükleer translokatoründen oluşur (141). Hipoksinin indüklediği nükleer translokasyon ve dimerizasyondan sonra HIF-1 α subüniti aktive olur. Aktive HIF eritropoezis, anjiogenez, glukoz transportu ve glikolizle ilgili genlerin aktivasyonunda kritik roller oynar (142).

İyi oksijenize olan hücrelerde HIF-1 α 'nın yarı ömrü 5 dakikadan daha kısadır (143). Normal oksijenli ortamda prolin rezidüleri α subünitine bağlanır ve proteini stabilize eder (144). Bu reaksiyonu katalize eden enzim prolil-4-hidroksilazdır. Kofaktör olarak Fe(II) ve molekuler oksijene ihtiyaç gösterir (144). Oksijensiz ortamda enzim aktivitesi azalır ve HIF-1 α yarı ömrü artar. HIF-1 α , plasentada eksprese edilir ve ilk trimesterdeki düşük oksijenli ortamda bol miktarda bulunurken ilerleyen gebelik haftalarında giderek azalır (145,146).

HIF-1 α ve HIF-2 α hipoksinin süresine ve şiddetine bağlı olarak farklı şekillerde eksprese edilmektedir. HIF-2 α orta şiddetli ve uzamış hipoksi (%5 O₂) durumlarında HIF-1 α 'ya kıyasla daha fazla yükselmektedir. HIF-1 α ise akut ve şiddetli hipoksi durumlarında yükselmekte ve hipoksinin süresi uzadıkça miktarı azalmaktadır (147).

HIF ailesinin üyelerinin ekspresyonunun düzenlenmesinde hipoksi dışında diğer bazı faktörler de rol oynamaktadır. Progesteron, östrojen, prostoglandin E₂, transforming growth factor- β 1, endotelin 1 ve epidermal growth faktör bu faktörlerden bazılarıdır (148-151).

HIF ailesi plasental diferansiyasyon, büyüme ve fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Gebeliğin ilk trimesterindeki fizyolojik düşük oksijenli ortamda, ikinci trimesterdeki yeterli maternal kan desteğinin sağlandığı ortamda ve plasental hipoksi/ iskemi ile komplike olmuş sorunlu gebeliklerde ortamda bulunmakta ve çeşitli görevler üstlenmektedir. HIF ailesinin üyelerini sadece hipoksiye cevap olarak eksprese edilen transkripsiyon faktörleri olarak tanımlamak bu faktörleri basite indirgemek olacaktır. Normal gebeliklerde de HIF ailesinin üyeleri plasental invazyon, diferansiyasyon, transport ve vaskularizasyonda rol oynar (151). Bu faktörlerin travay ve doğumdaki davranışları ve etkileriyle ilgili yapılacak çalışmaların doğum fizyolojisini anlamamıza büyük katkısı olabileceğini düşünüyoruz.

2.9 Normal Vajinal Doğum

Normal vajinal doğum (NVD), ağırlığı 500 gr ve üzerinde ve/veya 20 gebelik haftasından sonra servikal dilatasyon ve açılmaya neden olan uterin kontraksiyonları takiben fetusün vajenden dışarı atılması şeklinde tanımlanan klinik bir süreçtir (152).

NVD terminolojisi fetüsün ve annenin durumunu ifade eder. Gravida, gebelik sayısı, parite ise doğum sayısıdır. Habitus, fetüsün başının kolumna vertebralis ile olan ilişkisini ifade eder ve en sık görülen habitus fleksiyon habitusudur. Situs, fetal kolumna vertebralis ile maternal kolumna vertebralis arasındaki ilişkiyi tanımlar. Her iki eksen birbirine paralel ise situs longitudinalis, dik ise situs transversus, aralarında açılma var ise situs obliquus olarak isimlendirilir. Positio, fetal sırtın uterus içerisinde hangi tarafta olduğunu ve kılavuz noktanın pelvisin dört kadranı veya maternal pelvisin transvers çapı ile olan ilişkisini gösterir. Presentatio, pelvis girimine en yakın olan fetal kısmı tanımlar ve en sık görülen prezentasyon şekli baştır (152).

Doğum, hem uterus hemde servikte çok sayıda değişiklik gerektiren bir süreçtir. Bu sürecin daha iyi anlaşılabilmesi için dört evrede incelenir.

Bu evreler (152);

1. Doğumun 1. Evresi (Uterin sessizlik ve servikal yumuşama): implantasyondan bile önce başlayan belirgin myometrial sessizlik ve servikal yumuşama dönemidir. Bu evrede myometrium doğal kasılma eğiliminden uzak tutulmaktadır. Servikte bir yumuşama söz konusudur. Uterusun büyüklüğü ve damarlanmasında yaygın değişiklikler başlar.

2. Doğumun 2. Evresi (Hazırlık): Uterin uyanma veya aktivasyon olarak adlandırılır. Gebeliğin son 6- haftasında uterusun ilerleyici değişiklikler ile karakterizedir. Uterin kasılmaları kontrol eden reseptörlerin ekspresyonlarındaki değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu evrede servikal olgunlaşma meydana gelir.

3. Doğumun 3. Evresi (Doğum Eylemi): servikte ilerleyici açılma ve doğumla sonuçlanan uterin kontraksiyonların olduğu aktif eylemle eş anlamlıdır.

4. Doğumun 4. Evresi (Puerperyum): myometrium doğumdan hemen sonra yaklaşık bir saat boyunca kontraksiyon ve retraksiyonunu sürdürmelidir. Bu sayede ana damarlara baskı oluşur ve ciddi postpartum kanamaların oluşması önlenir. Sonrasında uterin involusyon ile bu organ gebe olmadığı durumuna geri döner.

NVD 3 evreye ayrılır. Bu evreler şu şekilde tanımlanabilir.

Evre 1. Ağrı başlamasından tam dilatasyona kadar geçen süre.

Evre 2. Tam dilatasyondan fetüsün çıkışının tamamlanmasına kadar geçen süre.

Evre 3. Plasenta ve eklerinin ayrılması ve atılması (153).

Doğum eyleminin takibinde zamana göre servikal açılma ve silinme ile başın inişi grafiğe işlenerek Friedman eğrisi elde edilir. Doğum eyleminin birinci evresi latent ve aktif faz olarak ikiye ayrılır. Latent faz primigravidlerde 20 saatin ve multigravidlerde ise 14 saatin üzerinde ise uzamış latent fazdan bahsedilir (3). Aktif fazda servikal silinme ve açılma oluşur. Primigravidde eğer serviks 1,2 cm/saat den, multigravidde ise 1,5 cm/saat den daha az bir hızla açılır ise uzamış aktif fazdan bahsedilir (153).

Doğum eyleminin duraksaması uterusun hipotonik ve hipertonic disfonksiyonuna bağlı olabilir. Hipotonik uterin disfonksiyonda uterus içi basınç 15 mm\Hg'nın altındadır. İntravenöz oksitosin infüzyonuyla doğuma destek sağlanabilir. Hipertonik disfonksiyonda ise intrauterin aşırı basınca rağmen servikal dilatasyon olmamaktadır. Sedasyonla doğuma destek sağlanabilir ancak bu durumdaki hastalarda baş pelvis uygunsuzluğu dikkatle değerlendirilmelidir (153).

Gerçek uterin eylemde kontraksiyonlar düzenli aralıklarla gelir. Kontraksiyonlar giderek şiddetlense de 1 dakikayı geçmez. Ağrı bel ve karında hissedilir. Serviks giderek açılır ve silinir. Kontraksiyonlar sedasyonla durmaz (153).

Uterin kontraksiyonlarda hissedilen ağrının çeşitli sebepleri vardır. Kontrakte myometriumda oluşan hipoksi, serviks ve alt segmentte olan sinir gangliyonlarının gerilmesi, serviksin dilatasyon esnasında gerilmesi ve uterusu örten peritonun gerilmesi bu ağrının nedenlerinden bazılarıdır (153). Travay esnasında uterus kontraksiyonları uterusu iki farklı bölgeye ayırır. Aktif segment uterusun üst kısmı olup eylem ilerledikçe kalınlaşır ve fetüsü iter. Pasif segmentse uterusun alt kısmıdır ve gittikçe incelerek ilerleyen fetüse yol verir. Aktif ve pasif segment arasında fizyolojik retraksiyon halkası oluşur. Bu halka aktif segmente ilerlerse rüptüre yol açabilir (153).

Travay takibinde servikal muayene büyük önem taşır. Bu muayenede 5 parametre değerlendirilir.

1.Silinme (efasman): Servikal uzunluğun kısalmasıdır. Serviks uzunluğu yarıya inmiş ise %50 silinme var demektir.

2.Açılma (Dilatasyon): Servikal açıklığın değerlendirilmesidir. İki parmak serviks içine sokularak değerlendirilir. Tam açılma durumunda 10 cm açılma vardır.

3.Prezente olan kısmın seviyesi: Sıfır hattı tam spina iskiyadika düzeyinde olan hattır. Bunun üzerinde ise -1, -2, -3, -4, altında ise +1, +2, +3, +4, olarak ifade edilir. +5 durumunda fetal baş introitusdan görülür.

4.Serviks pozisyonu: Anterior, posterior, orta pozisyonda olabilir. Doğuracak serviks öne döner. Ayrıca muayenede pelvik kemik çatı da değerlendirilmelidir.

5.Membranların değerlendirilmesi: Bu ele poş gelip gelmemesi ile değerlendirilir. Şüpheli olgularda, nitrazin testi ve ferning testi bakılabilir.

Nitrazin testi: pH'ın ortamdaki amniotik sıvı (alkali) ile tepkimeye girip kâğıdı maviye dönüştürmesi.

Ferning testi: Amniotik sıvıda fazla olan Na'un lam üzerinde kuruyunca eğrelti otu görüntüsü vermesidir.

Doğum eylemi uterin kontraksiyonlarla fetüsün pasif bir şekilde dışarı atılması değildir. Eylem esnasında fetal başın yaptığı bazı kardinal hareketler vardır. Bu hareketler (153);

1.Angajman: Başın pelvik girime oturmasıdır. Angajman en geniş transvers çapı olan biparietal çap ile olur. Primiparlarda angajmanın 38. haftada, multiparlarda ise hemen doğum öncesinde olabilir. Fetüs Angaje olduğunda prezente olan kısmın en uç noktası 0 seviyesi olan spina iskiyadika hattındadır. Eğer angajman düzgün olmazsa düz duruştan bahsedilebilir.

2. Desensus: Başın doğum kanalında aşağı doğru inmesidir. Primigravid hastada ikinci evrenin başına kadar gecikebilir. Multigravid hastada ise angajmanla birlikte olur.

3. Fleksiyon: Başın inişi ile beraber çenenin göğse doğru eğilmesidir. Fetal baş pelvik tabanın direnci ile karşılaşınca oluşur. Bu şekilde oksipito frontal çap (12 cm) suboksipito bregmatik çapa (9,5 cm) dönüşür.

4. İç rotasyon: Başın oksipital kısmının transvers pozisyondan simfisis pubise doğru anteriora 90°'lik bir dönüş yapmasıdır. Bu hareket oksiputun simfisis pubisin altına gelmesiyle biter. Pelvik çıkımın longitudinal çapının transvers çapından büyük olması nedeniyle bu hareket zorunludur. İç rotasyon gerçekleşmezse “derinde transvers arrest”ten bahsedilir.

5. Ekstansiyon: İç rotasyon hareketi bitince baş vulvaya ulaşmıştır. Fleksiyonda olan baş doğum için ekstansiyon hareketine başlar.

6. Dış rotasyon: Doğumunu tamamlamış baş yaptığı internal rotasyon hareketinin tersini yaparak çocuk gövdesi ile aynı hizaya gelir. Bu sırada omuzlar çıkımın ön-arka çapına yerleşmiştir.

7. Ekspulsiyon (Atılma): Baş çıkışı sonrasında ön omuz simfisiz pubisin altında görülür. Önce ön omuz sonra arka omuz doğurtulur. Vücudun kalan kısmı ise kendiliğinden kolayca çıkar (153).

2.9.1 Doğumda Uygulanan Operatif Müdahaleler

Epizyotomi: Çocuğun çıkımını kolaylaştırmak için introitus vajinada yapılan kesidir. İnsizyon orta hatta yapılırsa median epizyotomi, orta hattan başlayıp rektumun aşağısına doğru lateral olarak yapılırsa mediolateral epizyotomi olarak adlandırılır. Selektif olarak uygun endikasyonlar için uygulanmalıdır. Bu endikasyonların başında operatif vajinal doğum, makat prezentasyon, fetal makrozomi, ikiz gebelik, omuz distosisi, arka geliş, oksiput posterior pozisyonları ve epizyotomisiz doğumun perineal rüptürle sonuçlanmasının açık olduğu durumlar yer almaktadır (154).

Forseps Uygulaması: Forseps uygulaması fetüsün doğum kanalına yerleştiği en uygun yerden introitusa doğru çekilmesi için kullanılır (155). Son yıllarda forseps uygulamaları yerini sezaryene bırakmıştır. Forseps uygulamasında; üriner ve fekal inkontinans gibi postpartum komplikasyonların, normal vajinal doğum ve vakum ekstraksiyonuna göre daha sık görüldüğü belirtilmiştir (155).

Vakum Ekstraksiyonu: Vakum aleti; vakumlamayı sağlayan bir cihaz, hortum ve çan olmak üzere üç kısımdan meydana gelir. Vakum ekstraksiyonunun forseps uygulamasından farkları: Vakum ile fetal başa rotasyon yaptırılamaz. Traksiyon gücü forsepsten daha azdır ve daha az yer kaplar. Dilatasyonun tam olmasına gerek yoktur. 7-9 cm açıklıkta dahi uygulanabilir (155). Ancak modern pratikte vakum uygulamaları da yerini sezaryene bırakmıştır.

2.10 Sezaryen Doğum

Sezaryen doğum (C/S); abdominal ve uterus duvarlarına insizyon yapılarak fetüs, plasenta ve membranların doğurtulması şeklinde tanımlanır. Abdominal gebeliğin cerrahi olarak sonlandırılması veya uterin rüptüre bağlı karın boşluğuna düşen fetüsün alınması C/S olarak tanımlanmaz (156).

Sezaryenle doğum sıklığı günümüzde giderek artmaktadır. 1970–90 yılları arasında sezaryen sıklığı %5'lerden %20–25 düzeylerine çıkmış, 1997'lere kadar inişe geçmişse de bu tarihten itibaren sıklığı tekrar artmıştır. Her ne kadar bu artış ülkeden

ülkeye farklılık gösterse de sezaryen operasyon sıklığı genel olarak bütün dünyada önemli artış göstermiştir (157).

2.10.1 C/S Endikasyonları

Geçmişte C/S anne hayatını kurtarmak için yapılan nadir bir operasyonken bugün fetal nedenler ön plandadır. Genel olarak C/S doğumların en sık endikasyonları geçirilmiş C/S, distosi, fetal distres ve makat prezentasyonudur (156).

1. Geçirilmiş uterin cerrahi: Bir kez C/S yapılan hastalarda uterin rüptür gelişme riskindeki artış sebebiyle hep sezaryen yapılması gerektiği düşüncesi, transvers insizyonunun kullanılmaya başlanması ile ve yapılan çalışmalarda uygun vakaların güvenli bir şekilde vajinal doğum yaptırılabilceğinin gösterilmesiyle geçerliliğini yitirmiş gibi gözükmemektedir(156). C/S sonrası vajinal doğum planlanan hastaların; bir veya iki aşağı transvers insizyonla C/S geçirmiş olması, klinik olarak uygun pelvis yapısına sahip olması, başka uterus skarı veya rüptür öyküsü olmaması gerekirken, hekimin aktif eylem sırasında monitorizasyon ve gerektiğinde acil C/S yapma imkânının olması, acil C/S için anestezi ve personelin hazır olması da gerekmektedir. Aşağı transvers insizyonu olan hastalar bir sonraki gebelikleri sırasında semptomatik skar ayrılması riskini diğer insizyonlara oranla daha az taşımaktadırlar. Ayrıca geçirilmiş sezaryen sayısı azaldıkça uterus rüptür riski de azalmaktadır. Daha önceki sezaryenleri makat geliş ya da fetal distres nedeniyle yapılan hastalar distosi nedeniyle yapılanlara göre daha başarılı vajinal doğum yapmaktadırlar (156). Ancak geçirilmiş C/S öyküsü halen C/S endikasyonları arasında oldukça sıktır.

2. Sefalopelvik uyumsuzluk (CPD): Bir diğer C/S endikasyonu olan CPD, anne adayının pelvisi bebeğin doğumu için çok küçük veya anormal olduğunda veya bebek çok iri olduğunda söz konusu olabilir. Doğumdan önce muayene ile tespit edilebilir. Ancak bebeğin iri olduğu durumlarda eylemin başlaması ve membran rüptüründen sonra 2. fazda 2 saatlik etkin kasılmalara rağmen ilerleme olmamasının görülmesi gerekir. Pelvis girişinde, midpelviste ve çıkışta uyumsuzluklar olabilir (156).

3. Distosiler: Doğumun aktif fazında 2-3 saat boyunca hiç ilerleme olmazsa hastanın durumu tekrar gözden geçirilmelidir. Distosi, pelvik darlığa bağlı gelişebilir. Bu durumda darlık pelvis giriminde, orta pelviste, pelvis çıkımında veya kombine olabilir. Hipotonik uterin disfonksiyon, hipertonic ve diskoordine uterin disfonksiyon da distosi sebebi olabilir. Prezentasyon anomalileri, pozisyon anomalileri, fetüse ait gelişme anormallikleri de fetal distosi sebepleridir (156).

4. Yumuşak doku bozuklukları: Bölgede önceden geçirilmiş operasyonlar, enflamatuvar veya neoplazik hastalıklar, enfeksiyonlar, konizasyon, koterizasyon ya da kollumun rijid olması gibi sebepler vajinal doğumu imkânsız kılabilir (156).

5. Annenin sistemik hastalıkları: Kontrolsüz diabet, kalp ve böbrek hastalıkları, hipertansiyon gibi maternal sistemik hastalıklar da anne adayının vajinal yolla doğumunu komplike edebileceğinden bu hastalarda C/S doğum tercih edilebilir.

6. Prezantasyon Anomalileri: Makat geliş, compound geliş, transvers ve oblik gelişler bu grupta yer almaktadır. % 3-4 vakada bebek baş ile değil makat ile gelir (158).Makat geliş, mutlak sezaryen endikasyonu değildir. Makat doğumlar, sefalik doğumlara göre; doğum travması, perinatal asfiksi, yenidoğan ölümü gibi komplikasyonlarla yakın ilişkilidir. Vajinal makat doğumların, C/S ile karşılaştırıldığında yenidoğan mortalite ve morbiditesini de arttırdığı düşünülmektedir (158).

7. Pozisyon Anomalileri: Defleksiyon gelişleri, oksiput posterior, yüksekte düz duruş, derinde transvers duruş ve asinklitismus bu gruptadır.

8. Fetüse Ait Gelişme Anormallikleri: Makrozomik bebek, fetusta lokal büyüme yapan sebepler (hidosefali, geniş abdomen) ve diğer anormallikler sezaryen endikasyonu olabilmektedir. Anensefali, yapışık ikizlik, hidrops fetalis gibi durumlarda da C/S tercih edilir.

9. Fetal Distres: 1970'lerde elektronik fetal kalp hızı monitörlerinin gelişmesine bağlı olarak fetal oksijenizasyon ve asid-baz durumu ile fetal kalp hızı paterni arasındaki ilişkiler gündeme geldi. Kalp hızının fizyolojik kontrolü, fetal oksijenizasyon ve kan akımına bağlı olan çeşitli mekanizmaları kapsamaktadır. Fetüsün oksijenizasyonu ve kan akımındaki bozulmalar NST' de kalp atım hızında değişikliklere sebep olmaktadır. Normal doğum eylemi asidemi ile sonuçlanan tekrarlanan fetal hipoksik olayların olduğu bir süreçtir. Uteroplasental yetmezliğe bağlı nörolojik sekelleri önlemek amacıyla elektronik monitorizasyon yapılmasının, aralıklı yapılan kalp hızı oskültasyonuna bir üstünlüğü olmadığına rağmen fetal distres endikasyonu ile sıklıkla sezaryen yapılmaktadır (156).

10. Çoğul gebelikler: Terme ulaşmış ikiz gebeliklerde doğum, tekiz gebeliklerde olduğu gibi vajinal olarak gerçekleştirilebilir. Ancak prezantasyon anomalilerinin daha sık izlenmesi ve çoğul gebeliğe bağlı maternofetal komplikasyonlar nedeniyle çoğul gebeliklerde sezaryen oranlarında artış izlenmektedir. 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 (159). Fetüs sayısı arttıkça fetal ve maternal prognozun kötüleştiği aşikârdır. Bu gebeliklerde prematürite, preeklampsi, hidroamniyoz plasenta previa, abrupsiyo plasenta ve kord prolapsusu sıklığının yüksek olması mortaliteyi arttırmaktadır (159).

11. Fetüs ekleriyle ilgili endikasyonlar: Plasenta previa, ablasyo plasenta, plasenta insersiyon anormallikleri, kordon prolapsusu ya da prezentasyonu da C/S endikasyonları arasındadır.

