



## Tekrarlayan Gebelik Kayıplarının Etyopatogenezinde Oksidatif Stresin Rolü

Özgür Yiğenoğlu\*, Mete Gürol Uğur\*, Ebru Öztürk\*, Özcan Balat\*, Özcan Erel\*\*

\* Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Gaziantep

\*\* Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Amaç: Tekrarlayan Gebelik Kaybı (TGK) etyopatogenezinde oksidatif stresin rolünün değerlendirilmesi.

Gereç ve Yöntem: TGK izlenen 30 gebe ve sağlıklı 30 gebede Total Oksidan Seviye (TOS), Total Antioksidan Kapasite (TAK) ve Oksidatif Stres İndeksi (OSI) değerleri özgün, tam otomatik bir ölçüm yöntemi olan Erel metoduyla ölçülmüştür.

Bulgular: TGK izlenen hasta grubunda TOS ve OSI değerleri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek izlenirken ( $p=0.032$ ,  $p=0.007$ ), TAK değeri anlamlı ölçüde düşük olarak gözlenmiştir ( $p=0.013$ ).

Sonuç: TGK etyopatogenezinde artmış oksidan seviye ve azalmış antioksidan kapasitenin rolü bulunmaktadır. Gelecekte TAK, TOS, OSI değerlerinin TGK prediksyonundaki yerini ortaya koyabilecek yeni prospektif çalışmalarına ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Tekrarlayan Gebelik Kaybı; Oksidatif Stres.

### The Role of Oxidative Stress in Recurrent Pregnancy Loss

Objective: To determine the role of oxidative stress in recurrent pregnancy loss by using using a novel automated method

Material and Method: Thirty first trimester pregnant women with history of recurrent pregnancy loss (RPL) and 30 healthy pregnant women were enrolled in this prospective controlled study. The levels of total antioxidant status (TAS), total oxidant status (TOS) and oxidative stress index (OSI) in maternal serum were measured by using the more recently designated Erel method.

Results: We observed statistically significant increased TOS and OSI levels in patient group ( $p=0.032$ ,  $p=0.007$  respectively). We also demonstrated statistically significant decreased TAS level in pregnant women who had history of RPL ( $p=0.013$ ).

Conclusion: Our results support the concept that oxidative stress plays a central role in the etiopathogenesis of RPL. Further studies to evaluate the predictive role of TAS, TOS, OSI level by using Erel method are needed.

**Key Words:** Recurrent Pregnancy Loss, Oxidative Stress.

### Giriş

Aynı partnerle oluşan ardışık 3 veya daha fazla gebeliğin 20. gebelik haftasından önce spontan abortusla sonuçlanması olarak tanımlanan tekrarlayan gebelik kaybı (TGK), reproduktif çağıdaki kadınların yaklaşık %0.5-2'sini etkileyen bir patolojidir.<sup>1</sup> Kromozomal yada uterin anomaliler, tiroid yada koagülasyon fonksiyon bozuklukları TGK'na neden olabilmekle birlikte, hastaların %50-60'ında herhangi bir neden ortaya konulamamaktadır.<sup>2</sup>

Tüm organizmalarda metabolik ve fizyolojik olaylarda reaktif oksijen türevleri (ROT) oluşturan oksidatif reaksiyonlar ve organizmaları bu ROT'nin zararlı

etkilerinden koruyan enzimatik yada enzimatik olmayan antioksidan sistemler bulunmaktadır.<sup>3</sup> Oksidan reaksiyonların arttığı ve/veya antioksidan sistemlerin azaldığı durumlarda birçok hastalığın etyopatogenezinde rol alan oksidatif stres ortaya çıkar.<sup>4</sup> TGK etyopatogenezinde de oksidatif stresin rol alabileceği düşünülmektedir. Bu konuda farklı oksidan ya da antioksidan parametreler araştırılmış ancak rutin kullanıma uygun bir sonuca varılamamıştır.<sup>5</sup>

Bu çalışmada TGK etyopatogenezinde oksidatif stresin rolünün ortaya konulabilmesi amacıyla TGK izlenen ve izlenmeyen gebelerde Total Oksidan Seviye (TOS), Total Antioksidan Kapasite (TAK) ve Oksidatif Stres İndeksi (OSI) özgün, tam otomatik bir ölçüm yöntemi olan Erel metoduyla ölçülmüştür.