12. Sosyal endikasyonlar: Annenin isteğine bağlı olarak ya da kıymetli bebek olması dolayısıyla C/S yapılabilir.

2.10.2 C/S Kontrendikasyonları

En önemli kontrendikasyon uygun bir endikasyonun olmayışıdır. Karın duvarının piyojenik enfeksiyonları, anormal ya da ölü fetüs, uygun koşulların bulunmayışı da diğer kontrendikasyonları oluşturur (156).

2.10.3 Cerrahi Teknik

Abdominal insizyonda vertikal insizyon, infra umbilikal orta hatta yapılan insizyondur. Sık kullanılan bir yöntem değildir. Transvers insizyonda ise, modifiye edilmiş pfannenstiel insizyonu ile cilt ve subkutan doku alt transvers, hafifçe eğri bir çizgi şeklinde insize edilir.

Uterus insizyonu, klasik C/S de uterus korpusuna boydan boya vertikal insizyon yapılmaktadır. Günümüzde çok az kullanılmaktadır. Onun yerine neredeyse daima insizyon alt uterin segmente transvers olarak yapılan Kerr insizyonu (160) kullanılır. Transvers insizyon daha kolay tamir olması, bir sonraki gebelikte daha az rüptür riski olması, kalın barsak ve omentumun insizyon hattına yapışmasına izin vermemesi açısından tercih edilmektedir (157).

2.10.4 Cerrahi Komplikasyonlar

C/S ile ilgili maternal ölüm hızı değişkendir. Hiç mortalite görülmeyen büyük seriler yanında 1-2/ 1000 olan seriler de vardır. Maternal mortalitenin büyük bölümü elektif operasyonlardan çok acil sezaryen gerektiren durumlara aittir (156). Bir çalışmada sezaryen olgularında intraoperatif komplikasyon hızları araştırılmış ve acil sezaryen vakalarındaki komplikasyon görülme hızı (%14,5), elektif vakalardaki komplikasyon görülme hızından (%6,8) daha yüksek tespit edilmiştir. Aynı çalışmada

uteroservikal laserasyonlar ve kan kaybı en sık görülen intraoperatif komplikasyonlar olarak tespit edilmiştir (161). Sezaryen major cerrahi girişim olduğundan herhangi bir abdominal operasyonda görülebilecek tüm komplikasyonlar görülebilir. Bu komplikasyonlar erken veya geç komplikasyonlar olarak ortaya çıkabilir. Yanlış cerrahi teknik veya anestezi, hemostazın sağlanamaması, yetersiz kan replasmanı, enfeksiyon tedavisinin yetersiz veya yanlış olması, yanlış grup kan transfüzyonu mortalitenin en önemli nedenleridir. Sezaryende maternal morbidite de vajinal doğuma göre belirgin derecede artmıştır. Mesane zedelenmesi 1,4/1000, ureter zedelenmesi 1,3/1000'dir (156). Mesane yaralanması en çok batın açılması veya skarlı bir uterusu önceki operasyonda yapışmış olan mesanenin operasyon alanından uzaklaştırılması sırasında görülür. Ureter yaralanması çoğu zaman uterustaki insizyon yerinin uzaması veya kanamayı kontrol için sütür konması sırasında oluşur (156). Geç komplikasyonlar; adhezyonlara bağlı barsak obstrüksiyonu, sonraki gebelikte uterin insizyonun açılmasıdır. Sezaryen operasyonlar sonrasındaki morbidite oranı, uygulanan cerrahi teknik ve intraoperatif komplikasyonlarla (enfeksiyon, kanama, üriner disfonksiyon, tromboembolik olaylar) doğrudan ilişkilidir.

2.11 Perinatal Asfiksi

Perinatal asfiksi; hipoksi ve iskeminin bir arada görüldüğü klinik bir süreçtir. Anne, fetus ve plasentadan oluşan biyolojik ünitenin fonksiyonlarının veya postpartum pulmoner gaz değişiminin bozukluğuna bağlı olarak; fetus veya yenidoğanda hipoksemi, hiperkapni ve asidoz ile birlikteki klinik depresyon tablosu olarak tanımlanabilir (162). Klinik göstergelere göre asfiksi; düşük APGAR skoru, kord kanında asidoz ve hipoksik iskemik ensafalopati'ye bağlı yenidoğanda ortaya çıkan klinik bulgudur (163). Hipoksik İskemik Ensafalopati (HİE), perinatal asfiksini ağır bir sonucudur. Yenidoğanda hayatın erken dönemlerinde solunumun başlama ve sürdürülmesinde güçlük sonucunda, öncelikle beynin oksijensiz kalmasına bağlı olarak kas tonusu ve reflekslerde baskılanma, bilinç düzeyinde bozulma ve çoğunlukla konvülziyonla karakterizedir (164).

Asfiksiye yol açan hipoksi ve iskemi nedenleri şu şekilde özetlenebilir (165-166):

Perinatal Dönemde Hipokseminin Başlıca Sebepleri

- 1. İntrauterin dönemde plasentadaki gaz değişimde bozukluk**
- 2. Natal ve/veya postnatal solunum yetersizliği**

3. Persistan fetal dolaşım veya Konjenital kalp hastalığına sekonder ciddi sağ sol şant

Perinatal Dönemde Ciddi İskeminin Başlıca Sebepleri

1. Serebrovasküler otoregülasyonun kaybına ya da kardiyak yetersizliğe sebep olan herhangi bir olayın sonucu oluşan hipoksemi

2. İntrauterin asfiksi, hipoksemi, hiperkapni ve asidoz

Normal doğum eylemi sırasında uterus kontraksiyonları ile her bebek geçici bir hipoksemi, hiperkapni, respiratuar ve metabolik asidozdan oluşan hafif asfiksi epizodu yaşar. Ancak sağlıklı ve normal fetüs bunu tolere edebilir.

Doğum eylemi sırasında asfiksi oluşturacak mekanizmalar beş başlıkta incelenebilir (165-166).

1. Travaydaki uterin kontraksiyonlar sırasında umbilikal kordun sıkışması gibi durumlarda umbilikal kan akımının kesilmesi sonucu fetal asfiksi

2. Ablatio plasenta gibi plasental nedenlerle plasentadan değişimin yetersizliğine bağlı fetal asfiksi

3. Plasentanın anne tarafındaki perfüzyonunun yetersizliğine (örneğin maternal hipotansiyon) sekonder fetal asfiksi

4. Normal doğum eyleminin geçici ve aralıklı hipoksisini tolere edemeyen etkilenmiş fetustaki asfiksi

5. Akciğerlerde solunum işleminin yerine getirilememesine bağlı yenidoğan asfiksisi

2.11.1 Tanı

Tanı temel olarak detaylı hikâye ve fizik muayeneye dayanır. Gebelik ve doğumun komplikasyonları, fetal kalp monitörizasyon sonuçları, fetüsün asit-baz durumu, bebeğin 1., 5., ve 20. dakikalardaki APGAR skoru, doğumu takiben kan pH değeri, amniyotik sıvıda mekonyum varlığı ve plasental histoloji tanıda değerli ipuçlarıdır. Asfiksini tanımda altın standart erken postnatal dönemde bebeğin klinik nörolojik durumunun değerlendirilmesidir. Ancak infantın değerlendirilmesi hipoglisemi, hipokalsemi gibi metabolik bozuklukları, transient miyokardiyal iskemi, karaciğer ve/veya böbrek disfonksiyonu, akut tübüler nekroz gibi hipoksik iskemik olayın diğer organlara etkisini de içermelidir (166).

2.11.2 Tedavi

İntrauterin asfiksini önlenmesi, antenatal dönemde çeşitli risk faktörlerine sahip gebeler yakın izleme alınmalı; fetus intrapartum periyotta elektronik tekniklerle görüntülenmeli; gerekirse kan gazları monitorize edilmeli; uygun zaman, yer ve şekilde doğurtulmalıdır. Doğum sırasında pediatrik bulunmalı ve resusitasyon da dahil olmak üzere gerekli girişimler zamanında yapılmalıdır (167). Destek tedavide yeterli ventilasyon, ısı, perfüzyon, glukoz, kalsiyum ve asit-baz dengesinin sağlanması altın standarttır. Serebral perfüzyonun sağlanması için sistemik ortalama kan basıncının term yenidoğanlarda 45-50 mmHg; preterm yenidoğanlarda, ağırlığı 1000-2000 gr arası olanlarda 35-40 mmHg; 1000 gr'dan daha düşük doğum ağırlıklılarda 30-35 mmHg arasında tutulması gerekir (167). Glukozun serebral enerji ihtiyacını karşılamadaki önemi açıktır. Bunu sağlamak için kan glukoz düzeyinin 75-100 mgr/dl arasında tutulması önerilmektedir. Konvülziyon, vakaların çoğunda ciddi perinatal asfiksi ile birlikte ve serebral hasarı arttırabilir. Şiddetli hipoksik iskemik serebral hasara sekonder gelişen konvülziyonları, antikonvülzan ilaçlarla kontrol altına almak son derece güçtür. Halen bu konvülziyonlarda tercih edilen ilk ilaç fenobarbitaldir (167).

Tüm bu tedavi yöntemlerine rağmen perinatal asfiksini tedavi sonuçları çok yüz güldürücü değildir ve ciddi mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Bu sebeple fetusun etkilenmeden riskli durumların tespit edilip gebeliğin en uygun şekilde sonlandırılması büyük önem taşıdığını düşünüyoruz.

3.MATERYAL METOD

Bu bir prospektif çalışmadır. Mart 2014 - Mart 2015 tarihleri arasında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi doğumhanesine başvuran miyad gebe kadınlar çalışma kapsamına alınmıştır. Gebe kadınlar elektif C/S grubu, normal vajinal doğum grubu ve acil sezaryen grubu olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Çalışmaya; iskemik hastalık veya öyküsü olanlar(koroner angina, miyokard infarktüs, serebral iskemik inme, veya periferel vasküler hastalık), kalp hastalığı, Tip I-II Diyabetes mellitus, hipertansiyon ve preeklampsi, hipotiroidizm olguları, çoğul gebeliği olanlar, anormal biyokimya değerler olanlar, tekrarlayan gebelik kaybı ve fetal anomali tespit edilenler, hastalığı nedeniyle özel diyet uygulanan olgular ve ilaç kullanımı olan hastalar dahil edilmemiştir. Çalışma Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi lokal etik komitesi tarafından onaylandı ve Helsinki Deklerasyon prensiplerine göre gerçekleştirildi. Tüm katılımcılardan çalışma öncesi yazılı onam belgesi alındı.

Tüm katılımcıların demografik ve reproduktif dönem özellikleri kaydedildi. Katılımcılar spontan vajinal doğum (SVD), elektif şartlarda sezaryen (C/S) ve uygun induksiyona rağmen doğumun vajinal yolla gerçekleşemediği ve acil şartlarda sezaryene alınan (ind+C/S) gebeler olmak üzere üç gruba ayrıldı. Katılımcılardan eylem öncesi, eylem esnasında ve postpartum 1. saatte olmak üzere üç kez kan alındı. Ayrıca tüm gruplardaki gebelerin bebeklerinin kordonlarından doğumdan hemen sonra kan örneği alındı.

Takipleri esnasında kanları santrifüjden önce pıhtılaşılan, saklama koşullarında bozulan ya da doğum süreci esnasında ve doğum sonrası dönemde eksik olan gebelerin ve bebeklerin kanları çalışmadan çıkarılmıştır. Eksiksiz olarak doğum eylemi öncesi, eylem sırasında ve postpartum dönemde kanları alınan gebeler ile çalışma yapılmıştır.

Alınan kan örneklerinin serumları santrifuj ile ayrıştırılarak analiz zamanına kadar – 80 derecede depolandı. HIF-1 α ve adrenomedullin konsantrasyonları, ticari olarak mevcut olan human OPG ve adrenomedullin enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kitleri (Eastbiopharm, Hangzhou, China) kullanılarak üretici firma tarafından önerilen bilgilendirmeye göre ölçüldü. Intra-assay ve inter-assay coefficients of variation (CV) değerleri HIF-1 α ve adrenomedullinin her ikisi için de sırası ile %10 ve %12 idi. Birimler HIF-1 α için pg/ml ve adrenomedullin için ng/L olarak ifade edildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme de SPSS 17.0 programı kullanıldı. Çalışmaya alınan hastaların demografik verileri kaydedildi. Demografik özelliklerin frekans ve dağılım özellikleri tablo haline getirildi. Hastaların özellikleri ve HIF-1 α ve adrenomedullin düzeyleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Verilerin değerlendirilmesinde Ki-Kare, Kruskal Wallis test ve Paired Sample T-test kullanıldı. Verilerin yorumlanmasında $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

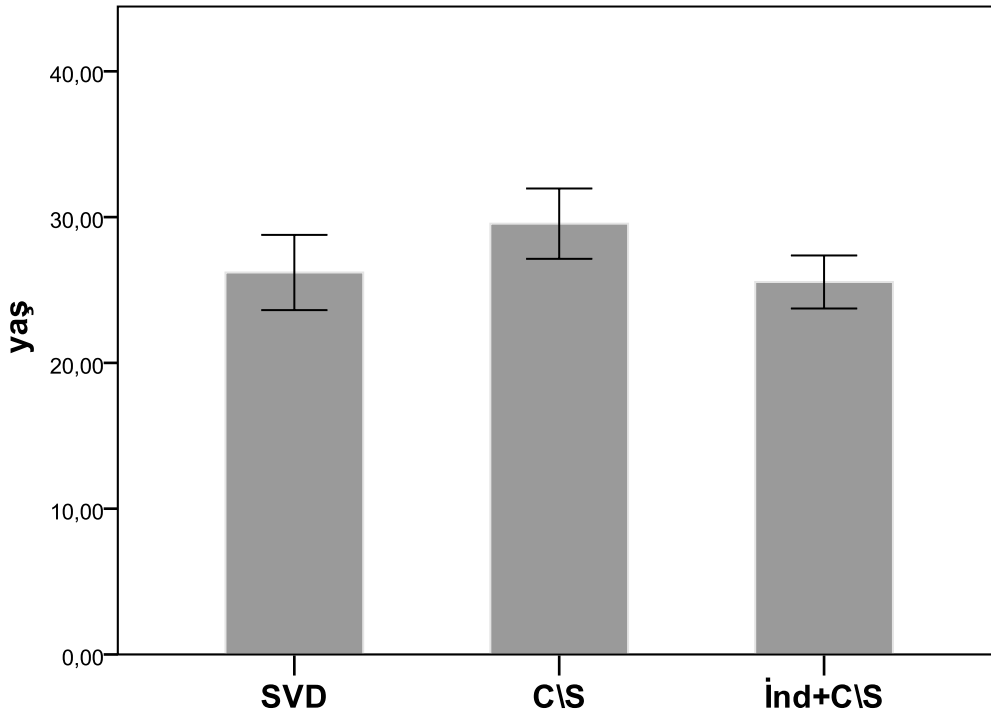


4.BULGULAR

Çalışmaya toplam 86 gebe dahil edilmiştir. Ancak takipleri esnasında kan örnekleri eksik alınan ve saklama şartlarında olgular çalışmadan çıkarılmıştır. Eksiksiz kanları olan 60 hasta ile çalışma tamamlanmıştır. Her üç grupta da 20'şer hasta bulunmaktadır.

Çalışmaya alınan gebelerin tümünün yaş ortalaması 27.1 ± 5.13 yıl olarak tespit edildi. SVD yapan gebelerin yaş ortalaması 26.2 ± 5.51 yıl, C/S ile doğum yapan gebelerin yaş ortalaması 29.55 ± 5.15 yıl ve ind+C/S ile doğum yapan gebelerin yaş ortalaması ise 25.55 ± 3.88 yıl olarak tespit edildi. C/S grubundaki hastaların yaş ortalaması istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu (Kruskal Wallis Test $p=0.038$). Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalamaları şekil 1 de gösterilmiştir.

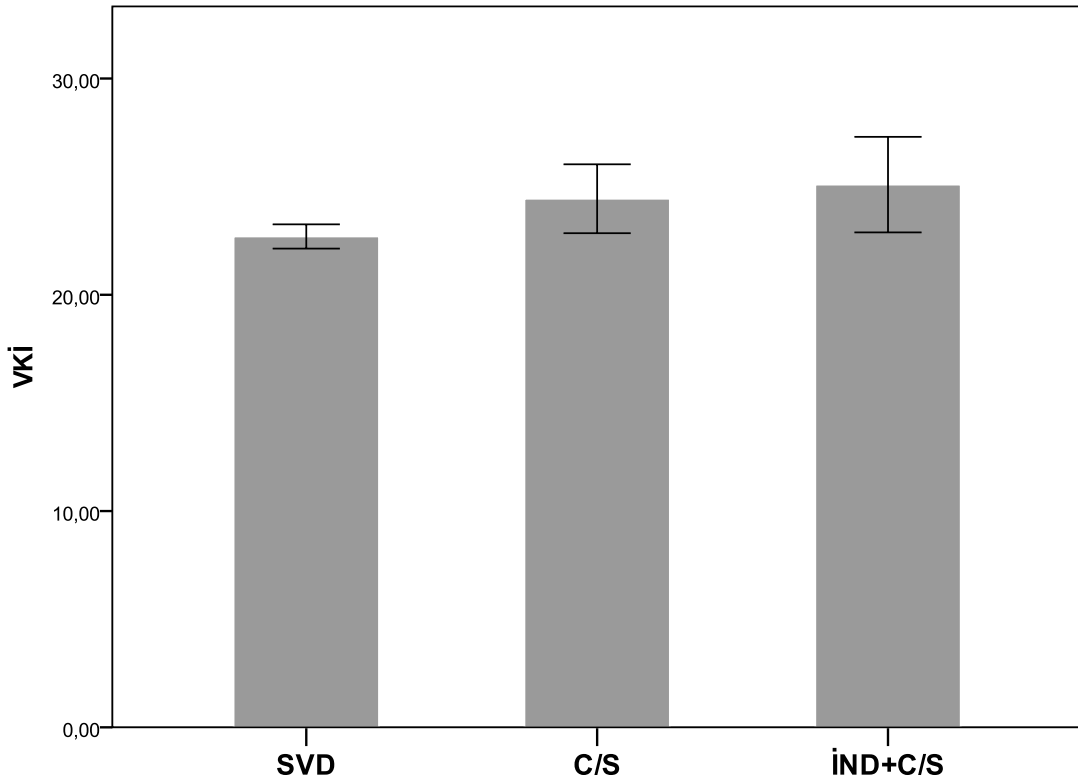
Şekil 1: Hastaların yaş ortalamaları



Katılımcıların tümünün vücut kitle indeksi (VKI) ortalaması $29,01 \pm 3,88$ kg/m^2 olarak tespit edildi. SVD yapan gebelerin VKI ortalaması $27,21 \pm 1,19$ kg/m^2 , C/S ile doğum yapan gebelerin VKI ortalaması $29,32 \pm 4,42$ kg/m^2 ve ind+C/S ile doğum yapan

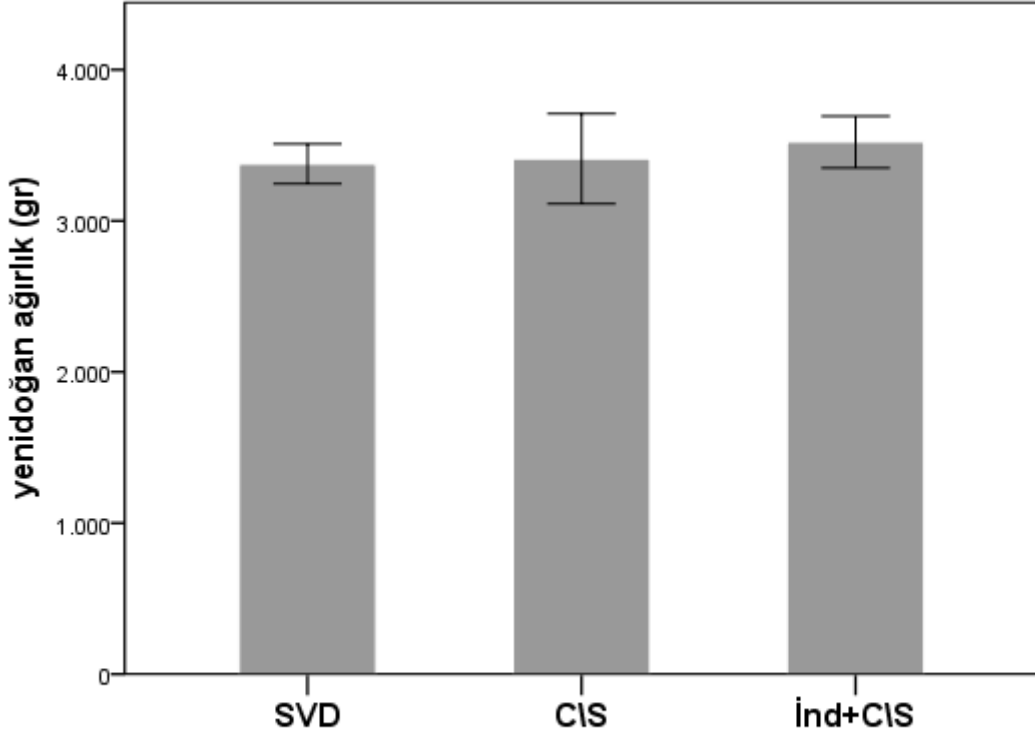
gebelerin VKI ortalaması ise $30,50 \pm 4,48 \text{ kg/m}^2$ olarak tespit edildi. SVD ile doğum yapan hastaların VKI ortalaması istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu (Kruskal Wallis Test $p=0.006$). Çalışmaya alınan hastaların VKI ortalamaları şekil 2 de gösterilmiştir.

Şekil 2: Hastaların VKI ortalamaları



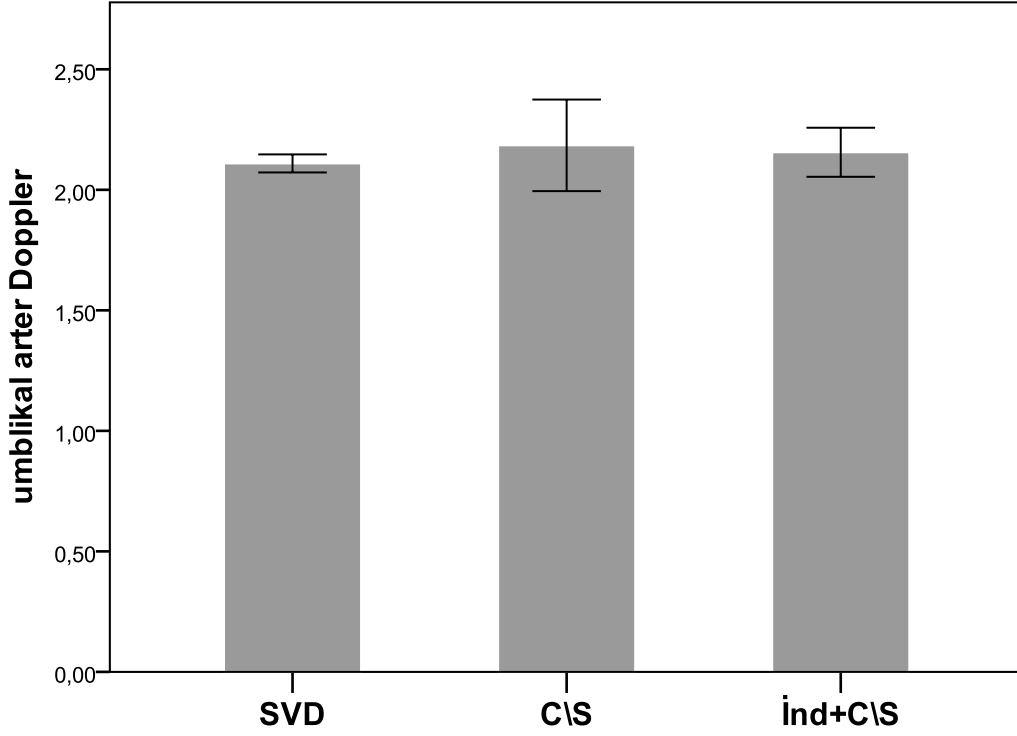
Yenidoğanların tümünün doğum ağırlığı ortalaması $3436,7 \pm 450,49$ gr olarak tespit edildi. SVD ile doğan yenidoğanların doğum ağırlığı ortalaması $3377,25 \pm 280,42$ gr, C/S ile doğan yenidoğanların doğum ağırlığı ortalaması $3411,25 \pm 637,45$ gr ve ind+C/S ile doğan yenidoğanların doğum ağırlığı ortalaması ise $3521,6 \pm 364,99$ gr olarak tespit edildi. Bebeklerin doğum ağırlıkları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Kruskal Wallis Test $p=0.523$). Yenidoğanların doğum ağırlığı ortalamaları şekil 3 de gösterilmiştir.

Şekil 3: Yenidoğanların doğum ağırlığı ortalamaları



Gebelerin yapılan Doppler ultrasonografi ile yapılan umbilikal arter değerlendirmelerinde umbilikal arter doppler akımı ortalaması $2,158 \pm 0,272 \text{ mW/cm}^2$ olarak tespit edildi. SVD grubundaki gebelerin umbilikal arter doppler akımı ortalaması $2,134 \pm 0,133 \text{ mW/cm}^2$, C/S grubundaki gebelerin umbilikal arter doppler akımı ortalaması $2,184 \pm 0,405 \text{ mW/cm}^2$ ve ind+C/S grubundaki gebelerin umbilikal arter doppler akımı ortalaması ise $2,155 \pm 0,211 \text{ mW/cm}^2$ olarak tespit edildi. Doppler ultrasonografi ile yapılan değerlendirilmesi sonucu belirlenen umbilikal arter doppler akımı ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Kruskal Wallis Test $p=0.602$). Gebelerin çalışma gruplarına göre umbilikal arter doppler akımı değerlendirmeleri şekil 4 de gösterilmiştir.

Şekil 4: Gebelerin umbilikal arter doppler ultrasonografi değerlendirmeleri



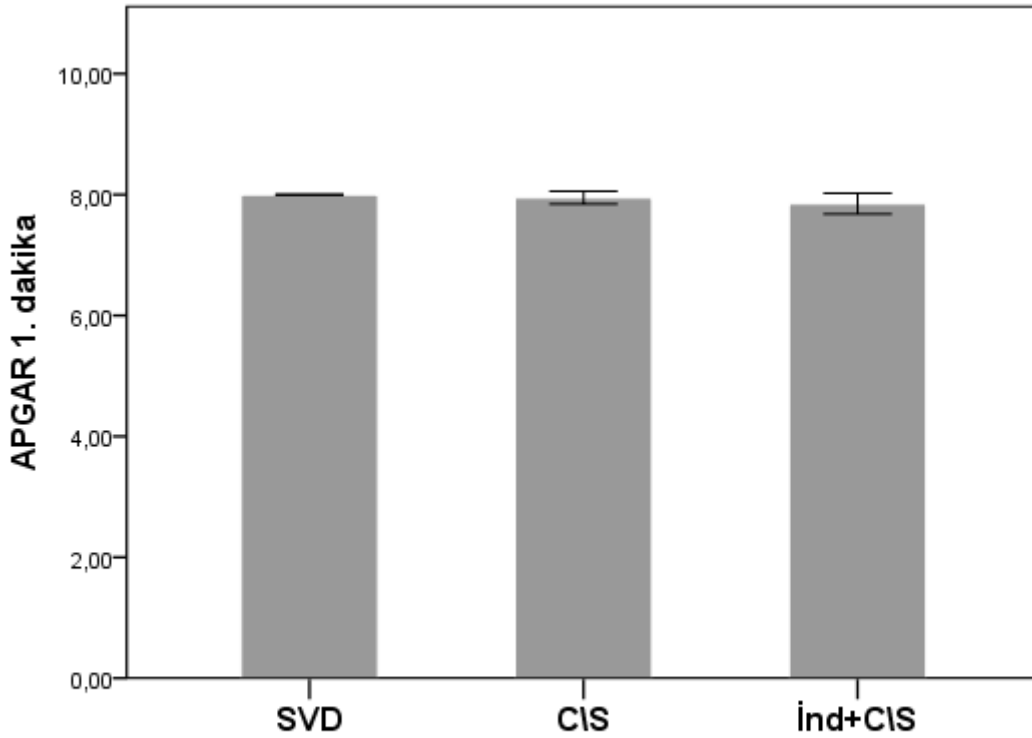
Çalışma gruplarındaki katılımcıların bebeklerinin cinsiyet dağılımlarına bakıldığında 31 erkek ve 29 kız bebek doğduğu görüldü. SVD grubundaki gebelerin 11 erkek ve 9 kız, C/S grubundaki gebelerin 12 erkek ve 8 kız ve ind+C/S grubundaki gebelerin 8 erkek ve 12 kız bebek doğurdukları tespit edildi. Bebeklerinin cinsiyetlerinin dağılımları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Ki-Kare test $p=0,420$). Bebeklerin cinsiyet dağılımı tablo 1 de verilmiştir.

Tablo1: Katılımcıların bebeklerinin gruplara göre cinsiyet dağılımı

		Cinsiyet		P
		Erkek	Kız	
Grup	SVD	12	8	0.420
	C/S	11	9	
	İnd+C/S	8	12	

Katılımcıların bebeklerinin birinci dakika APGAR skorları ortalamasına bakıldığında tüm grupların ortalama birinci dakika APGAR skoru $7,93 \pm 0,252$ olarak tespit edildi. SVD grubundaki gebelerin bebeklerinin birinci dakika APGAR skorları ortalaması $8 \pm 0,00$, C/S grubundaki gebelerin bebeklerinin birinci dakika APGAR skorları ortalaması $7,95 \pm 0,224$ ve ind+C/S grubundaki gebelerin bebeklerinin birinci dakika APGAR skorları ortalaması $7,85 \pm 0,366$ olduğu görüldü. Çalışmaya alınan gebelerin bebeklerinin birinci dakika APGAR skorları ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Kruskal Wallis Test $p=0.252$). Bebeklerin birinci dakika APGAR skorlarının çalışma gruplarına göre ortalaması şekil 5 de verilmiştir.

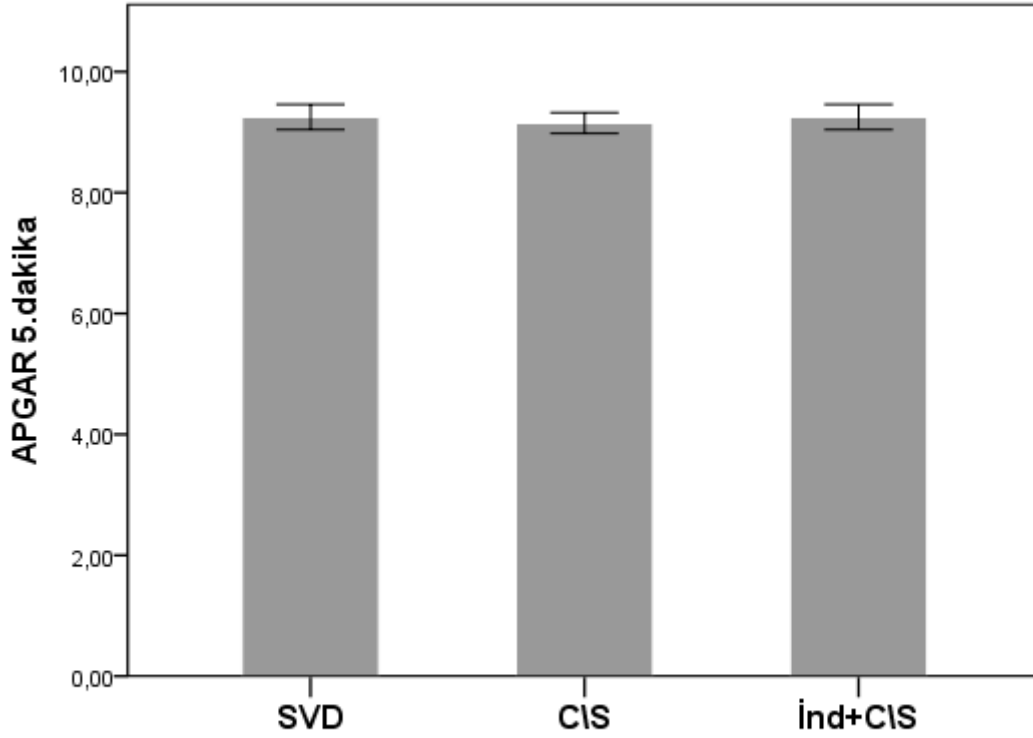
Şekil 5: Bebeklerin birinci dakika APGAR skorları dağılımı



Katılımcıların bebeklerinin beşinci dakika APGAR skorları ortalamasına bakıldığında tüm grupların ortalama beşinci dakika APGAR skoru $9,22 \pm 0,415$ olarak tespit edildi. SVD grubundaki bebeklerin beşinci dakika APGAR skorları ortalaması $9,25 \pm 0,444$, C/S grubundaki bebeklerin beşinci dakika APGAR skorları ortalaması $9,15 \pm 0,366$ ve ind+C/S grubundaki bebeklerin beşinci dakika APGAR skorları ortalaması $9,25 \pm 0,444$ olduğu görüldü. Katılımcıların bebeklerinin beşinci dakika

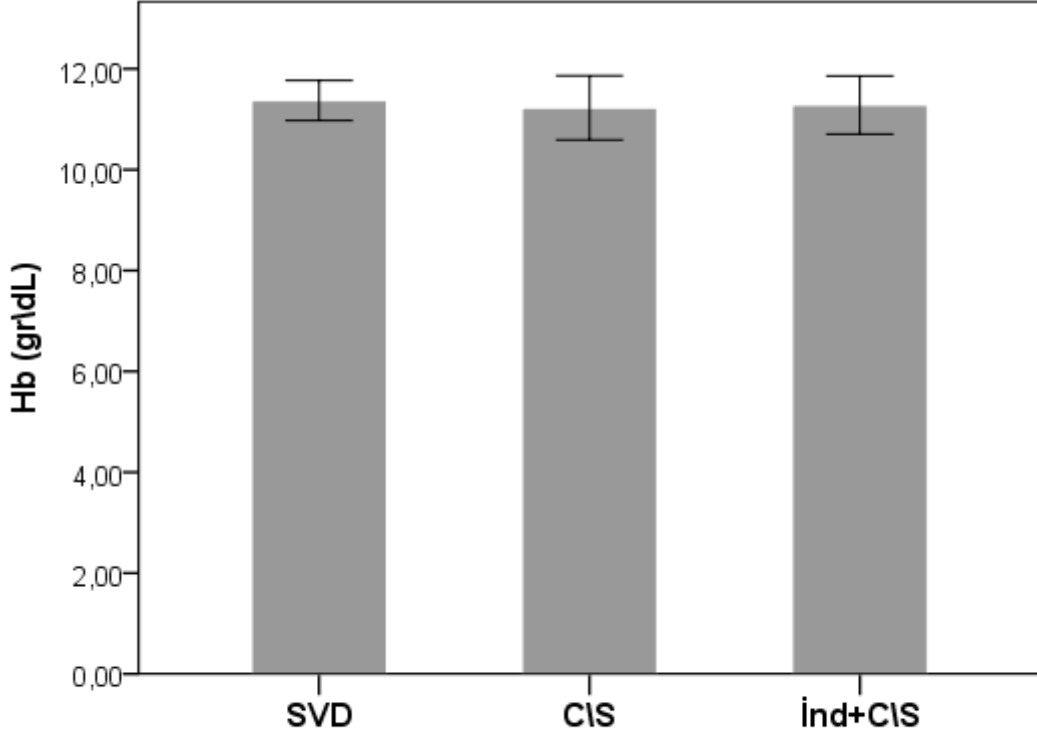
APGAR skorları ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Kruskal Wallis Test $p=0.680$). Katılımcıların bebeklerinin beşinci dakika APGAR skorlarının gruplara göre dağılımı şekil 6 de verilmiştir.

Şekil 6: Katılımcıların bebeklerinin beşinci dakika APGAR skorlarının gruplara göre dağılımı



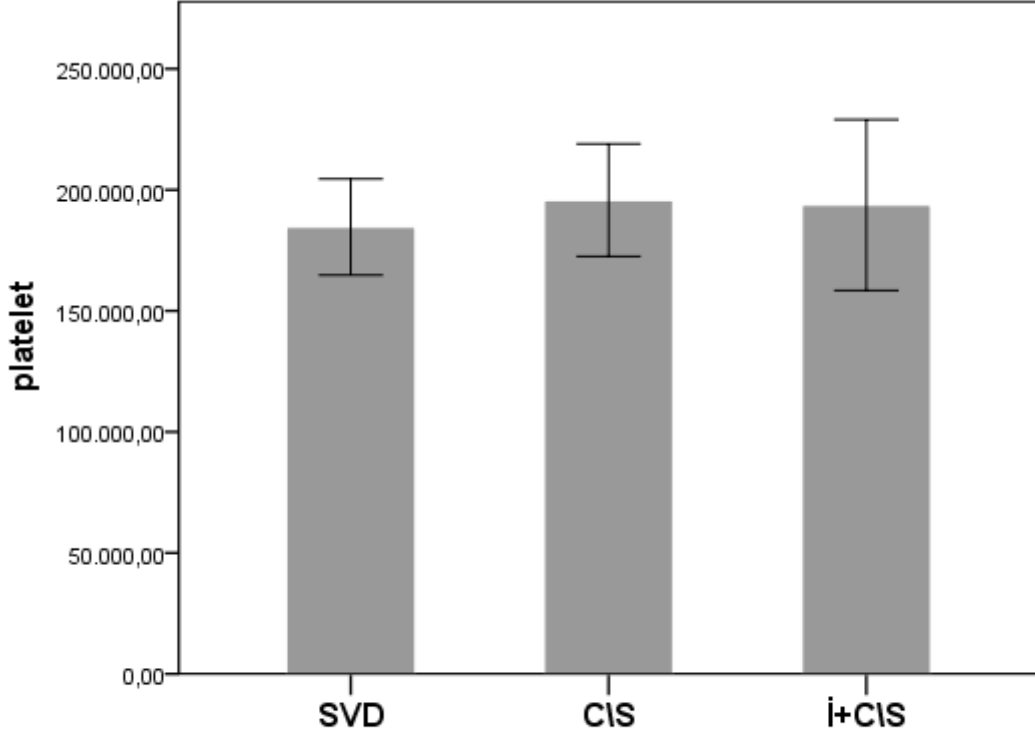
Çalışmaya alınan gebelerin prepartum hemoglobin değerleri ortalamasına bakıldığında tüm grupların ortalama prepartum hemoglobin değerleri ortalaması $11,28 \pm 1,16$ gr/dl olarak tespit edildi. SVD grubundaki gebelerin prepartum hemoglobin değerleri ortalaması $11,37 \pm 0,848$ gr/dl, C/S grubundaki gebelerin prepartum hemoglobin değerleri ortalaması $11,22 \pm 1,358$ gr/dl ve ind+C/S grubundaki gebelerin prepartum hemoglobin değerleri ortalaması $11,24 \pm 1,283$ gr/dl olduğu görüldü. Çalışmaya alınan gebelerin prepartum hemoglobin değerleri ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Kruskal Wallis Test $p=0.680$). Çalışmaya alınan gebelerin prepartum hemoglobin değerleri ortalaması şekil 7 de verilmiştir.

Şekil 7: Gebelerin prepartum hemoglobin değerleri ortalaması



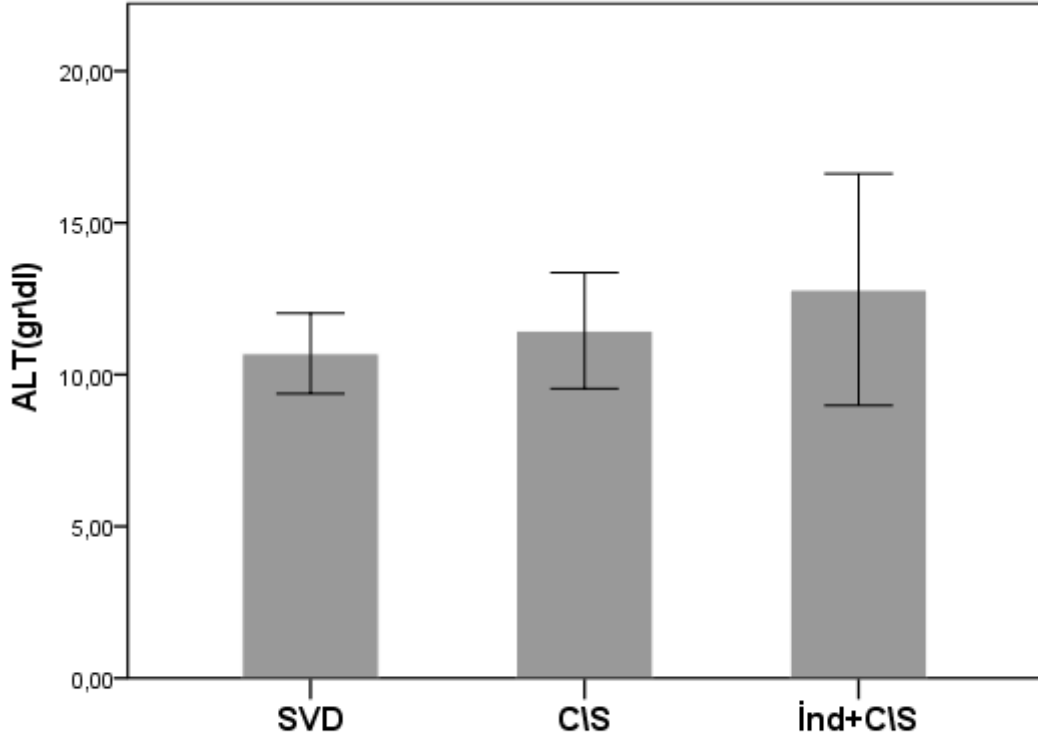
Çalışmaya alınan gebelerin prepartum platelet sayısı ortalamasına bakıldığında tüm grupların ortalama prepartum platelet sayısı ortalaması 194275 ± 42525 /microL olarak tespit edildi. SVD grubundaki gebelerin prepartum platelet sayısı ortalaması 184625 ± 42525 /microL C/S grubundaki gebelerin prepartum platelet sayısı ortalaması 195750 ± 49597 /microL ve ind+C/S grubundaki gebelerin prepartum platelet sayısı ortalaması 202450 ± 60467 /microL olduğu görüldü. Çalışmaya alınan gebelerin prepartum platelet sayısı ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Kruskal Wallis Test $p=0.335$). Çalışmaya alınan gebelerin prepartum platelet sayısı ortalaması şekil 8 de verilmiştir.