Başvuru Tarihi: 21.09.2011, Kabul Tarihi: 18.10.2011

## Gereç ve Yöntem

Bu prospektif kontrollü çalışma için Gaziantep Üniversitesi Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda takip edilen 60 gebe dahil edilmiştir.

TGK hikayesi bulunan ve rutin incelemelerinde patoloji saptanmayan, ilk trimester gebeliği bulunan 30 gebe Hasta Grubunu oluştururken, hiç abortus hikayesi bulunmayan ilk trimester gebeliği bulunan 30 multiyar gebe Kontrol Grubunu oluşturmuştur. Çoğul gebeliği bulunan, gebelik öncesi veya gebeliği sırasında sistemik bir hastalık tanısı konulan yada gebelik komplikasyonu izlenen, alkol sigara veya ilaç kullanımı olan gebeler çalışma dışı bırakılmıştır.

Total Oksidan Seviye (TOS), Total Antioksidan Kapasite (TAK) ölçümleri için bütün hastalardan yaklaşık 6cc venöz kan, kuru tüplere alınmıştır. Alınan örneklerin bir saat içerisinde 1500Xg 10 dakika santrifüj edilmesiyle elde edilen serumlar ependorf tüplerine konulmuş, TOS, TAK ölçümleri yapılmaya kadar -80 derecede muhafaza edilmiştir.

Vücudun güçlü serbest radikallere karşı TAK'si Erel tarafından geliştirilen tam otomatik bir yöntemle, ölçülmüştür.<sup>6</sup> Yine TOS Erel tarafından geliştirilen yöntemle tam otomatik olarak değerlendirilmiştir.<sup>7</sup> Total Oksidan Seviye (TOS) /Total Antioksidan Kapasite (TAK) bölünerek Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplanmıştır.<sup>8</sup>

İstatistiksel analizler SPSS for Windows Version 15 programı ile Independent Samples T testi uygulanarak

gerçekleştirilmiştir. P<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## Bulgular

Hasta ve Kontrol Gruplarının demografik ve klinik parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir (Tablo 1).

Hasta Grubunda TOS ve OSI değerleri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek izlenirken, TAK değeri anlamlı ölçüde düşük olarak gözlenmiştir (Tablo 2) (Şekil 1-3).

## Tartışma

Son yıllarda yapılan çalışmalar erken gebelik kaybı, preeklampsi, hidatiform mol gibi gebelik komplikasyonlarının ortak patofizyoloji sonucu ortaya çıktığını düşündürmektedir.<sup>9,10</sup> Buna göre gebeliğin ilk trimesterinde görülen anormal plasentasyon oksidatif strese yol açmakta, oksidatif stres sonucu oluşan endotel disfonksiyonu ise abortus gibi gebelik komplikasyonlarının ortaya çıkmasında anahtar rol oynamaktadır.<sup>11</sup>

Bu konuda Safronova ve ark., TGK hasta grubunda granulositlerde aktif oksijen türevlerinin üretimini arttırdığını saptamışlardır.<sup>12</sup> Vural ve ark yaptıkları çalışmada ise antioksidan olarak serum askorbik asit, alfa tokoferol, total tioller, seruloplazmin, ürik asit, albumin ve glutatyon seviyeleri değerlendirmişler; TGK izlenen olgularda bozulmuş antioksidan defans mekanizmasının bulunduğunu gözlemişlerdir.<sup>13</sup>

**Tablo 1.** Hasta ve kontrol gruplarının demografik ve klinik parametreleri.

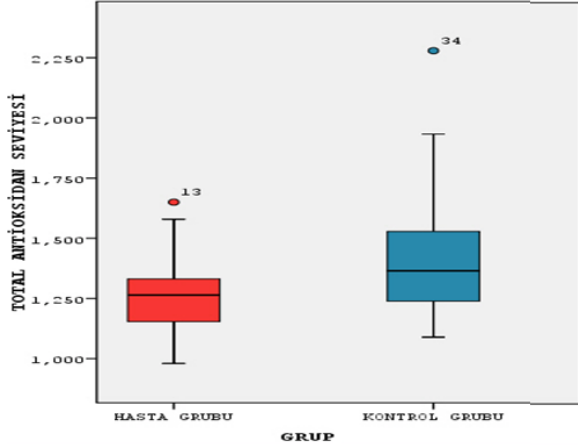
	Hasta grubu (n=30) Ortalama±SS	Kontrol grubu (n=30) Ortalama±SS	p
Yaş	26.43±5.1	28.2±7	0.26
Gebelik haftası	17±8	20.7±6.9	0.063
Hemoglobin düzeyi (gr/dl)	12.48±0.97	12.4±0.74	0.74
INR	1.02±0.079	0.99±0.085	0.14
aPTT (saniye)	29.74±2.1	29.95±1.863	0.685
Lökosit sayısı*1000 (sayı/ml)	9.378±2.24	10±2.43	0.24
Trombosit sayısı*1000 (sayı/ml)	245.97±52	252±51.9	0.637

INR: International Normalised Ratio; aPTT: activated Partial Thromboplastin Time; SS: Standart Sapma

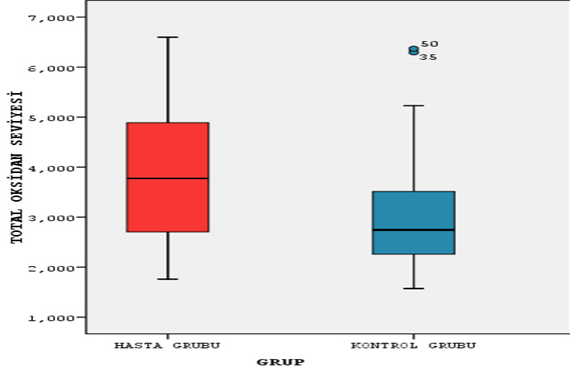
**Tablo 2.** Hasta ve kontrol gruplarının total antioksidan kapasite (TAK), total oksidan seviye (TOS) ve oksidatif stres indeksi (OSİ) değerleri.

	Hasta grubu (n=30) Ortalama±SS	Kontrol grubu (n=30) Ortalama±SS	p
Total antioksidan kapasite (mmol Trolox Equiv/L)	1.26±0.158	1.40±0.25	<b>0.013</b>
Total oksidan seviye (µmol H2O2 Equiv/L)	3.8±1.349	3.06±1.27	<b>0.032</b>
Oksidatif stres indeksi (AU)	0.31±0.12	0.227±0.1	<b>0.007</b>

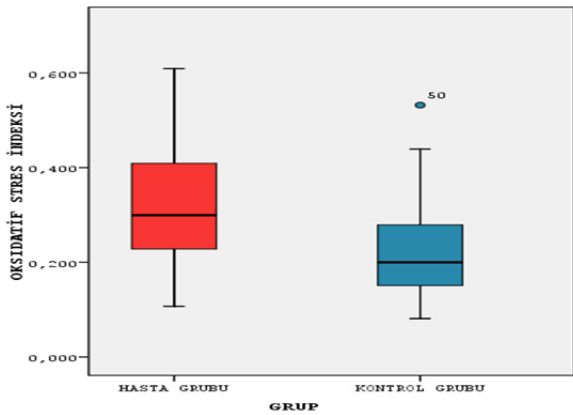
## Tekrarlayan Gebelik Kayıplarının Etyopatogenezinde Oksidatif Stresin Rolü



**Şekil 1.** Hasta ve kontrol gruplarının total antioksidan kapasite (TAK) değerlerinin karşılaştırılması (mmol Trolox Equiv./L).



**Şekil 2.** Hasta ve kontrol gruplarının total oksidan seviye (TOS) değerlerinin karşılaştırılması (µmol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Equiv./L).