Şekil 8: Gebelerin prepartum platelet sayısı ortalaması



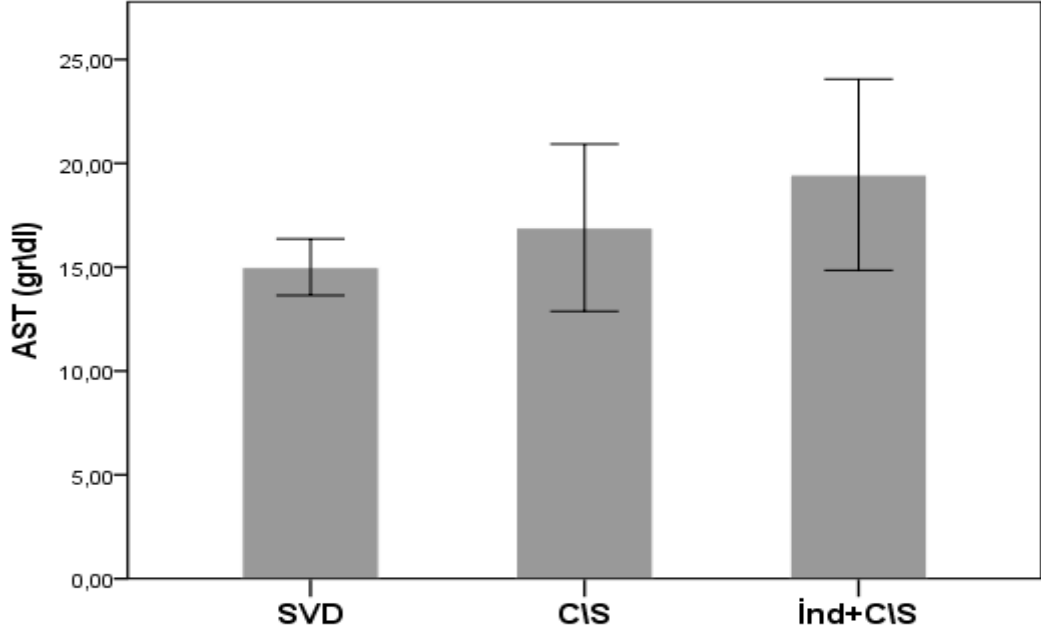
Çalışmaya alınan gebelerin prepartum Alanin aminotransferaz(ALT) ortalamasına bakıldığında tüm grupların ortalama prepartum ALT ortalaması $11,65 \pm 5,489$ gr/dl, olarak tespit edildi. SVD grubundaki gebelerin prepartum ALT ortalaması $10,7 \pm 2,83$ gr/dl, C/S grubundaki gebelerin prepartum ALT ortalaması $11,45 \pm 4,08$ gr/dl ve ind+C/S grubundaki gebelerin prepartum ALT ortalaması $12,8 \pm 8,15$ gr/dl, olduğu görüldü. Çalışmaya alınan gebelerin prepartum ALT ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Kruskal Wallis Test $p=0.335$). Çalışmaya alınan gebelerin prepartum ALT ortalaması şekil 9 de verilmiştir.

Şekil 9: Gebelerin prepartum ALT ortalaması



Çalışmaya alınan gebelerin prepartum aspartat aminotransferaz(AST) ortalamasına bakıldığında tüm grupların ortalama prepartum AST ortalaması $17,12 \pm 7,81$ gr/dl, olarak tespit edildi. SVD grubundaki gebelerin prepartum AST ortalaması $15 \pm 2,9$ gr/dl, C/S grubundaki gebelerin prepartum AST ortalaması $16,9 \pm 8,6$ gr/dl ve İnd+C/S grubundaki gebelerin prepartum AST ortalaması $19,45 \pm 9,83$ gr/dl, olduğu görüldü. Çalışmaya alınan gebelerin prepartum AST ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Kruskal Wallis Test $p=0.281$). Çalışmaya alınan gebelerin prepartum AST ortalaması şekil 10 de verilmiştir.

Şekil 10: Çalışmaya alınan gebelerin prepartum AST ortalaması



Çalışmaya alınan gebeler ve bebekleriyle ilgili genel bilgiler ve demografik veriler tablo 2’de verilmiştir.

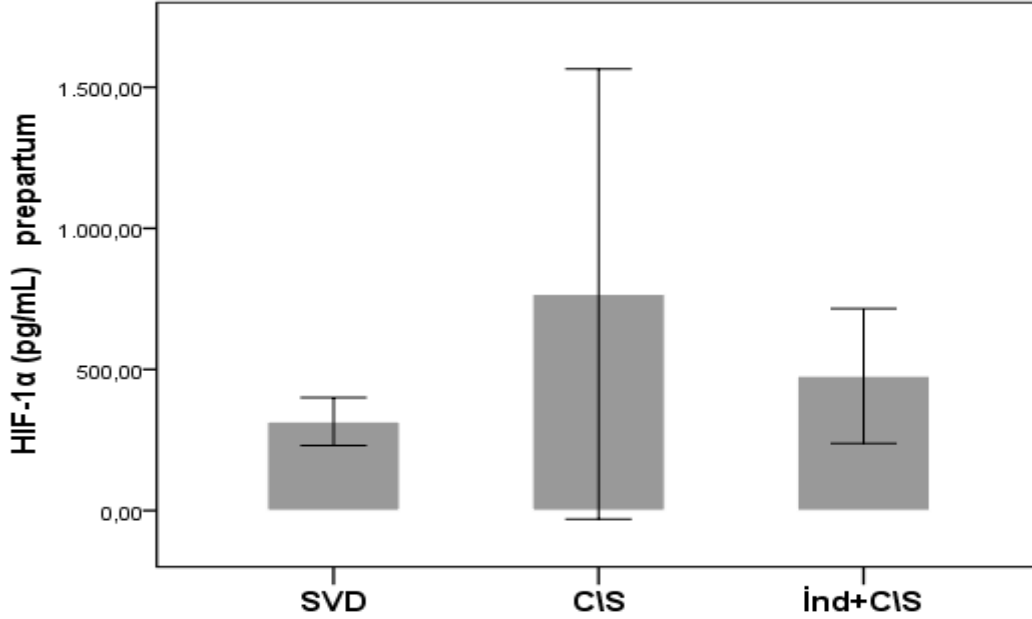
Tablo 2: Katılımcıların ve Bebeklerinin Demografik Verileri ve Genel Bilgiler

	Minimum	Maximum	Ortalama	Standart sapma (\pm)
Doğup ölen	0	1	0,03	0,2
Ölü doğan	0	0	0	0
Bebek kilo (gram)	2100	4400	3436,7	450,5
Bebek doppler(mW/cm ²)	1,15	2,90	2,15	0,27
APGAR 1	7,0	8,0	7,9	0,3
APGAR 5	9,0	10,0	9,22	0,4
Hb (gr/dl)	7,36	15,80	11,29	1,1
Plt (/microL)	114000	336000	132836,5	95054,9
ALT (mg/dl)	7	45	11,2	5,5
AST (mg/dl)	9	52	17,1	7,8
Yaş	18	43	27,1	5,1
Boy (m)	1,45	1,72	1,6	0,04
Kilo (kg)	48	100	62,3	9,2
Son kilo (kg)	60	115,0	75,4	9,9
Gravida	1	6	1,8	0,9
Parite	0	2	0,7	0,7
Yaşayan	0	2	0,7	0,7
Abort	0	4	0,1	0,6

Çalışmaya alınan gebelerin doğum eylemi başlamadan önce alınan kan örneklerinde çalışılan HIF-1 α değerleri ortalamasına bakıldığında tüm grupların eylem öncesi HIF-1 α değerleri ortalaması 519,811 \pm 1031.84 pg/mL, olarak tespit edildi. SVD grubundaki gebelerin eylem öncesi HIF-1 α değerleri ortalaması 315,59 \pm 181,377 pg/mL, C/S grubundaki gebelerin eylem öncesi HIF-1 α değerleri ortalaması 766,96 \pm 1703,82 pg/mL ve ind+C/S grubundaki gebelerin eylem öncesi HIF-1 α değerleri ortalaması 476,87 \pm 510,02 pg/mL, olduğu görüldü. Çalışmaya alınan gebelerin eylem öncesi HIF-1 α değerleri ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı

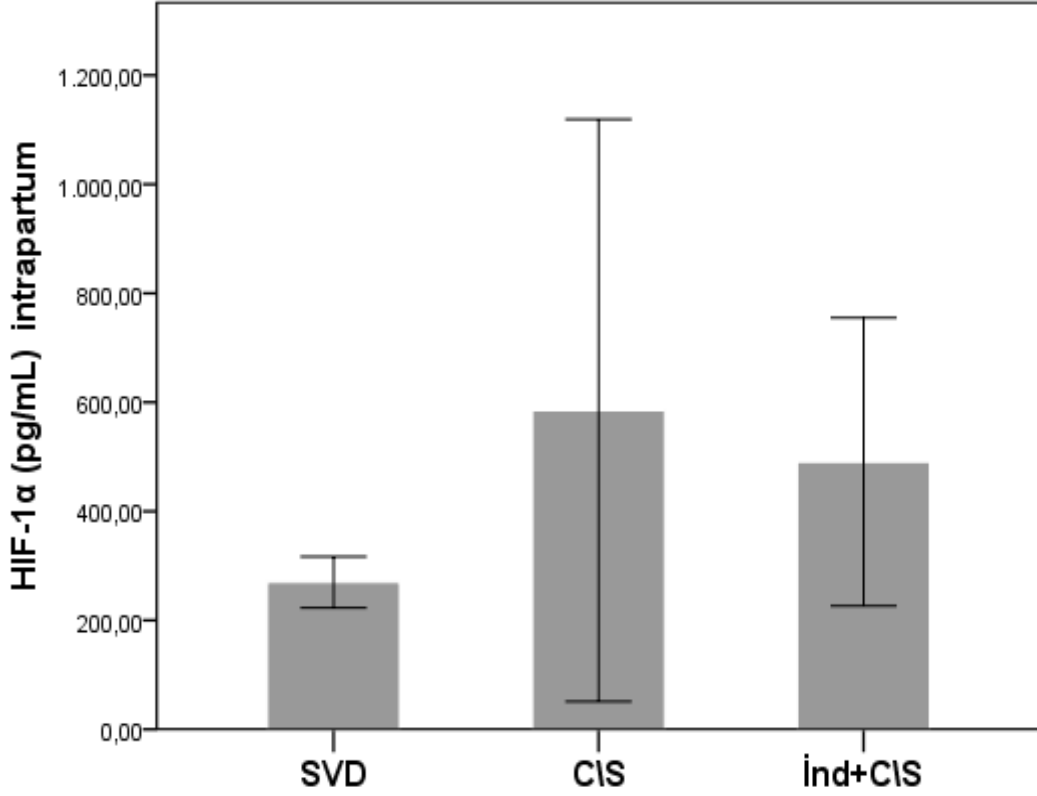
bulunmadı (Kruskal Wallis Test $p=0.538$). Ancak her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da prepartum HIF-1 α değerlerinin C\ S grubunda daha yüksek bir ortalamaya sahip olması dikkat çekicidir. Çalışmaya alınan gebelerin eylem öncesi HIF-1 α değerleri ortalaması şekil 11 de verilmiştir.

Şekil 11: Eylem öncesi HIF-1 α değerlerinin gruplara göre dağılımı



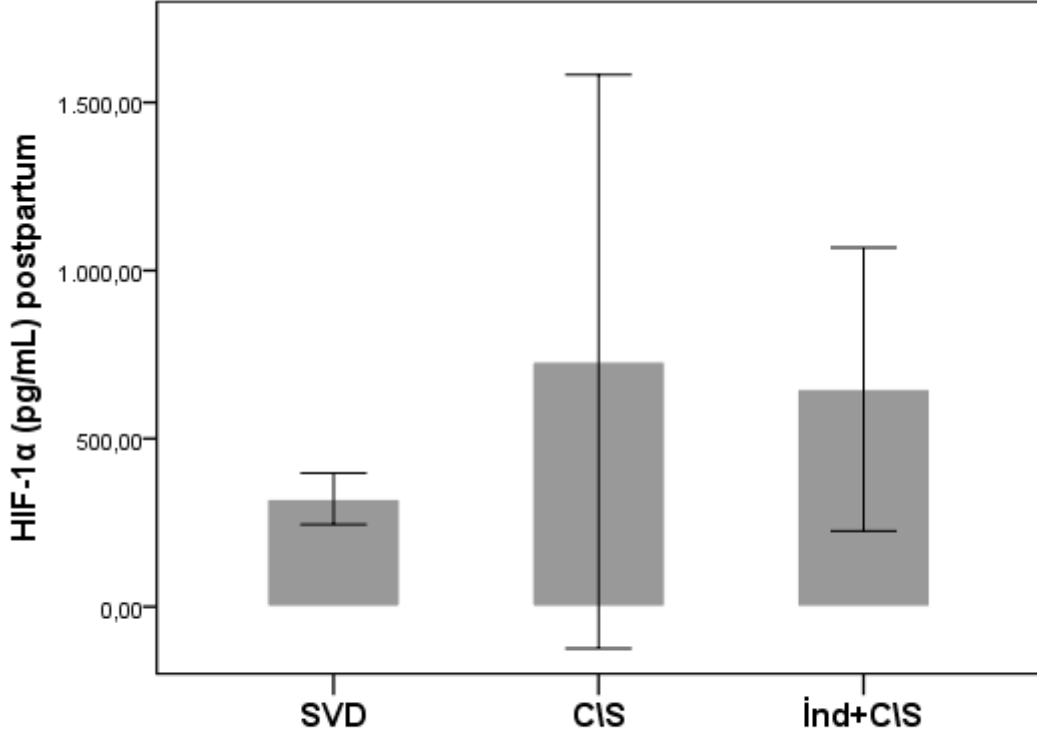
Katılımcıların eylem sırasında alınan kan örneklerinde HIF-1 α değerleri ortalamasına bakıldığında tüm grupların eylem sırasında HIF-1 α değerleri ortalaması $444,08 \pm 738,61$ pg/mL, olarak tespit edildi. SVD grubundaki gebelerin eylem sırasında HIF-1 α değerleri ortalaması $256,43 \pm 112,34$ pg/mL, C/S grubundaki gebelerin eylem sırasında HIF-1 α değerleri ortalaması $585,13 \pm 1141,154$ pg/mL ve ind+C/S grubundaki gebelerin eylem sırasında HIF-1 α değerleri ortalaması $490,68 \pm 564,72$ pg/mL, olduğu görüldü. Çalışmaya alınan gebelerin eylem sırasında HIF-1 α değerleri ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Kruskal Wallis Test $p=0.341$). Eylem sırasında ölçülen HIF-1 α değerlerinde ise C\ S grubunun yine yüksek ortalama değerlere sahip olduğu dikkati çekmektedir. Eylem sırasındaki HIF-1 α değerlerinin gruplara göre dağılımı şekil 12 de verilmiştir.

Şekil 12: Eylem sırasındaki HIF-1 α değerlerinin gruplara göre dağılımı



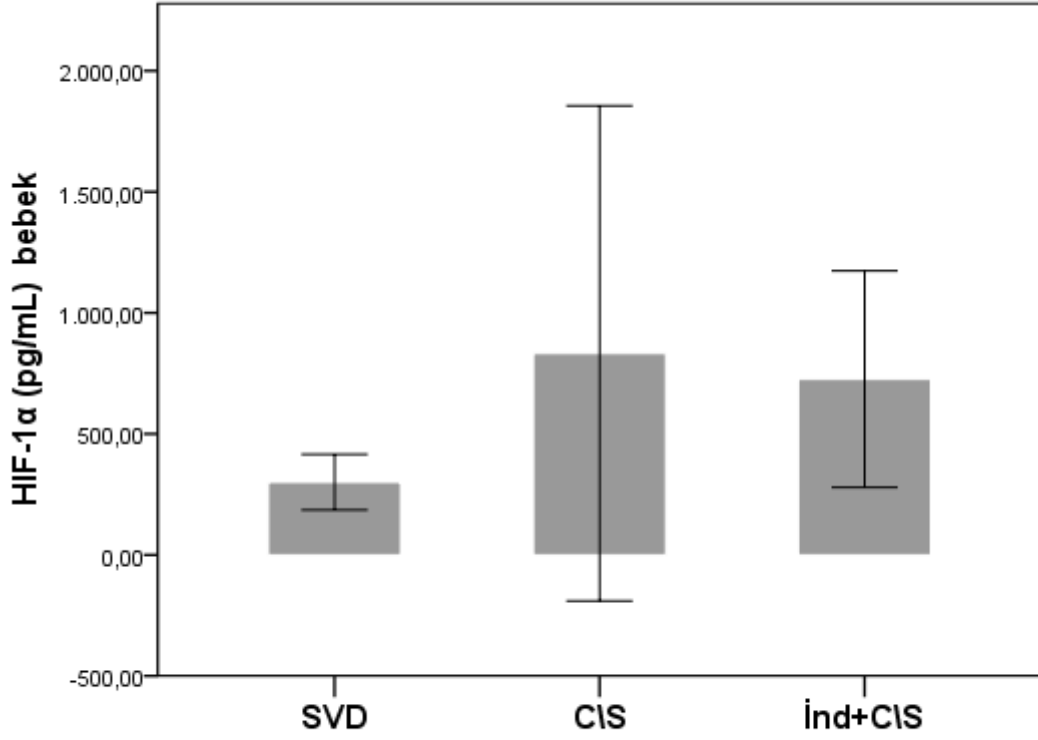
Çalışmaya alınan gebelerin doğum sonrası alınan kan örneklerinde HIF-1 α değerleri ortalamasına bakıldığında tüm grupların doğum sonrası HIF-1 α değerleri ortalaması $554,82 \pm 1161,31$ pg/mL, olarak tespit edildi. SVD grubundaki gebelerin doğum sonrası HIF-1 α değerleri ortalaması $320,8 \pm 162,94$ pg/mL, C/S grubundaki gebelerin doğum sonrası HIF-1 α değerleri ortalaması $729,24 \pm 1823,08$ pg/mL ve ind+C/S grubundaki gebelerin doğum sonrası HIF-1 α değerleri ortalaması $614,41 \pm 862,75$ pg/mL, olduğu görüldü. Çalışmaya alınan gebelerin doğum sonrası HIF-1 α değerleri ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Kruskal Wallis Test $p=0.914$). İstatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmasa da doğum sonrası C\S ve ind+C\S gruplarında HIF-1 α düzeylerindeki yükseklik dikkat çekicidir. Doğum sonrası HIF-1 α değerlerinin gruplara göre dağılımı şekil 13 de verilmiştir.

Şekil 13: Doğum sonrası HIF-1 α değerlerinin gruplara göre dağılımı



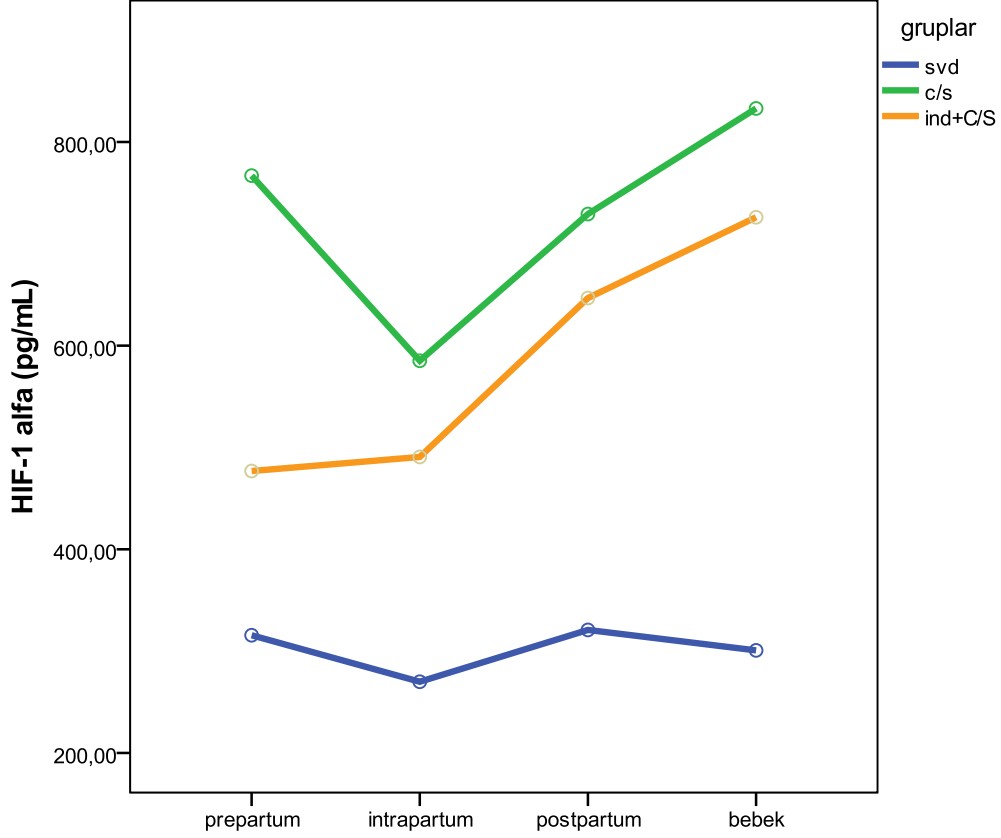
Katılımcıların bebeklerinde çalışılan HIF-1 α değerleri ortalamasına bakıldığında tüm bebeklerin HIF-1 α değerleri ortalaması 619,90 \pm 1380,39 pg/mL, olarak tespit edildi. SVD grubundaki gebelerin bebeklerinin HIF-1 α değerleri ortalaması 300,72 \pm 244,62 pg/mL, C/S grubundaki gebelerin bebeklerinin HIF-1 α değerleri ortalaması 832,91 \pm 2185,77 pg/mL ve ind+C/S grubundaki gebelerin bebeklerinin HIF-1 α değerleri ortalaması 726,07 \pm 955,36 pg/mL, olduğu görüldü. Çalışmaya alınan gebelerin bebeklerinin HIF-1 α değerleri ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Kruskal Wallis Test p=0.106). Bebeklerin HIF-1 α değerlerinin gruplara göre dağılımı şekil 14 de verilmiştir.

Şekil 14: Bebeklerin HIF-1 α değerlerinin gruplara göre dağılımı



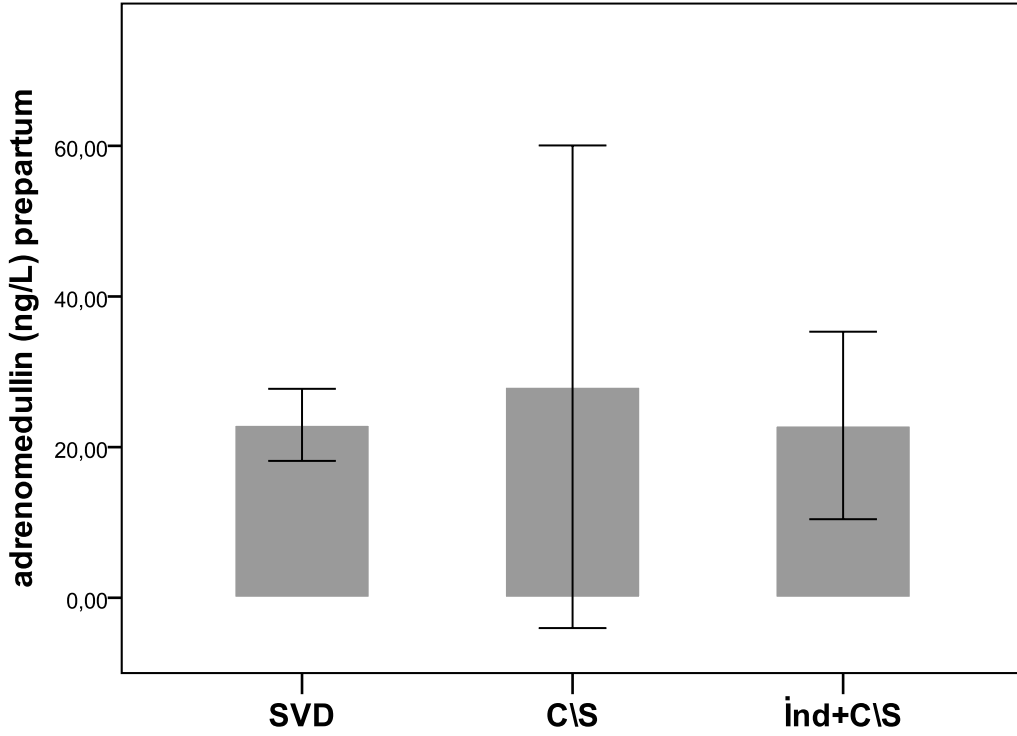
Çalışmaya alınan gebelerin eylem başlamadan önce, eylem sırasında ve doğum eylemi sonrasında kan HIF1 alfa düzeyleri ortalamaları ile bebeklerinin kan HIF1Alfa düzeylerinin zamana göre değişimleri şekil15 de gösterilmiştir.

Şekil 15: Çalışmaya alınan gebelerin eylem öncesi, eylem sırasında ve doğum sonrasında kan HIF1 alfa düzeyleri ortalamaları ile bebeklerinin kan HIF1Alfa düzeylerinin zamana göre değişimleri



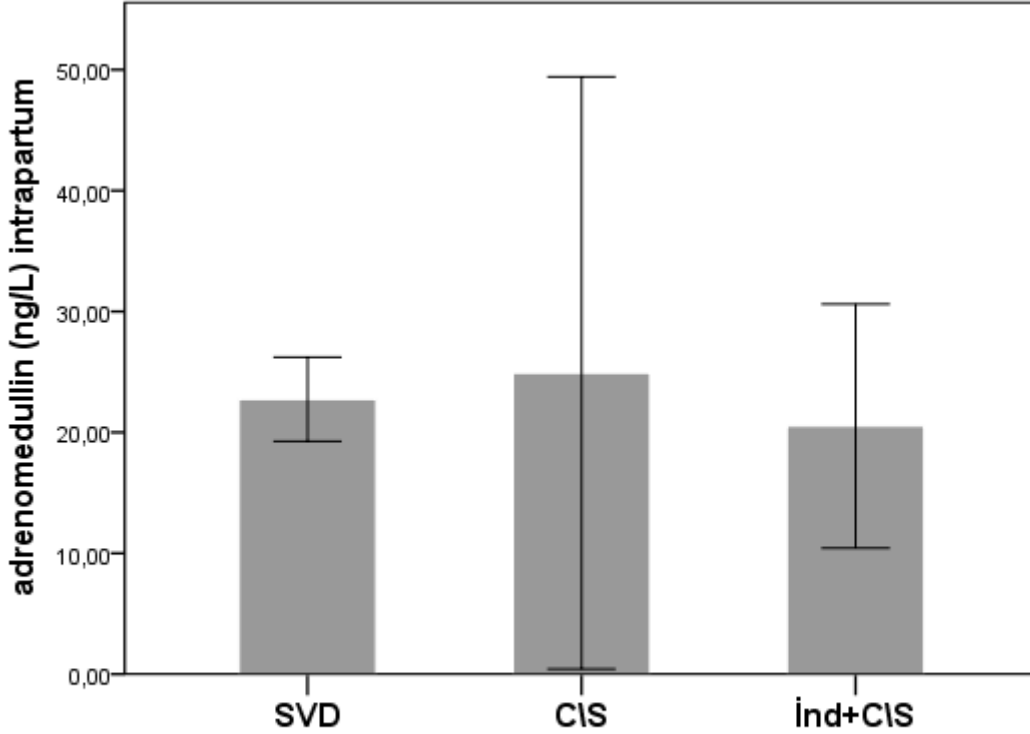
Çalışmaya alınan gebelerin eylem öncesinde alınan kan örneklerinde çalışılan adrenomedulin değerleri ortalamasına bakıldığında tüm grupların eylem öncesinde adrenomedulin değerleri ortalaması $24,61 \pm 42,14$ ng/L, olarak tespit edildi. SVD grubundaki gebelerin eylem öncesinde adrenomedulin değerleri ortalaması $22,95 \pm 10,22$ ng/L, C/S grubundaki gebelerin eylem öncesinde adrenomedulin değerleri ortalaması $28,01 \pm 68,45$ ng/L ve ind+C/S grubundaki gebelerin eylem öncesinde adrenomedulin değerleri ortalaması $22,87 \pm 26,59$ ng/L, olduğu görüldü. Çalışmaya alınan gebelerin eylem öncesinde adrenomedulin değerleri ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Kruskal Wallis Test $p=0.001$). C/S grubundaki gebelerin eylem öncesinde adrenomedulin değerleri ortalaması diğer iki gruptan yüksekti. Eylem öncesinde adrenomedulin değerlerinin gruplara göre dağılımı şekil 16 de verilmiştir.

Şekil 16: Eylem öncesinde adrenomedulin değerlerinin gruplara göre dağılımı



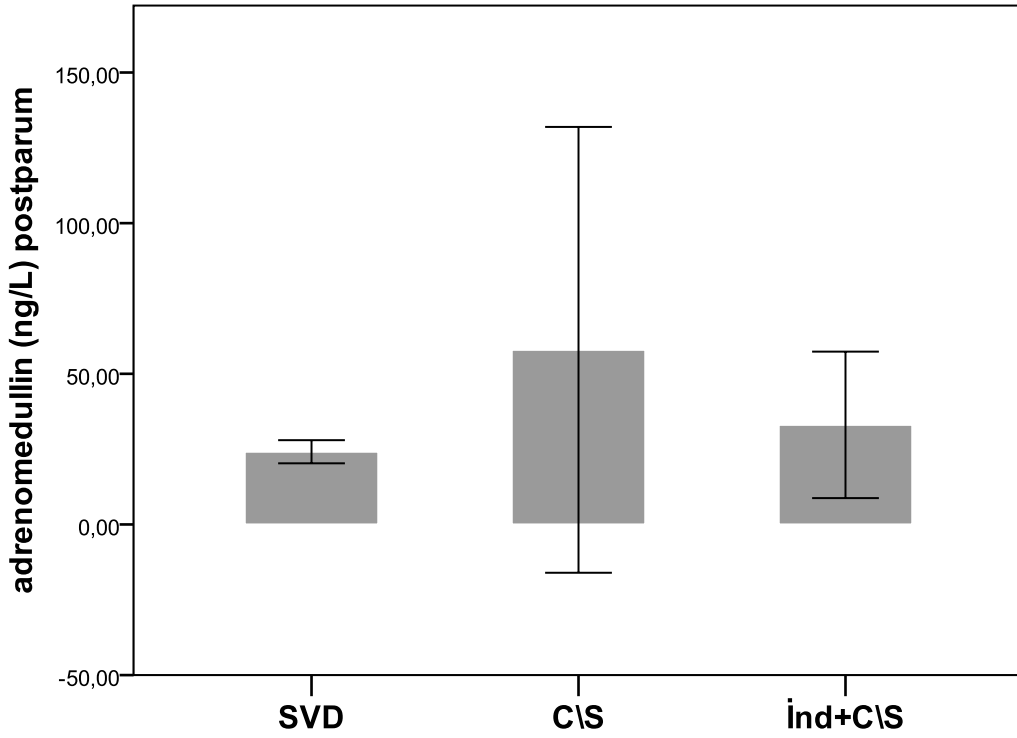
Çalışmaya alınan gebelerin eylem sırasında kan örneklerinde çalışılan adrenomedulin değerleri ortalamasına bakıldığında tüm grupların eylem sırasında adrenomedulin değerleri ortalaması $22,35 \pm 32,54$ ng/L, olarak tespit edildi. SVD grubundaki gebelerin eylem sırasında adrenomedulin değerleri ortalaması $21,61 \pm 8,67$ ng/L, C/S grubundaki gebelerin eylem sırasında adrenomedulin değerleri ortalaması $24,92 \pm 52,32$ ng/L ve ind+C/S grubundaki gebelerin eylem sırasında adrenomedulin değerleri ortalaması $20,51 \pm 21,55$ ng/L, olduğu görüldü. Çalışmaya alınan gebelerin eylem sırasında adrenomedulin değerleri ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Kruskal Wallis Test $p=0.002$). C/S grubundaki gebelerin eylem sırasında adrenomedulin değerleri ortalaması diğer iki gruptan yüksek olarak saptandı. Eylem sırasında adrenomedulin değerlerinin gruplara göre dağılımı şekil 17 de verilmiştir.

Şekil 17: Eylem sırasında adrenomedulin değerlerinin gruplara göre dağılımı



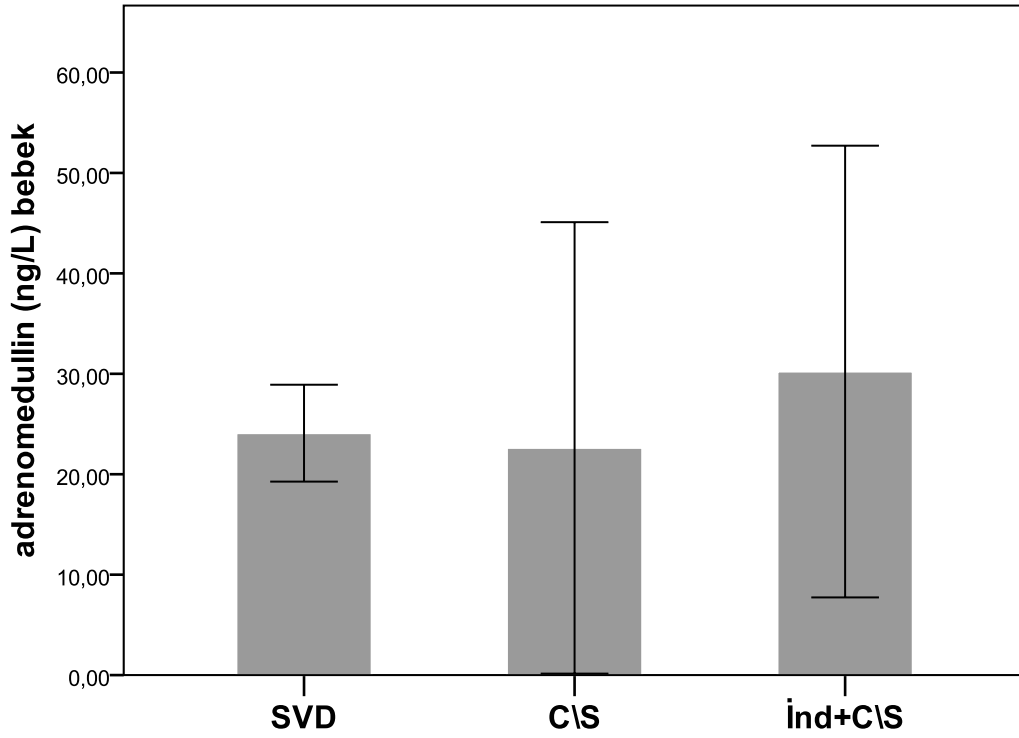
Çalışmaya alınan gebelerin doğum sonrası adrenomedulin değerleri ortalamasına bakıldığında tüm grupların doğum sonrası adrenomedulin değerleri ortalaması $37,82 \pm 95,27$ ng/L, olarak tespit edildi. SVD grubundaki gebelerin doğum sonrası adrenomedulin değerleri ortalaması $24,13 \pm 8,2$ ng/L, C/S grubundaki gebelerin doğum sonrası adrenomedulin değerleri ortalaması $57,95 \pm 158,08$ ng/L ve ind+C/S grubundaki gebelerin doğum sonrası adrenomedulin değerleri ortalaması $31,4 \pm 49,64$ ng/L, olduğu görüldü. Doğum sonrası adrenomedulin değerleri ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Kruskal Wallis Test $p=0.001$). C/S grubundaki gebelerin doğum sonrası adrenomedulin değerleri ortalaması diğer iki gruptan yüksekti. Doğum sonrası adrenomedulin değerlerinin gruplara göre dağılımı şekil 18 de verilmiştir.

Şekil 18: Doğum sonrası adrenomedulin değerlerinin gruplara göre dağılımı



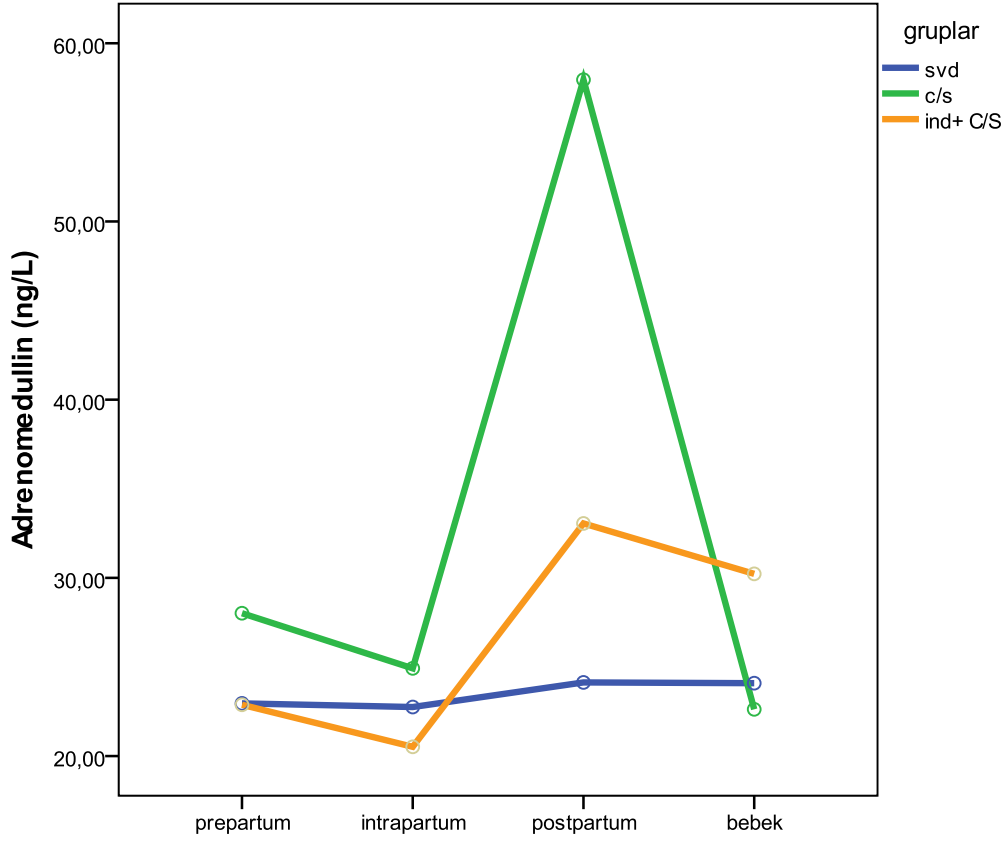
Yenidoğanların adrenomedulin değerleri ortalamasına bakıldığında tüm grupların yenidoğanların adrenomedulin değerleri ortalaması $25,64 \pm 39,13$ ng/L, olarak tespit edildi. SVD grubundaki yenidoğanların adrenomedullin değerleri ortalaması $24,08 \pm 10,30$ ng/L, C/S grubundaki yenidoğanların adrenomedulin değerleri ortalaması $22,62 \pm 48,02$ ng/L ve ind+C/ S yenidoğanların adrenomedulin değerleri ortalaması $30,22 \pm 48,05$ ng/L, olduğu görüldü. Çalışmaya alınan yenidoğanların adrenomedulin değerleri ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Kruskal Wallis Test $p=0.001$). İnd+C/S grubundaki yenidoğanların adrenomedullin değerleri ortalaması diğer iki gruptan yüksekti yenidoğanların adrenomedullin değerlerinin gruplara göre dağılımı şekil 19de verilmiştir.

Şekil 19: Yenidoğanların adrenomedullin değerlerinin gruplara göre dağılımı



Çalışmaya alınan gebelerin ve bebeklerinin adrenomedullin değerlerinin zamana göre değişimleri şekil 20 de verilmiştir.