**Şekil 3.** Hasta ve kontrol gruplarının oksidatif stres indeksi (OSI) değerlerinin karşılaştırılması (Arbitrary unit).

Şimşek ve ark TGK izlenen olgularında lipidperoksidaz, glutatyon, beta karotene, vitamin A ve E seviyelerini ölçerek bu hastalarda lipid preoksidasyonunun arttığını, antioksidan seviyelerinin azaldığını izlemişlerdir.<sup>14</sup>

El-Far M ve ark ise oksidan ve antioksidan olarak glutatyon, glutatyon redüktaz, katalaz, superoksit dismutaz, nitrik oksid (NO) ve malondialdehid (MDA) seviyelerini değerlendirmişler, TGK izlenen hastalarda azalmış antioksidan, artmış NO, MDA seviyeleri saptamışlardır.<sup>15</sup>

Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak TGK izlenen olgularda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artmış TOS ve OSI, azalmış TAK saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak ölçümler dünyadaki tek tam otomatik kitlerle (RelAssay/Gaziantep,Türkiye) yapılmıştır. Günümüzde oksidan ve antioksidanların ölçümünde kullanılan metodlar kalorimetrik, floresan yada kemiluminens esaslı yöntemlerdir.<sup>16,17</sup> Ancak bu ölçümler zaman ve emek alan, pahalı, rutin kullanımda yeri olması mümkün olmayan yöntemlerdir. Bu çalışmada tam otomatik, ucuz ve güvenilir bir şekilde ölçümler yapılmıştır. TGK prediksyonunda TOS, TAK ve OSI ölçümünün yerinin ortaya konulması durumunda, bu ölçüm yöntemi rutin kullanıma uygundur.

Sonuç olarak bu çalışmada TGK izlenen gebelerde azalmış TAK, artmış TOS ve OSI izlenmiştir. Gelecekte TAK, TOS, OSI değerlerinin TGK prediksyonundaki yerini ortaya koyabilecek yeni prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Kaynaklar

1. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF. Incidence of early loss of pregnancy. N Engl J Med 1988; 319: 189-94.
2. 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: 335-47.
3. Halliwell B, Gutteridge JMC. Lipid peroxidation oxygen radicals, cell damage and antioxidant therapy. Lancet 1984; 23:1396-97.
4. Hochstein P, Atallah AS. The nature of oxidant and antioxidant systems in the inhibition of mutation and cancer. J Mut Res 1988; 202: 363-75.
5. 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: 335-47.
6. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. J Clin Biochem 2004; 37: 112-9.
7. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. J Clin Biochem 2005; 47: 119-129.
8. Ozturk E, Balat O, Acilms YG, Ozcan C, Pence S, Erel O. Measurement of the placental total antioxidant status in preclamptic women using a novel automated method. J Obstet Gynaecol Res 2011; 37: 337-42.

## Yiğenoğlu ve ark.

9. Burton GJ, Jauniaux E. Placental oxidative stress: from miscarriage to preeclampsia. *J Soc Gynecol Investig* 2004; 11: 342-52.
10. Harma M, Harma M. Defective placentation and resultant oxidative stress play a similar role in complete hydatidiform mole to that in preeclampsia and early pregnancy loss. *Med Hypotheses* 2006; 66: 100-2.
11. Poston L, Rajmakers MT. Trophoblast oxidative stress, antioxidants and pregnancy outcome—a review. *Placenta* 2004; 25: 72–8.
12. Safronova VG, Matveeva NK, Avkhacheva NV, Sidel'nikova VM, Van'ko LV, Sukhikh GT. Changes in regulation of oxidase activity of peripheral blood granulocytes in women with habitual abortions. *Bull Exp Biol Med* 2003; 136: 257-60.
13. Vural P, Akgül C, Yildirim A, Canbaz M. Antioxidant defence in recurrent abortion. *Clin Chim Acta* 2000; 295: 169-77.
14. Simşek M, Naziroğlu M, Simşek 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: 227-31.
15. El-Far M, El-Sayed IH, El-Motwally Ael-G, Hashem IA, Bakry N. Tumor necrosis factor-alpha and oxidant status are essential participating factors in unexplained recurrent spontaneous abortions. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45: 879-83.
16. Schlesier K, Harwat M, Bohm V, Bitsch R. Assessment of antioxidant activity by using different invitro methods. *Free Radic Res* 2002; 36: 177-187.
17. Janaszewska A, Bartosz G. Assay of total antioxidant capacity: comparison off our methods as applied to human blood plasma. *Scand J Clin Lab Invest* 2002; 62: 231-23.

### İletişim Adresi: Dr. Ebru ÖZTÜRK

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı,  
27310 Şahinbey/GAZİANTEP  
Tel: 05333441702

e-mail: [ebrozoturkarlan@yahoo.com](mailto:ebrozoturkarlan@yahoo.com)