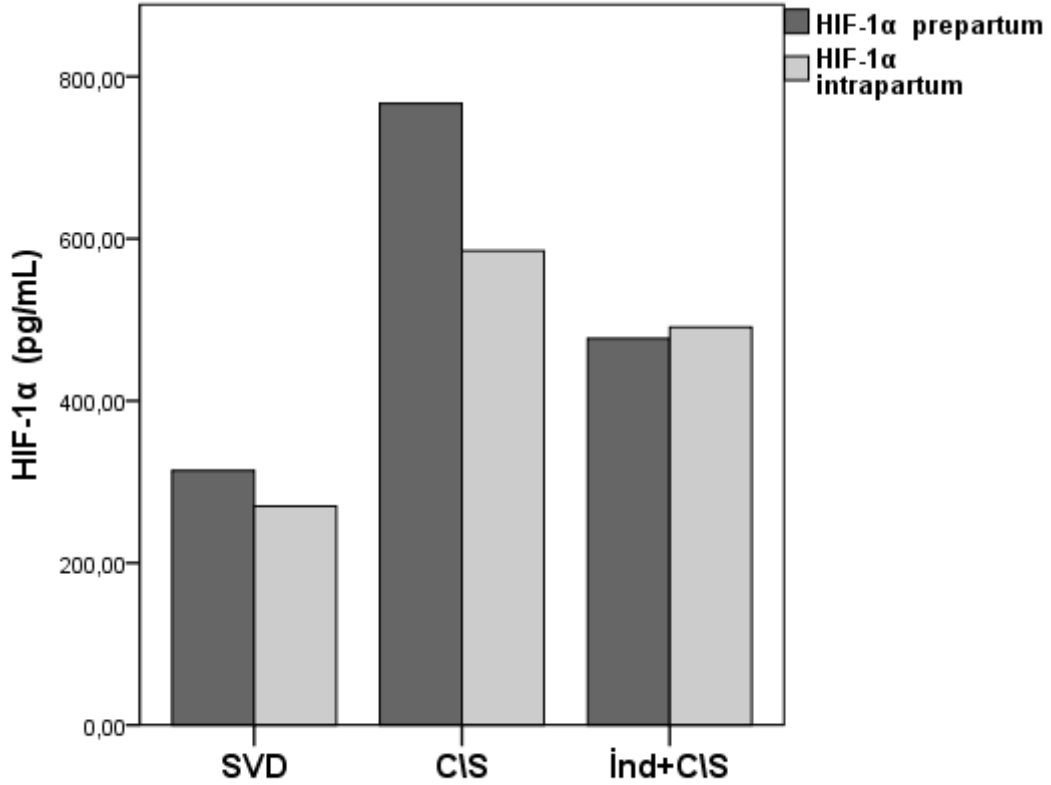
Şekil 20: Çalışmaya alınan gebelerin ve bebeklerinin adrenomedullin değerlerinin zamana göre değişimleri



Çalışmaya alınan gebelerden SVD grubunun eylem öncesi ve sırasında HIF-1 α düzeyleri karşılaştırıldı. Eylem öncesi HIF-1 α düzeyi $315,59 \pm 181,37$ pg/ml ve eylem sırasında HIF-1 α düzeyi ise $256,43 \pm 112,34$ pg/ml idi. SVD grubunun eylem öncesi ve sırasındaki HIF-1 α düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (Paired Sample T Test $p=0,041$). Çalışmaya alınan gebelerden C/S grubunun eylem öncesi ve eylem sırasındaki HIF-1 α düzeyleri karşılaştırıldı. Eylem öncesi HIF-1 α düzeyi $766,96 \pm 1703,82$ pg/ml ve eylem sırasındaki HIF-1 α düzeyi ise $585,13 \pm 1141,13$ pg/ml idi. C/S grubunun eylem öncesi ve eylem sırasındaki HIF-1 α düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Paired Sample T Test $p=0,173$). İnd+C/S grubunun eylem öncesi ve eylem sırasındaki HIF-1 α düzeyleri karşılaştırıldı. Eylem öncesi HIF-1 α düzeyi $476,87 \pm 510,02$ pg/ml ve eylem sırasındaki HIF-1 α düzeyi ise $490,68 \pm 564,72$ pg/ml idi. İnd+C/S grubunun eylem öncesi ve eylem sırasındaki HIF-1 α düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Paired Sample T Test $p=0,$

334). Grupların eylem öncesi ve eylem sırasındaki HIF -1 α düzeylerinin karşılaştırılması şekil 21 da gösterilmiştir.

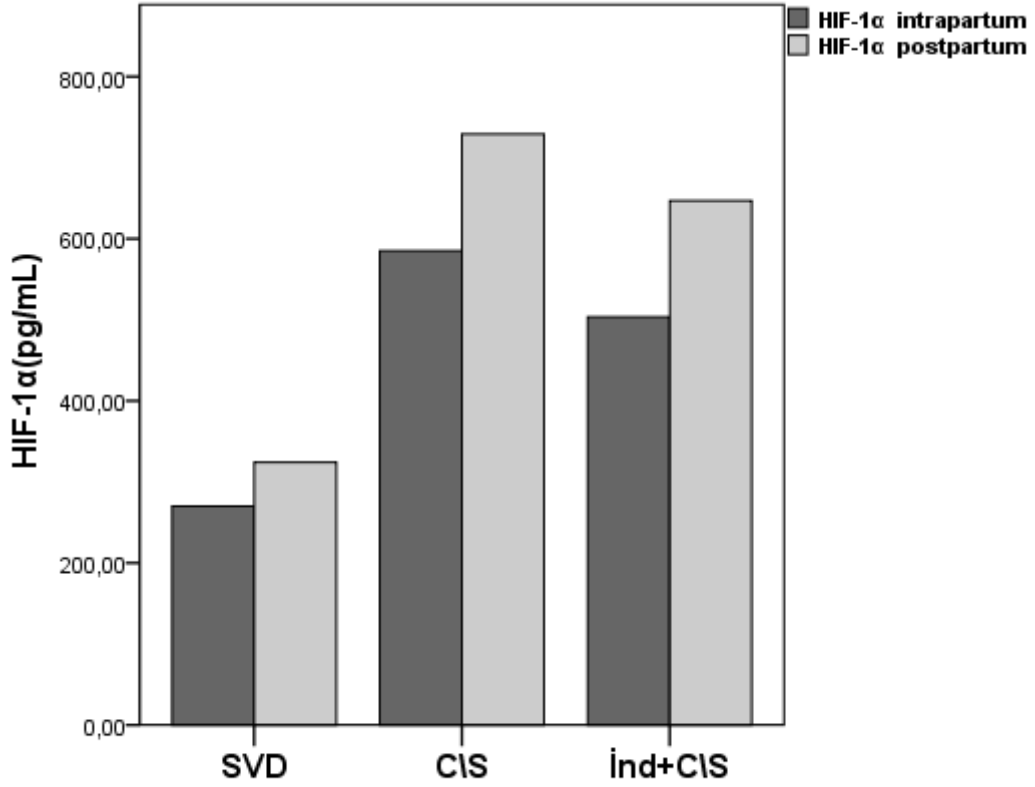
Şekil 21: Grupların eylem öncesi ve eylem sırasındaki HIF -1 α düzeylerinin karşılaştırılması



SVD grubunun eylem sırasında ve postpartum HIF-1 α düzeyleri karşılaştırıldı. Eylem sırasındaki HIF-1 α düzeyi 256,43 \pm 112,34 pg/ml ve postpartum HIF-1 α düzeyi ise 320,80 \pm 162,94 pg/ml idi. SVD grubunun eylem sırasındaki ile postpartum HIF-1 α düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (Paired Sample T Test p=0,008). C/S grubunun eylem sırasında ve postpartum HIF-1 α düzeyleri karşılaştırıldı. Eylem sırasında HIF-1 α düzeyi 585,13 \pm 1141,13 pg/ml ve postpartum HIF-1 α düzeyi ise 729,24 \pm 1823,08 pg/ml idi. C/S grubunun eylem sırasında ve postpartum alınan kan örneklerindeki HIF-1 α düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Paired Sample T Test p=0,388). Çalışmaya alınan gebelerden ind+C/S grubunun eylem sırasında ve postpartum HIF-1 α düzeyleri karşılaştırıldı. Eylem sırasında HIF-1 α düzeyi 490,68 \pm 564,72 pg/ml ve postpartum HIF-1 α düzeyi ise 614,41 \pm 862,75 pg/ml idi. İnd+C/S grubunun eylem sırasında ve postpartum HIF-1 α düzeyleri arasındaki fark

istatistiksel olarak anlamlı değildi (Paired Sample T Test $p=0,103$). Grupların eylem sırasında ve postpartum HIF-1 α düzeylerinin karşılaştırılması şekil 22 de gösterilmiştir.

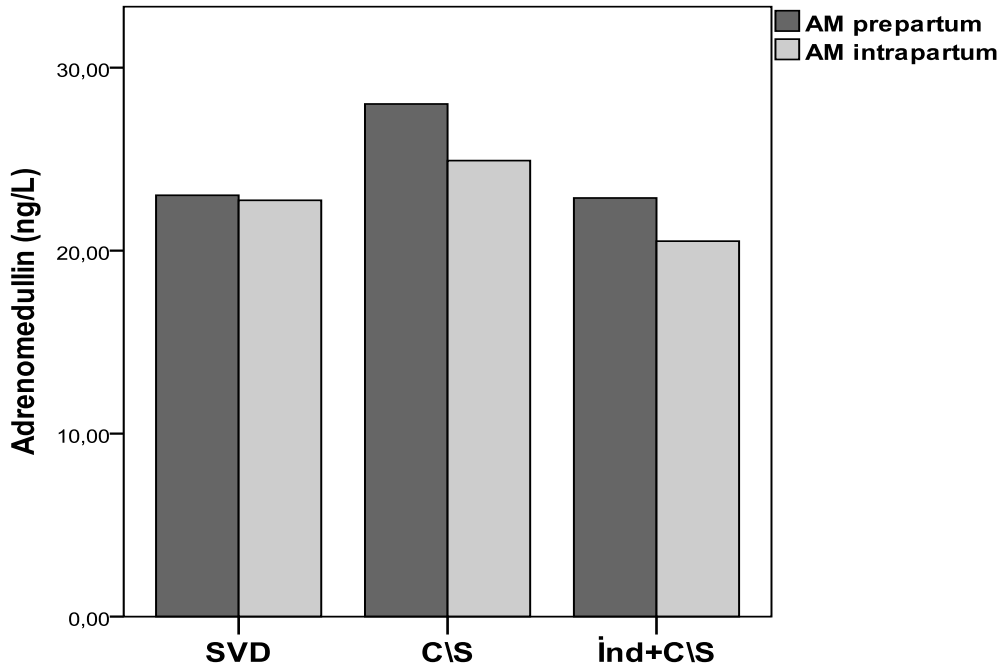
Şekil 22: Grupların eylem sırasında ve postpartum HIF-1 α düzeylerinin karşılaştırılması



Çalışmaya alınan gebelerden SVD grubunun eylem öncesi ve sırasındaki adrenomedullin düzeyleri karşılaştırıldı. Eylem öncesi adrenomedullin düzeyi $22,95\pm 10,22$ ng/L ve eylem sırasında adrenomedullin düzeyi ise $21,61\pm 8,67$ ng/L idi. SVD grubunun eylem öncesi ve sırasındaki adrenomedullin düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Paired Sample T Test $p=0,376$). Çalışmaya alınan gebelerden C/S grubunun eylem öncesi ve sırasındaki adrenomedullin düzeyleri karşılaştırıldı. Eylem öncesi adrenomedullin düzeyi $28,01\pm 68,45$ ng/L ve eylem sırasında adrenomedullin düzeyi ise $24,92\pm 52,32$ ng/L idi. C/S grubunun eylem öncesi ve sırasındaki adrenomedullin düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Paired Sample T Test $p=0,429$). Çalışmaya alınan gebelerden ind+C/S grubunun eylem öncesi ve sırasındaki adrenomedullin düzeyleri karşılaştırıldı. Eylem öncesi adrenomedullin düzeyi $22,87\pm 26,59$ ng/L ve eylem sırasında adrenomedullin

düzeıı ise $20,51\pm 21,55$ ng/L idi. İnd+C/S grubunun eylem öncesi ve sırasındaki adrenomedullin düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Paired Sample T Test $p=0,124$). Grupların eylem öncesi ve sırasındaki adrenomedullin düzeylerinin karşılaştırılması şekil 23 da gösterilmiştir.

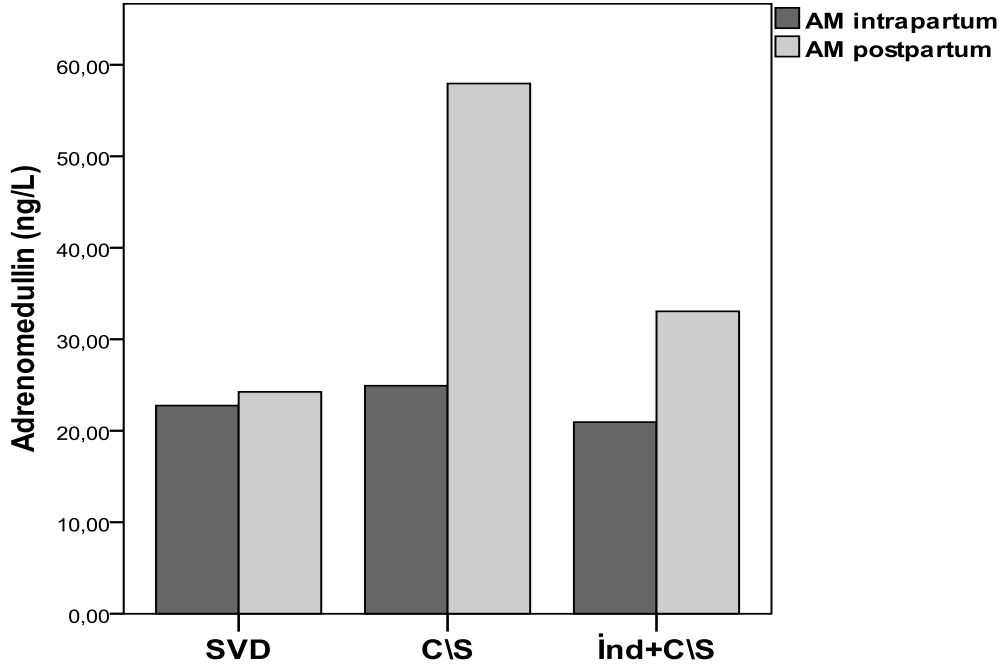
Şekil 23: Grupların eylem öncesi ve sırasındaki adrenomedullin düzeylerinin karşılaştırılması



Çalışmaya alınan gebelerden SVD grubunun eylem sırasındaki ile postpartum adrenomedullin düzeyleri karşılaştırıldı. Eylem sırasında adrenomedullin düzeyi $21,61\pm 8,67$ ng/L ve postpartum adrenomedullin düzeyi ise $24,13\pm 8,20$ ng/L idi. SVD grubunun eylem sırasında ile postpartum adrenomedullin düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Paired Sample T Test $p=0,113$). Çalışmaya alınan gebelerden C/S grubunun eylem sırasında ile postpartum adrenomedullin düzeyleri karşılaştırıldı eylem sırasında adrenomedullin düzeyi $24,92\pm 52,32$ ng/L ve postpartum adrenomedullin düzeyi ise $57,95\pm 158,08$ ng/L idi. C/S grubunun eylem sırasında ve postpartum adrenomedullin düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Paired Sample T Test $p=0,286$). Çalışmaya alınan gebelerden ind+C/S grubunun eylem sırasında ile postpartum adrenomedullin düzeyleri karşılaştırıldı. Eylem sırasında adrenomedullin düzeyi $20,51\pm 21,55$ ng/L ve postpartum

adrenomedullin düzeyi ise $31,40 \pm 49,64$ ng/L idi. İnd+C/S grubunun eylem sırasında ve postpartum adrenomedullin düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Paired Sample T Test $p=0,103$). Grupların eylem sırasında ve postpartum adrenomedullin düzeylerinin karşılaştırılması şekil 24de gösterilmiştir.

Şekil 24: Grupların eylem sırasında ve postpartum adrenomedullin düzeylerinin karşılaştırılması



5. TARTIŞMA

Çeşitli çalışmalar doğum eyleminin, hem anne hem de yenidoğan için ciddi oksidatif stresle ilişkili olduğunu göstermektedir (168-169). Artmış serbest radikaller, yenidoğan ve annenin kendi antioksidan sistemleri tarafından kontrol edilmelidir. Bu kontrolün sağlanmadığı durumlarda bunun organizmaya yansımaları çeşitli fonksiyonel değişiklikler şeklinde olacak ve özellikle prematür yenidoğanlar gibi hassas bireylerde ciddi sonuçlara yol açabilecektir(168-169).

Travayın indüklediği ciddi oksidatif stresin çeşitli sebepleri vardır. Oksijen tüketimi gebelik ve travay sırasında artmaktadır. Bunun bedeli olarak mitokondrial solunumda artma ve elektron transport zincirinde elektron kayıpları yaşanacaktır. Böylece ROM üretimi artacaktır(170-171). Buna ek olarak travay esnasındaki myometriyumun güçlü kontraksiyonları ve intrauterin basınç artışı uteroplental kan akımı baskılar. Bu baskılama iskemi ve reperfüzyon siklusları meydana getirir (172). Rölatif olarak hipoksik olan intrauterin ortamdan, alveolar oksijen basıncının neredeyse 5 kez fazla olduğu ekstrauterin ortama geçiş ve gebeliğin sonlanmasına dahil olan çeşitli fizyolojik süreçler ve mekanizmalar da bu oksidatif stresin oluşmasında rol alır (168-169).

Literatürde, travay sürecinde oluşan hipoksi ve oksidatif stresi tespit etmek üzere yapılmış çeşitli çalışmalar mevcuttur. Kord kanında tespit edilen kan ghrelin seviyeleri ile maternal oksidatif stresle negatif korelasyonu vardır. Maternal oksidatif stres seviyeleri yükseldikçe kord kanında tespit edilen kan ghrelin seviyeleri azalmaktadır (173). Malonaldehid (MDA) organizmada oksidatif stresin bir göstergesi olarak kabul edilen lipit peroksidasyon ürünü bir maddedir. Doğum şeklinin malonaldehid seviyeleri üzerine etkisi üzerine yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bir çalışmada elektif sezaryenle doğan bebeklerin kan MDA düzeyleri normal vajinal yolla doğanlardan düşük bulunmuştur (174). Bir başka çalışmada ise sezaryenle doğan bebeklerde MDA düzeyleri normal doğumla dünyaya gelen bebeklerden daha yüksek bulunmuştur (175). Doğum şekline bağlı oluşan oksidatif stresin HIF1 Alfa ve adrenomedullin düzeylerine etkisi üzerine literatürde yaptığımız araştırmada, bu konuda çalışma bulunmadığını tespit ettik. Bu bakımdan çalışmamız bir ilk olma özelliği taşımaktadır.

Adrenomedullin ve HIF-1 α , hipoksiye karşı cevapta salgılanan maddelerdir (11,14). Çalışmamızda elektif C/S, NVD ve acil şartlarda C/S uygulanmış anne ve

yenidoğanlarda kan adrenomedullin ve HIF-1 α düzeyleri karşılaştırılmıştır. Bu şekilde travayın indüklediği oksidatif stresin doğum şekliyle olan ilişkisi araştırılmıştır.

HIF-1 α , sellüler oksijen değişikliklerine cevabı düzenleyen bir grup transkripsiyon faktörü olan HIF ailesinin bir üyesi olan HIF-1 'in aktif molekülüdür. HIF-1 α akut ve şiddetli hipoksi durumlarında yükselir ve hipoksinin süresi uzadıkça miktarı azalmaktadır (147). Oksijenizasyonu iyi olan hücrelerde HIF-1 α 'nın yarı ömrü 5 dakikadan daha kısadır (143). Doğum eyleminin ve sezaryen doğumun maternal ve fetal oksidatif stresi arttırdığını gösteren literatürde yayınlanmış çalışmalar mevcuttur. Bir çalışma da normal vajinal doğumun endoplazmik retikulumda oksidatif stresi arttırdığı vurgulanmıştır (177). Bir diğer çalışma da ise sezaryen doğumun hem maternal hem de fetal oksidatif stresi arttırdığı belirtilmiştir (178). HIF-1 α oksidatif stresin bir göstergesi olmakla birlikte doğum eyleminin HIF-1 α üzerine olan etkileri yeterince araştırılmamıştır. Bizim çalışmamızda, değerlendirmeye dahil gebelerin doğum öncesi alınan kan örneklerinde HIF-1 α seviyelerindeki fark anlamlı değildi. Eylem esnasında alınan kan örneklerinde de gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmadı. Ancak SVD grubundaki gebelerde travay öncesi ve travay esnasında alınan kan örneklerinde HIF-1 α seviyeleri arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ve bir düşüş mevcuttur. Bu durum aktif uterin kontraksiyonların yarattığı oksidatif stresin gebelerin antioksidan sistemleri tarafından nötralize edilme kapasitesinin altında kalması sebebiyle oluştuğunu düşünüyoruz. Elektif C/S grubunda travay esnasında alınan kan örneklerinde HIF-1 α seviyesinde düşme mevcuttu. Bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi. Spontan vajinal doğum için takip edilen ancak sonradan acil şartlarda C/S' ye alınmış gebe grubunda ise HIF-1 α seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bir artış söz konusuydu. Travayın oluşturduğu oksidatif stres bu hastalarda anti oksidan kapasitenin üzerinde olduğundan bu artış meydana gelmiş olabilir. Bu gebelere sonradan acil şartlarda C/S' uygulanması HIF-1 α 'nın ve/veya diğer oksidatif stres göstergesi olan moleküllerin gelecekte sezaryen kararı verilmesinde kullanışlı birer bio-marker olabilme potansiyelini göstermektedir.. Bu konuda yapılacak randomize kontrollü daha geniş örneklem büyüklüğüne sahip araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamıza postpartum alınan kan örneklerindeki HIF-1 α seviyeleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. SVD grubunda postpartum alınan kan örneklerindeki HIF-1 α seviyeleri ise eylem esnasında alınan kan örneklerine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti. Bu durum artan uterin kontraksiyonlar ve

ilerleyen doğum eyleminin yarattığı oksidatif stresin vücudun anti oksidan kapasitesini aşacak kadar fazla olmasından kaynaklanıyor olabilir. Aynı şekilde elektif C/S ve acil C/S grubunda da postpartum kan HIF-1 α seviyelerinde ikinci alınan kan örneklerine kıyasla bir artış söz konusudur. Ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Yine de doğumun sezaryenle gerçekleşmesi dahi maternal oksidatif stresle ilişkili gibi gözükmektedir.

Doğum eylemi annede olduğu kadar yenidoğanda da oksidatif strese sebep olmaktadır. Normal doğumun mu yoksa sezaryen doğumun mu fetal oksidatif stres açısından daha riskli olduğu konusunda literatürde çelişkili sonuçlar yayınlanmıştır. Bir çalışmada, gebeliğin haftasından bağımsız olarak normal vajinal doğum eyleminin sezaryene oranla fetüste oksidatif stresi daha fazla arttırdığı gösterilmiştir (178). Bir diğer çalışmada ise sezaryen doğumun fetal ve maternal oksidatif stresi arttırdığı iddia edilmiştir (179). Bir diğer çalışma ise SVD ve elektif C/S arasında fetal oksidatif stres açısından fark olmadığını göstermektedir(176). Bizim çalışmamızda her üç gruptaki bebeklerin birinci ve beşinci dakika APGAR skorlarında bir fark yoktu. Bebeklerin kanlarında bakılan HIF-1 α seviyelerinde de istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. SVD ile C/S arasında fetal oksidatif stres açısından fark yok gibi görünmektedir. Ancak elektif C/S grubunda HIF-1 α seviyesi en yüksekken SVD grubunda HIF-1 α seviyesi en düşüktür. Bu bulgu vajinal normal doğumun fetusu oksidatif stres etkilerinden koruduğunu gösteriyor olabilir. Aynı zamanda acil C/S grubunda da yükselme eğiliminde olan HIF-1 α seviyeleri travay takibi sırasında doğru zamanda sezaryen kararı almanın gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Adrenomedullin, anjiyojenik, vazodilatatör ve antiinflamatuvar bir proteindir (129-131). Gebelerde hipoksi durumlarında HIF-1 α yoluyla, plasental sitotrofoblastlar dahil pek çok dokuda adrenomedullin ekspresyonu artar (137). Gebelik komplikasyonlarıyla da ilişkilidir. Gebelerde ciddi preeklampsisi olan hastalarda adrenomedullin seviyesinin azaldığı bilinmektedir (179). Literatürde SVD ile C/S doğumu karşılaştıran bir çalışmada normal doğum yapan gebelerde ve fetüslerde adrenomedullin seviyesinin C/S doğuma oranla daha yüksek olduğu gösterilmiştir (180). Bizim çalışmamızda gebelerin eylem öncesi alınan kan örneklerinde adrenomedullin seviyelerine bakıldığında elektif C/S grubunun kan seviyesi yüksek bulunmuştur. Eylem esnasında alınan kan örneklerinde de adrenomedullin seviyesi C/S grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti. Bu yüksekliğin eylem öncesi farktan kaynaklandığını düşünüyoruz.

Çünkü grupların kendi içlerinde yapılan analizinde eylem öncesi kan örneklerindeki adrenomedullin seviyesi ile eylem esnasında alınan kan örneklerindeki adrenomedullin seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Tüm gruplarda adrenomedullin seviyelerinde hafif bir düşüş izlendi. Bu durum aktive olan antioksidan sistemlerin aktivitesine bağlı olabilir. Grupların eylem sırasında alınan kan örnekleriyle postpartum kan örnekleri karşılaştırıldığında ise yine elektif C/S grubunun adrenomedullin seviyesi yüksekti. Ancak bu durumun eylem öncesi bu gebelerin kan adrenomedullin seviyelerindeki yüksekliğe bağlı olduğunu düşünüyoruz. Çünkü her üç grubun eylem sırasında alınan kan örnekleriyle postpartum kan örneklerindeki adrenomedullin seviyeleri kendi aralarında karşılaştırıldığında aradaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ancak yine de tüm gruplarda adrenomedullin seviyelerinde yükselme söz konusudur. Bu durum travayın ilerlemesiyle antioksidan sistemin artık yetersiz kalmasına bağlı bir adrenomedullin yükselmesini ifade ediyor olabilir. Çalışma grubumuza dahil ettiğimiz C/S grubundaki gebelerimizin yaş ortalamalarının diğer gruplardan yüksek olması da adrenomedullin seviyelerindeki bu yüksekliğin sebebi olabilir.

Literatürde normal doğumla dünyaya gelmiş fetüslerin adrenomedullin seviyelerinin C/S ile doğanlara kıyasla daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (180). Bizim çalışmamızda acil C/S ile yenidoğanların kan adrenomedullin seviyeleri diğer iki gruptan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Bu durum, oksidatif stresin normal doğumun herhangi bir evrede duraklaması durumunda fetusu giderek daha fazla oranda etkilediğini göstermesi açısından önemli bir bulgudur. Yenidoğanı oksidatif stresin zararlı etkilerinden koruyabilmek için travay takibi esnasında doğumun durakladığını veya fetal distresin varlığının tespit edilmesi durumunda derhal müdahale edilmelidir.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Bunların en önemlisi çalışmaya alınan hasta sayısının azlığıdır. Bu sebeple, çalışma sonucunda elde ettiğimiz verilerin istatistiksel analizinin daha büyük gruplar içinde doğru olacağını iddia etmeden önce, bu çalışmada elde edilen verilerin daha büyük hasta sayısı içeren prospektif çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular, hem normal doğumun hem de C/S ile doğumun maternal ve fetal oksidatif stresle ilişkili olduğunu göstermektedir. Spontan vajinal doğum eylemi için takibe alınan ancak daha sonra acil C/S uygulanan hasta grubunda travay esnasında alınan kan örneklerinde HIF1- α yüksek bulunmuştur. Bu bulgu belki de gelecekte HIF1- α 'nın doğumun normal ilerlemeyeceğini gösteren bir molekül olarak kullanılması anlamına gelebilir. Bu konuda çalışmalara ihtiyaç vardır. Doğumun ilerleyen safhalarında ise HIF1- α daha çok salgılanmakta ve SVD grubunda postpartum seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükselmektedir. Bu durum HIF1- α 'nın travay sürecinde aktif olarak eksprese edildiğini göstermektedir. Adrenomedullin, travayın başlarında hafif bir düşüş ve doğumdan sonra da hafif bir yükseliş göstermektedir. Bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Travay esnasında adrenomedullin'in değişim paterni HIF1- α 'nın değişim paterninden farklıdır. O halde HIF1- α 'nın ve Adrenomedullin'in farklı yollar üzerinden travaydan etkilendiği düşünülebilir. Yenidoğanda ise doğumu sektesi uğraması sebebiyle C/S ile doğan bebekler de adrenomedullin seviyesi yüksek bulunmuştur. O halde travayın kesintiye uğraması veya fetüste distres gelişmesi yenidoğandaki oksidatif stresi arttırmaktadır. Bu durumda eklemeyen acil C/S kararı verilmesi yenidoğanı oksidatif strese bağlı mortalite ve morbiditeden koruyabilir.

Çalışmamıza dahil edilen gebeler normal sağlıklı term gebelerdir. Bu annelerde ve bebeklerinde oksidatif strese bağlı herhangi bir komplikasyonla karşılaşmamıştır. Ancak oksidatif stresin varlığı tespit edilmiştir. IUGR, preeklampsi, SGA, erken membran rüptürü gibi komplikasyonlarla etkilenmiş anne ve fetus de ise oksidatif stresin zararlı etkilerinden korunmanın sağlanması için bu konuda yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Aksoy H, Aksoy AN, Ozkan A, Polat H: Serum lipid profile, oxidative status, and paraoxonase 1 activity in hyperemesis gravidarum. *J Clin Lab Anal* 2009;23:105–109.
2. Saker M, Mokhtari NS, Merzouk SA, Merzouk H, Belarbi B, Narce M: Oxidant and antioxidant status in mothers and their newborns according to birthweight. *Eur J Obst Gynecol Reprod Biol* 2008;141:95–99.
3. Saugstad O. D. Oxygen toxicity in the neonatal period. *Act Paediat Scand* 1990;79(10):881–892.
4. Metsvaht T, Ilves P, Talvik T, Zilmer K, Zilmer M, Talvik R. Possible oxidative stress in healthy term newborns. *Act Paediat* 1999;88(11):1299–1300.
5. Stipek S, Mechurova A., Crkovska J., Zima T., Platenik J. Lipid peroxidation and superoxide dismutase activity in umbilical and maternal blood. *IJBMB* 1995;35(4):705–711.
6. Tomlinson M, Caruthers TJ, Whitty JE, Gonik B. Does delivery improve maternal condition in the respiratory-compromised gravida? *Obstet Gynecol.* 1998;91(1):108–111.
7. Brar H. S, Platt L. D, DeVore G. R, Horenstein J, Medearis A. L. Qualitative assessment of maternal uterine and fetal umbilical artery blood flow and resistance in laboring patients by Doppler velocimetry. *AJOG* 1988;158(4):952–956.
8. Li C, Jackson R. M. Reactive species mechanisms of cellular hypoxia-reoxygenation injury. *APJ-Cell* 2002;282(2):C227–C241.
9. Kelly R. W. Inflammatory mediators and parturition. *Rev Reprod* 1996;1(2):89–96.
10. Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Ichiki Y, Nakamura S, Matsuo H & Eto T. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *BBRC* 1993;192:553–560.
11. Di Iorio R, Marinoni E, Scavo D, Letizia C & Cosmi EV. Adrenomedullin in pregnancy. *Lancet* 1997; 349–328.
12. Montuenga LM, Martinez A, Miller MJ, Unsworth EJ & Cuttitta F. Expression of adrenomedullin and its receptor during embryogenesis suggests autocrine or paracrine models of action. *Endocrinology* 1997;138: 440–451.
13. Macri CJ, Martinez A, Moody TW, Gray KD, Miller MJ, Gallagher M & Cuttitta F. Detection of adrenomedullin, a hypotensive peptide in amniotic fluid and fetal membranes. *AJOG* 1996;175:906–911.

14. Shay JE, Celeste Simon M. Hypoxia-inducible factors: crosstalk between inflammation and metabolism. *Semin Cell Dev Biol.* 2012;23:389–394.
15. Patel J, Landers K, Mortimer RH, Richard K. Regulation of hypoxia inducible factors (HIF) in hypoxia and normoxia during placental development. *Placenta.* 2010;31:951–957.
16. Paravicini TM, Touyz RM. (2006). Redox signaling in hypertension. *Cardiovasc Res* 2006;71:247–258.
17. Mistry HD, Williams PJ. The importance of antioxidant micronutrients in pregnancy. *Oxid Med Cell Longev* 2011;21:749–841.
18. Burton GJ, Jauniaux E. Oxidative stress. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; 25: 287–299.
19. Rodesch F, Simon P, Donner C, Jauniaux E. Oxygen measurements in endometrial and trophoblastic tissues during early pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 1992;80: 283–285.
20. Larsen WJ, editor. *Human embryology.* New York: Churchill Living-stone;1997.
21. Pijnenborg R, Vercruyse L, Hanssens M. The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies. *Placenta* 2006;27:939–958.
22. Jauniaux E, Watson AL, Hempstock J, Bao YP, Skepper JN, Burton GJ. Onset of maternal arterial blood flow and placental oxidative stress. A possible factor in human early pregnancy failure. *Am. J. Pathol.* 2000;157:2111–2122.
23. Hung TH, Burton GJ. Hypoxia and reoxygenation: a possible mechanism for placental oxidative stress in preeclampsia. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* 2006;45:189–200.
24. Webster RP, Roberts VH, Myatt L. Protein nitration in placenta - functional significance. *Placenta.* 2008;29:985–994.
25. Fujii J, Iuchi Y, Okada F. Fundamental roles of reactive oxygen species and protective mechanisms in the female reproductive system. *Reprod Biol Endocrinol.* 2005;3:43.
26. Kehrer JP. The Haber-Weiss reaction and mechanisms of toxicity. *Toxicology.* 2000;149:43–50.
27. Liochev SI. The mechanism of "Fenton-like" reactions and their importance for biological systems. A biologist's view. *Met Ions Biol Syst.* 1999;36:1–39.
28. Halliwell B, Gutteridge JM. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. *Methods Enzymol.* 1990;186:1–85.

29. Chandra A, Surti N, Kesavan S, Agarwal A. Significance of oxidative stress in human reproduction. *Arch Med.* 2009;5:528–542.
30. Liu L, Keefe DL. Cytoplasm mediates both development and oxidation-induced apoptotic cell death in mouse zygotes. *Biol Reprod.* 2000;62:1828–1834.
31. Liu L, Trimarchi JR, Keefe DL. Involvement of mitochondria in oxidative stress-induced cell death in mouse zygotes. *Biol Reprod.* 2000;62:1745–1753.
32. Agarwal A. Oxidants and antioxidants in human fertility. *Middle East Soc Fertil J.* 2004;9:187–197.
33. Agarwal A, Gupta S, Sekhon L, Shah R. Redox considerations in female reproductive function and assisted reproduction: from molecular mechanisms to health implications. *Antioxid Redox Signal.* 2008;10:1375–1403.
34. Rosselli M, Keller PJ, Dubey RK. Role of nitric oxide in the biology, physiology and pathophysiology of reproduction. *Hum Reprod Update.* 1998;4:3–24.
35. Visioli F, Hagen TM. Antioxidants to enhance fertility: role of eNOS and potential benefits. *Pharmacol Res.* 2011;64:431–437.
36. Gupta S, Agarwal A, Krajcir N, Alvarez JG. Role of oxidative stress in endometriosis. *RBMO.* 2006;13:126–134.
37. Agarwal A, Gupta S, Sharma RK. Role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol.* 2005;3:28.
38. Hanafy KA, Krumenacker JS, Murad F. NO, nitrotyrosine, and cyclic GMP in signal transduction. *Med Sci Monit.* 2001;7:801–819.
39. Ignarro LJ. Nitric oxide as a unique signaling molecule in the vascular system: a historical overview. *J Physiol Pharmacol.* 2002;53:503–514.
40. Goetz RM, Thatte HS, Prabhakar P, Cho MR, Michel T, Golan DE. Estradiol induces the calcium-dependent translocation of endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96:2788–2793.
41. Papapetropoulos A, Garcia-Cardena G, Madri JA, Sessa WC. Nitric oxide production contributes to the angiogenic properties of vascular endothelial growth factor in human endothelial cells. *J Clin Invest.* 1997;100:3131–3139.
42. Lin S, Fagan KA, Li KX, Shaul PW, Cooper DM, Rodman DM. Sustained endothelial nitric-oxide synthase activation requires capacitative Ca²⁺ entry. *J Biol Chem.* 2000;275:17979–17985.

- 43.** Bird IM, Zhang L, Magness RR. Possible mechanisms underlying pregnancy-induced changes in uterine artery endothelial function. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2003;284:245–258.
- 44.** Boeldt DS, Yi FX, Bird IM. eNOS activation and NO function: pregnancy adaptive programming of capacitative entry responses alters nitric oxide (NO) output in vascular endothelium—new insights into eNOS regulation through adaptive cell signaling. *J Endocrinol.* 2011;210:243–258.
- 45.** Yi FX, Magness RR, Bird IM. Simultaneous imaging of $[Ca^{2+}]_i$ and intracellular NO production in freshly isolated uterine artery endothelial cells: effects of ovarian cycle and pregnancy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005;288:140–148.
- 46.** Xiao D, Bird IM, Magness RR, Longo LD, Zhang L. Upregulation of eNOS in pregnant ovine uterine arteries by chronic hypoxia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001;280:812–820.
- 47.** Versari D, Daghini E, Viridis A, Ghiadoni L, Taddei S. Endothelium-dependent contractions and endothelial dysfunction in human hypertension. *Br J Pharmacol.* 2009;157:527–536.
- 48.** Boeldt DS, Yi FX, Bird IM. eNOS activation and NO function: pregnancy adaptive programming of capacitative entry responses alters nitric oxide (NO) output in vascular endothelium—new insights into eNOS regulation through adaptive cell signaling. *J Endocrinol.* 2011;210:243–258.
- 49.** Perkins AV. Endogenous anti-oxidants in pregnancy and preeclampsia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2006;46:77–83.
- 50.** Maiorino M, Bosello V, Ursini F, Foresta C, Garolla A, Scapin M, Sztajer H, Flohe L. Genetic variations of gpx-4 and male infertility in humans. *Biol Reprod.* 2003;68:1134–1141.
- 51.** Sharma RK, Agarwal A. Role of reactive oxygen species in gynecologic diseases. Review article. *Reprod Med Biol.* 2004;3:177–199.
- 52.** Orsi NM, Gopichandran N, Leese HJ, Picton HM, Harris SE. Fluctuations in bovine ovarian follicular fluid composition throughout the oestrous cycle. *Reproduction.* 2005;129:219–228.
- 53.** Borchert A, Savaskan NE, Kuhn H. Regulation of expression of the phospholipid hydroperoxide/sperm nucleus glutathione peroxidase gene. Tissue-specific expression

pattern and identification of functional cis- and trans-regulatory elements. *J Biol Chem.* 2003;278:2571–2580.

54. Behrman HR, Kodaman PH, Preston SL, Gao S. Oxidative stress and the ovary. *J Soc Gynecol Investig.* 2001;8:40–42.

55. Shkolnik K, Tadmor A, Ben-Dor S, Nevo N, Galiani D, Dekel N. Reactive oxygen species are indispensable in ovulation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108:1462–1467.

56. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev.* 2002;82:47–95.

57. Irani K. Oxidant signaling in vascular cell growth, death, and survival: a review of the roles of reactive oxygen species in smooth muscle and endothelial cell mitogenic and apoptotic signaling. *Circ Res.* 2000;87:179–183.

58. Cindrova-Davies T, Yung HW, Johns J, Spasic-Boskovic O, Korolchuk S, Jauniaux E, Burton GJ, Charnock-Jones DS. Oxidative stress, gene expression, and protein changes induced in the human placenta during labor. *Am J Pathol.* 2007;171:1168–1179.

59. Jauniaux E, Watson A, Burton G. Evaluation of respiratory gases and acid-base gradients in human fetal fluids and uteroplacental tissue between 7 and 16 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184:998–1003.

60. Watson AL, Skepper JN, Jauniaux E, Burton GJ. Susceptibility of human placental syncytiotrophoblastic mitochondria to oxygen-mediated damage in relation to gestational age. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:1697–1705.

61. Watson AL, Skepper JN, Jauniaux E, Burton GJ. Changes in concentration, localization and activity of catalase within the human placenta during early gestation. *Placenta.* 1998;19:27–34.

62. Jauniaux E, Watson AL, Hempstock J, Bao YP, Skepper JN, Burton GJ. Onset of maternal arterial blood flow and placental oxidative stress. A possible factor in human early pregnancy failure. *Am J Pathol.* 2000;157:2111–2122.

63. Lunghi L, Ferretti ME, Medici S, Biondi C, Vesce F. Control of human trophoblast function. *Reprod Biol Endocrinol.* 2007;5:6.

64. Nakamura M, Sekizawa A, Purwosunu Y, Okazaki S, Farina A, Wibowo N, Shimizu H, Okai T. Cellular mRNA expressions of anti-oxidant factors in the blood of preeclamptic women. *Prenat Diagn.* 2009;29:691–696.

65. Gupta S, Agarwal A, Banerjee J, Alvarez JG. The role of oxidative stress in spontaneous abortion and recurrent pregnancy loss: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv.* 2007;62:335–347.
66. Hempstock J, Jauniaux E, Greenwold N, Burton GJ. The contribution of placental oxidative stress to early pregnancy failure. *Hum Pathol.* 2003;34:1265–1275.
67. Jauniaux E, Gulbis B, Burton GJ. Physiological implications of the materno-fetal oxygen gradient in human early pregnancy. *Reprod Biomed Online.* 2003;7:250–253.
68. Toy H, Camuzcuoglu H, Camuzcuoglu A, Celik H, Aksoy N. Decreased serum prolidase activity and increased oxidative stress in early pregnancy loss. *Gynecol Obstet Invest.* 2010;69:122–127.
69. Toy H, Camuzcuoglu H, Celik H, Erel O, Aksoy N. Assessment of serum paraoxonase and arylesterase activities in early pregnancy failure. *Swiss Med Wkly.* 2009;139:76–81.
70. Liu AX, He WH, Yin LJ, Lv PP, Zhang Y, Sheng JZ, Leung PC, Huang HF. Sustained endoplasmic reticulum stress as a cofactor of oxidative stress in decidual cells from patients with early pregnancy loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:493–497.
71. Quenby SM, Farquharson RG. Predicting recurring miscarriage: what is important? *Obstet Gynecol.* 1993;82:132–138.
72. Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *Lancet.* 2006;368:601–611.
73. Poston L, Raijmakers MT. Trophoblast oxidative stress, antioxidants and pregnancy outcome--a review. *Placenta.* 2004;2:72–78.
74. Lash GE, Schiessl B, Kirkley M, Innes BA, Cooper A, Searle RF, Robson SC, Bulmer JN. Expression of angiogenic growth factors by uterine natural killer cells during early pregnancy. *J Leukoc Biol.* 2006;80:572–580.
75. Hanna J, Goldman-Wohl D, Hamani Y, Avraham I, Greenfield C, Natanson-Yaron S, Prus D, Cohen-Daniel L, Arnon TI, Manaster I. et al. Decidual NK cells regulate key developmental processes at the human fetal-maternal interface. *Nat Med.* 2006;12:1065–1074.
76. Burton GJ, Hempstock J, Jauniaux E. Oxygen, early embryonic metabolism and free radical-mediated embryopathies. *Reprod Biomed Online.* 2003;6:84–96.
77. Simsek M, Naziroglu M, Simsek H, Cay M, Aksakal M, Kumru S. Blood plasma levels of lipoperoxides, glutathione peroxidase, beta carotene, vitamin A and E in women with habitual abortion. *Cell Biochem Funct.* 1998;16:227–231.

- 78.** Miller H, Wilson R, Jenkins C, MacLean MA, Roberts J, Walker JJ. Glutathione levels and miscarriage. *Fertil Steril*. 2000;74:1257–1258.
- 79.** Tempfer C, Unfried G, Zeillinger R, Hefler L, Nagele F, Huber JC. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism in women with idiopathic recurrent miscarriage. *Hum Reprod*. 2001;16:1644–1647.
- 80.** Sata F, Yamada H, Kondo T, Gong Y, Tozaki S, Kobashi G, Kato EH, Fujimoto S, Kishi R. Glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms and the risk of recurrent pregnancy loss. *Mol Hum Reprod*. 2003;9:165–169.
- 81.** Gupta S, Aziz N, Sekhon L, Agarwal R, Mansour G, Li J, Agarwal A. Lipid peroxidation and antioxidant status in preeclampsia: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv*. 2009;64:750–759.
- 82.** Reslan OM, Khalil RA. Molecular and vascular targets in the pathogenesis and management of the hypertension associated with preeclampsia. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2010;8:204–226.
- 83.** Roberts JM, Pearson GD, Cutler JA, Lindheimer MD. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. *Hypertens Pregnancy*. 2003;22:109–127.
- 84.** National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183:1–22.
- 85.** Redman CW, Sargent IL. Placental stress and pre-eclampsia: a revised view. *Placenta*. 2009;30:38–42.
- 86.** Burton GJ, Yung HW, Cindrova-Davies T, Charnock-Jones DS. Placental endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in the pathophysiology of unexplained intrauterine growth restriction and early onset preeclampsia. *Placenta*. 2009;30:43–48.
- 87.** Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet*. 2001;357:53–56.
- 88.** Granger JP, Alexander BT, Llinas MT, Bennett WA, Khalil RA. Pathophysiology of preeclampsia: linking placental ischemia/hypoxia with microvascular dysfunction. *Microcirculation*. 2002;9:147–160.
- 89.** Burton GJ, Yung HW. Endoplasmic reticulum stress in the pathogenesis of early-onset pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2011;1:72–78.

- 90.** Sharp AN, Heazell AE, Crocker IP, Mor G. Placental apoptosis in health and disease. *Am J Reprod Immunol.* 2010;64:159–169.
- 91.** Aris A, Benali S, Ouellet A, Moutquin JM, Leblanc S. Potential biomarkers of preeclampsia: inverse correlation between hydrogen peroxide and nitric oxide early in maternal circulation and at term in placenta of women with preeclampsia. *Placenta.* 2009;30:342–347.
- 92.** Tsukimori K, Fukushima K, Tsushima A, Nakano H. Generation of reactive oxygen species by neutrophils and endothelial cell injury in normal and preeclamptic pregnancies. *Hypertension.* 2005;46:696–700.
- 93.** Cindrova-Davies T. Gabor Than Award Lecture 2008: pre-eclampsia - from placental oxidative stress to maternal endothelial dysfunction. *Placenta.* 2009;30:55–65.
- 94.** Ahmed A, Rahman M, Zhang X, Acevedo CH, Nijjar S, Rushton I, Bussolati B, St John J. Induction of placental heme oxygenase-1 is protective against TNF α -induced cytotoxicity and promotes vessel relaxation. *Mol Med.* 2000;6:391–409.
- 95.** De Marco CS, Caniggia I. Mechanisms of oxygen sensing in human trophoblast cells. *Placenta.* 2002;23:58–68.
- 96.** Griendling KK, Sorescu D, Ushio-Fukai M. NAD(P)H oxidase: role in cardiovascular biology and disease. *Circ Res.* 2000;86:494–501.
- 97.** Wallekut G, Homuth V, Fischer T, Linschau C, Horstkamp B, Jüpner A, VBaur E, Nissen E, Vetter K, Neichel D. et al. Patients with preeclampsia develop agonistic autoantibodies against the angiotensin AT1 receptor. *J Clin Invest.* 1999;103:945–952.
- 98.** Dechend R, Viedt C, Muller DN, Ugele B, Brandes RP, Wallukat G, Park JK, Janke J, Barta P, Theuer J. et al. AT1 receptor agonistic antibodies from preeclamptic patients stimulate NADPH oxidase. *Circulation.* 2003;107:1632–1639.
- 99.** Rajmakers MT, Peters WH, Steegers EA, Poston L. NAD(P)H oxidase associated superoxide production in human placenta from normotensive and pre-eclamptic women. *Placenta.* 2004;25:85–89.
- 100.** Griendling KK, Sorescu D, Lassegue B, Ushio-Fukai M. Modulation of protein kinase activity and gene expression by reactive oxygen species and their role in vascular physiology and pathophysiology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:2175–2183.
- 101.** Costa LG, Vitalone A, Cole TB, Furlong CE. Modulation of paraoxonase (PON1) activity. *Biochem Pharmacol.* 2005;69:541–550.

- 102.** Baker AM, Klein RL, Haeri S, Moss KL, Boggess KA. Association of Midgestational Paraoxonase 1 activity with pregnancies complicated by preeclampsia. *Am J Perinatol.* 2010;27:205–210.
- 103.** Walsh SW. Eicosanoids in preeclampsia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2004;70:223–232.
- 104.** Klemmensen A, Tabor A, Osterdal ML, Knudsen VK, Halldorsson TI, Mikkelsen TB, Olsen SF. Intake of vitamin C and E in pregnancy and risk of pre-eclampsia: prospective study among 57 346 women. *BJOG.* 2009;116:964–974.
- 105.** Bodnar LM, Tang G, Ness RB, Harger G, Roberts JM. Periconceptional multivitamin use reduces the risk of preeclampsia. *Am J Epidemiol.* 2006;164:470–477.
- 106.** American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 12: Intrauterine Growth Restriction. *Obstet Gynecol.* 2000;95:1–3.
- 107.** Scifres CM, Nelson DM. Intrauterine growth restriction, human placental development and trophoblast cell death. *J Physiol.* 2009;587:3453–3458.
- 108.** Biri A, Bozkurt N, Turp A, Kavutcu M, Himmetoglu O, Durak I. Role of oxidative stress in intrauterine growth restriction. *Gynecol Obstet Invest.* 2007;64:187–192.
- 109.** Karowicz-Bilinska A. Lipid peroxides concentration in women with intrauterine growth restriction. *Ginekol Pol.* 2004;75:6–9.
- 110.** Heazell AE, Lacey HA, Jones CJ, Huppertz B, Baker PN, Crocker IP. Effects of oxygen on cell turnover and expression of regulators of apoptosis in human placental trophoblast. *Placenta.* 2008;29:175–186.
- 111.** Yung HW, Calabrese S, Hynx D, Hemmings BA, Cetin I, Charnock-Jones DS, Burton GJ. Evidence of placental translation inhibition and endoplasmic reticulum stress in the etiology of human intrauterine growth restriction. *Am J Pathol.* 2008;173:451–462.
- 112.** Hafner E, Metzenbauer M, Hofinger D, Munkel M, Gassner R, Schuchter K, Dillinger-Paller B, Philipp K. Placental growth from the first to the second trimester of pregnancy in SGA-foetuses and pre-eclamptic pregnancies compared to normal foetuses. *Placenta.* 2003;24:336–342.
- 113.** Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, Gotsch F, Hassan S, Erez O, Chaiworapongsa T, Mazor M. The preterm parturition syndrome. *BJOG.* 2006;113:17–42.

- 114.** Romero R, Gomez R, Mazor M, Ghezzi F, Yoon BH. In: Preterm Labor. Elder MG, Romero R, Lamont RF, editor. New York: Churchill Livingstone; 1997. The preterm labor syndrome; pp. 29–49.
- 115.** Behrman RE, Bulter AS, editor. Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention. Washington DC: National Academies Press (US); 2007.
- 116.** Norman JE, Bollapragada S, Yuan M, Nelson SM. Inflammatory pathways in the mechanism of parturition. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2007;7:7.
- 117.** Haddad R, Tromp G, Kuivaniemi H, Chaiworapongsa T, Kim YM, Mazor M, Romero R. Human spontaneous labor without histologic chorioamnionitis is characterized by an acute inflammation gene expression signature. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195(394):391–324.
- 118.** Khan RN, Matharoo-Ball B, Shaw RW. Antioxidant enzyme expression, lipid peroxidation, and protein oxidation in human myometrium with parturition. *Reprod Sci*. 2010;17:78–84.
- 119.** Mustafa MD, Pathak R, Ahmed T, Ahmed RS, Tripathi AK, Guleria K, Banerjee BD. Association of glutathione S-transferase M1 and T1 gene polymorphisms and oxidative stress markers in preterm labor. *Clin Biochem*. 2010;43:1124–1128.
- 120.** Chadha S, Jain V, Gupta I, Khullar M. Nitric oxide metabolite levels in preterm labor. *J Obstet Gynaecol Res*. 2007;33:710–717.
- 121.** Oberley LW. Mechanism of the tumor suppressive effect of MnSOD overexpression. *Biomed Pharmacother*. 2005;59:143–148.
- 122.** Than NG, Romero R, Tarca AL, Draghici S, Erez O, Chaiworapongsa T, Kim YM, Kim SK, Vaisbuch E, Tromp G. Mitochondrial manganese superoxide dismutase mRNA expression in human chorioamniotic membranes and its association with labor, inflammation, and infection. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009;22:1000–1013.
- 123.** Keelan JA, Marvin KW, Sato TA, Coleman M, McCowan LM, Mitchell MD. Cytokine abundance in placental tissues: evidence of inflammatory activation in gestational membranes with term and preterm parturition. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181:1530–1536.
- 124.** Cinkaya A, Keskin HL, Buyukkagnici U, Gungor T, Keskin EA, Avsar AF, Bilge U. Maternal plasma total antioxidant status in preterm labor. *J Obstet Gynaecol Res*. 2010;36:1185–1188.

- 125.** Baker AM, Haeri S, Klein RL, Boggess K. Association of midgestation paraoxonase 1 activity and pregnancies complicated by preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(246):241–244.
- 126.** Lee JW, Davis JM. Future applications of antioxidants in premature infants. *Curr Opin Pediatr.* 2011;23:161–166.
- 127.** Rayman MP, Wijnen H, Vader H, Kooistra L, Pop V. Maternal selenium status during early gestation and risk for preterm birth. *CMAJ.* 2011;183:549–555.
- 128.** Temma-Asano K, Tskitishvili E, Kanagawa T, Tomimatsu T, Tsutsui T, Kimura T, Chang YS, Nakamura T, Nakai Y, Shimoya K. Effects of 4-hydroxy-2-nonenal, a major lipid peroxidation-derived aldehyde, and N-acetylcysteine on the cyclooxygenase-2 expression in human uterine myometrium. *Gynecol Obstet Invest.* 2011;72:37–42.
- 129.** Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Ichiki Y, Nakamura S, Matsuo H, et al. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993;192:553–560.
- 130.** Karpinich NO, Kechele DO, Espenschied ST, Willcockson HH, Fedoriw Y, Caron KM. Adrenomedullin gene dosage correlates with tumor and lymph node lymphangiogenesis. *FASEB J.* 2013;27:590–600.
- 131.** Gibbons C, Dackor R, Dunworth W, Fritz-Six K, Caron KM. Receptor activity-modifying proteins: RAMPing up adrenomedullin signaling. *Mol Endocrinol.* 2007;21:783–796.
- 132.** Watanabe H, Takahashi E, Kobayashi M, Goto M, Krust A, Chambon P, et al. The estrogen-responsive adrenomedullin and receptor-modifying protein 3 gene identified by DNA microarray analysis are directly regulated by estrogen receptor. *J Mol Endocrinol.* 2006;36:81–89.
- 133.** Marinoni E, Pacioni K, Sambuchini A, Moscarini M, Letizia C, di Iorio R. I. Regulation by hypoxia of adrenomedullin output and expression in human trophoblast cells. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;154:146–150.
- 134.** Karpinich NO, Hoopes SL, Kechele DO, Lenhart PM, Caron KM. Adrenomedullin function in vascular endothelial cells: insights from genetic mouse models. *Curr Hypertens Rev.* 2011;7:228–239.
- 135.** Lenhart PM, Nguyen T, Wise A, Caron KM, Herring AH, Stuebe AM. Adrenomedullin signaling pathway polymorphisms and adverse pregnancy outcomes. *Am J Perinatol.* 2014;31:327–334.

- 136.** Witlin AG, Li ZY, Wimalawansa SJ, Grady JJ, Grafe MR, Yallampalli C. Placental and fetal growth and development in late rat gestation is dependent on adrenomedullin. *Biol Reprod.* 2002;67:1025–1031.
- 137.** Marinoni E, et al. Regulation by hypoxia of adrenomedullin output and expression in human trophoblast cells. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;154:146–150.
- 138.** Patel J, et al. Regulation of hypoxia inducible factors (HIF) in hypoxia and normoxia during placental development. *Placenta.* 2010;31:951–957.
- 139.** Schneider H. Oxygenation of the placental-fetal unit in humans. *Respir Physiol Neurobiol.* 2011;178:51–58.
- 140.** Minegishi T, et al. Adrenomedullin and atrial natriuretic peptide concentrations in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Mol Hum Reprod.* 1999;5:767–770.
- 141.** Wang GL, Semenza GL. Purification and characterization of hypoxia-inducible factor 1. *J Biol Chem.* 1995;270:1230–1237.
- 142.** Wenger R, Gassmann M. HIF-1 and the molecular response to hypoxia in mammals. In: Storey K, editor. *Environmental Stress and Gene Regulation.* Washington, DC: BIOS scientific publishers; 1999;25–40.
- 143.** Wang GL, Jiang B, Rue EA, Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-Helix–Loop–Helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension. *PNAS.* 1995;92:5510–5514.
- 144.** Chan DA, Sutphin PD, Yen SE, Giaccia AJ. Coordinate regulation of the oxygen-dependent degradation domains of hypoxia-inducible factor 1 alpha. *Mol Cell Biol.* 2005;25:6415–6426.
- 145.** Rajakumar A, Conrad KP. Expression, ontogeny, and regulation of hypoxia-inducible transcription factors in the human placenta. *Biol Reprod.* 2000;63:559–569.
- 146.** Holmquist-Mengelbier L, Fredlund E, Lofstedt T, Noguera R, Navarro S, Nilsson H, Pietras A, Vallon-Christersson J, Borg A, Gradin K, et al. Recruitment of HIF-1 alpha and HIF-2 alpha to common target genes is differentially regulated in neuroblastoma: HIF-2 alpha promotes an aggressive phenotype. *Cancer Cell.* 2006;10:413–423.
- 147.** Lofstedt T, Fredlund E, Holmquist-Mengelbier L, Pietras A, Ovenberger M, Poellinger L, Pahlman S. Hypoxia inducible factor-2alpha in cancer. *Cell Cycle.* 2007;6:919–926.

- 148.** Daikoku T, Matsumoto H, Gupta RA, Das SK, Gassmann M, DuBois RN, Dey SK. Expression of hypoxia-inducible factors in the peri-implantation mouse uterus is regulated in a cell-specific and ovarian steroid hormone-dependent manner. Evidence for differential function of HIFs during early pregnancy. *J Biol Chem.* 2003;278:7683–7691.
- 149.** Fukuda R, Kelly B, Semenza GL. Vascular endothelial growth factor gene expression in colon cancer cells exposed to prostaglandin E2 is mediated by hypoxia-inducible factor 1. *Cancer Res.* 2003;63:2330–2334.
- 150.** McMahon S, Charbonneau M, Grandmont S, Richard DE, Dubois CM. Transforming growth factor beta 1 induces hypoxia-inducible factor-1 stabilization through selective inhibition of PHD2 expression. *J Biol Chem.* 2006;281:24171–24181.
- 151.** Pringle KG, Kind KL, Sferruzzi-Perri AN, Thompson JG, Roberts CT. Beyond oxygen: complex regulation and activity of hypoxia inducible factors in pregnancy. *Hum Reprod Update.* 2010;16(4):415–31.
- 152.** World Health Organisation. Prevention of perinatal morbidity and mortality. Geneva: WHO;1969 Public Health Papers 4.
- 153.** Günalp GS, Tuncer ZS, Kadın Hastalıkları ve Doğum: Tanı ve Tedavi, Pelikan yayınları, Ankara 2004;149:72,273–76.
- 154.** Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Epizyotomi ve Onarım. In: Williams Doğum Bilgisi. 2005;325–329.
- 155.** Ballantyne JW: The problem of postmatür infant. *Journal of Obstetric and Gynaecology British Empire* 1902;2:521.
- 156.** De Cherney AH, Nathan L. Cesarean section In: *Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment* 2003:518–529.
- 157.** Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ: Cesarean Section and Postpartum Hysterectomy In: *Williams Obstetrics* 21st Ed. 2001;537– 565.
- 158.** Yıldırım G, Özdemir İA, Aslan H, Gülkılık A. Miadında makat doğumlarda erken neonatal sonuçlar. *Perinatoloji Dergisi* 2006;14(2): 66–72.
- 159.** Revenis ME, Johnson –Robbins LA, Multiple gestations. In: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG (eds). *Neonatology pathophysiology and management of the newborn.* Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins, 1999;473–482.
- 160.** Kerr JMM: The technic of cesarean section with special reference to the lower uterine segment incision. *AM J Obstet Gynecol* 12;729:1926.

- 161.** Bergholt T, Stenderup JK, Vedsted-Jakobsen A, Helm P, Lenstrup C. Intraoperative surgical complication during cesarean section: an observational study of the incidence and risk factors. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82(3): 251–256.
- 162.** Can G. Neonatal asfiksi. *Pediatrici I.* Neyzi O, Ertuğrul T. 2. baskı. Nobel tıp Kitapevi, İstanbul 1993;235–241.
- 163.** John Hç Menkes and Harvey B. Sanrat. Perinatal Asphyxia and Trauma. *Child Neurology* 2000:401–455.
- 164.** Nelson BK, Levintan A. How much of neonatal encephalopathy is due to birth asphyxia? *AJDC* 1991;145:1325–31.
- 165.** Yang LL. Perinatal Asphyxia. In *Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases and Drugs*. Eds: Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG. 3rd ed. Prentice-Hall International, 1994;399–408.
- 166.** Ballard RA. Resuscitation in the delivery room. In *Schaffer and Avery's Diseases of the Newborn*. Eds: Taeusch HW, Ballard RA, Avery MD. 7th ed. WB Saunders Co, Philadelphia 1998;319–333.
- 167.** Volpe JJ. *Neurology of Newborn*. 3th ed. WB Saunders Company, 1995;211-360.
- 168.** Saugstad O. D. Oxygen toxicity in the neonatal period. *Acta Paediatr* 1990;79(10):881–892.
- 169.** Metsvaht T, Ilves P, Talvik T, Zilmer K, Zilmer M, Talvik R. Possible oxidative stres in healthy term newborns. *Acta Paediatr.* 1999;88(11):1299–1300.
- 170.** Stipek S, Mechurova A, Crkovska J, Zima T, Platenik J. Lipid peroxidation and superoxide dismutase activity in umbilical and maternal blood. *Biochem Mol Biol Int.* 1995;35(4):705–711.
- 171.** Tomlinson M. W, Caruthers TJ, Whitty JE, Gonik B. Does delivery improve maternal condition in the respiratory-compromised gravida? *Obstet Gynecol* 1998;91(1):108–111.
- 172.** Li C, Jackson RM. Reactive species mechanisms of cellular hypoxia-reoxygenation injury. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002;282(2):227–241.
- 173.** Zhong CL, Jean-François B, Anne MN, William DF, Pierre J, Francois A, Lin, Carole G, Emile L. Perinatal Oxidative Stress May Affect Fetal Ghrelin Levels in Humans. *Sci Rep.* 2015;5:178–181.

- 174.** Mocatta TJ, Winterbourn CC, Inder TY, Darlow BA. The effect of gestational age and labour on markers of lipid and protein oxidation in cord plasma. *FreeRadicRes* 2004;38(2):185–191.
- 175.** Yiğit Ş, Yurdakok M, Kılıç K, et al. Serum malondialdehyde concentration as a measure of oxygen free radical damage in preterm infants. *Turk J Pediatr* 1998;40:177–183.
- 176.** Veerbeek JH, Tissot Van Patot MC, Burton GJ, Yung HW. Endoplasmic reticulum stress is induced in the human placenta during labour. *Placenta*. 2015;36(1):88–92.
- 177.** Katzer D, Mueller A, Welzing L, Reutter H, Reinsberg J, Bartmann P, Bagci S. Antioxidative status and oxidative stress in the fetal circulation at birth: the effects of time of delivery and presence of labor. *Early Hum Dev*. 2015;91(2):119–24.
- 178.** Hracsko Z, Safar Z, Orvos H, Novak Z, Pal A, Varga IS. Evaluation of oxidative stress markers after vaginal delivery or Caesarean section. *In Vivo*. 2007;21(4):703–706.
- 179.** Matson BC, Corty RW, Karpinich NO, Murtha AP, Valdar W, Grotegut CA, Caron KM. Midregional pro-adrenomedullin plasma concentrations are blunted in severe preeclampsia. *Placenta*. 2014;35(9):780–783.
- 180.** Boldt T, Luukkainen P, Fyhrquist F, Pohjavuori M, Andersson S. Birth stress increases adrenomedullin in the newborn. *Acta Paediatr*. 1998;87(1):93–94.