

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**GEBELİĞİN FARKLI DÖNEMLERİNDE  
MATERNAL KANDA VE YENİDOĞAN KORDON  
KANINDA MALONDİALDEHİT, NİTRİK OKSİT  
KATALAZ, SÜPEROKSİT DİSMUTAZ VE  
GLUTASYON PEROKSİDAZ DÜZEYLERİNİN  
BELİRLENMESİ**

**Sevda YÜKSEL**

**FİZYOLOJİ (VETERİNER) ANABİLİM DALI  
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. A. Arzu YİĞİT**

**2011 – KIRIKKALE**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**GEBELİĞİN FARKLI DÖNEMLERİNDE  
MATERNAL KANDA VE YENİDOĞAN KORDON  
KANINDA MALONDİALDEHİT, NİTRİK OKSİT  
KATALAZ, SÜPEROKSİT DİSMUTAZ VE  
GLUTASYON PEROKSİDAZ DÜZEYLERİNİN  
BELİRLENMESİ**

**Sevda YÜKSEL**

**FİZYOLOJİ (VETERİNER) ANABİLİM DALI  
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. A. Arzu YİĞİT**

**Bu proje Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'nce  
desteklenmiştir. Proje no: 2010/1**

**2011 – KIRIKKALE**

## İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	
İçindekiler	I
Önsöz	III
Simgeler ve Kısaltmalar	IV
Şekiller	VI
Çizelgeler	VII
<b>ÖZET</b>	1
<b>SUMMARY</b>	2
<b>1. GİRİŞ</b>	3
1.1. Gebelik.....	3
1.2. Föetal Dolaşım.....	4
1.3. Doğumdan Sonra Dolaşım.....	6
1.4. Göbek Kordonu.....	7
1.5. Kordon Kanı.....	7
1.5.1. Kordon Kanının Toplanması ve Saklanması.....	9
1.6. Serbest Radikaller.....	11
1.6.1. Serbest Radikal Kaynakları.....	11
1.6.2. Serbest Oksijen Radikalleri ve Reaktif Oksijen Türleri.....	12
1.6.2.1. Süperoksit Radikali.....	13
1.6.2.2. Hidroksil Radikali.....	14
1.6.2.3. Karbon Merkezli Radikaller.....	15
1.6.2.4. Perhidroksil Radikali.....	15
1.6.2.5. Peroksil Radikali.....	15
1.6.2.6. Alkoksil Radikali.....	15
1.6.2.7. Singlet Oksijen.....	16
1.6.2.8. Nitrik Oksit.....	16
1.6.2.9. Peroksinitrit.....	17
1.6.2.10. Hidrojen Peroksit.....	17

1.6.2.11. Hipoklorik Asit.....	17
1.6.2.12. Ozon.....	18
1.6.2.13. Azotdioksit Radikali.....	18
1.6.3. Serbest Radikallerin Etkileri.....	18
1.6.3.1. Lipitler Üzerine Etkileri.....	19
1.6.3.2. Proteinler Üzerine Etkileri.....	21
1.6.3.3. Karbonhidratlar Üzerine Etkileri.....	21
1.6.3.4. Nükleik Asitler ve DNA Üzerine Etkileri.....	21
1.7. Organizmadaki Antioksidan Savunma Sistemleri.....	22
1.7.1. Enzimatik Antioksidanlar.....	23
1.7.1.1. Süperoksit Dismutaz.....	23
1.7.1.2. Katalaz.....	23
1.7.1.3. Glutasyon Peroksidaz.....	24
1.7.1.4. Glutasyon-S-Transferazlar.....	24
1.7.1.5. Glutasyon Redüktaz.....	25
1.7.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar.....	25
1.8. Literatür Bilgisi ve Tezin Amacı.....	25
<b>2. MATERYAL VE METOT</b>	<b>28</b>
2.1. Materyal.....	28
2.2. Metot.....	28
2.3. İstatistiksel Analiz.....	29
<b>3. BULGULAR</b>	<b>30</b>
<b>4. TARTIŞMA VE SONUÇ</b>	<b>34</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>39</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>47</b>

## ÖNSÖZ

Gebelik oksijen gereksinimini arttıran ve birçok vücut fonksiyonu için yüksek enerji gerektiren fizyolojik bir durumdur. Yenidoğanın intrauterin ortamdan ektrauterin ortama geçişi yani doğumdaki adaptasyonu sırasındaki maternal, fetal ve çevresel bazı faktörler oksidatif stresi etkilemektedir. Gebelik boyunca fötüsün ve yenidoğanın korunması esastır. Bu koruma için devreye giren savunma sistemlerinden biri de antioksidanlardır. Sağlıklı gebeliklerde ve doğumlarda antioksidanlar ve serbest radikaller arasında bir denge vardır. Araştırma bu ilişkinin ortaya konulması, gebelik boyunca ve yenidoğan kordon kanında oksidan ve antioksidan parametrelerin belirlenmesi amacıyla planlanmıştır.

Doktora eğitimime başladığım ilk günden itibaren tecrübe ve bilgileriyle her yönden destek ve yardımlarını gördüğüm değerli danışmanım ve hocam Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. A.Arzu YİĞİT' e, desteğini her zaman hissettiren Veteriner Fakültesi Dekanı Sayın Prof. Dr. Şevket ARIKAN' a teşekkür ederim.

Laboratuar çalışmalarında tecrübelerinden faydalandığım ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen Fatih Üniversitesi Sağlık Bilimleri Meslek Yüksekokulu Tıbbi Laboratuar Teknikleri Program Başkanı Öğr. Gör. Zübeyde CÜCEN' e ve çalışmalarımı yürüttüğüm Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Ar-Ge laboratuar sorumlularına, araştırmayı maddi olarak destekleyen Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi yetkililerine teşekkür ederim.

Çalışma süresince hoşgörü ve yardımlarından dolayı Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi kan alma ünitesi hemşirelerine ve laboratuarda çalışan tıbbi laboratuar teknikeri Cansu Ezgi Çağlan' a teşekkür ederim.

Tez çalışmam sırasında sonsuz desteği ve her türlü yardımları için sevgili eşim Mustafa YÜKSEL ve oğlum Talha YÜKSEL' e, hayat boyu destek ve teşvikleriyle bu günlere gelmemde en büyük emeği olan sevgili anne ve babama teşekkür ederim.

## SİMGELER ve KISALTMALAR

$^1\text{O}_2$	: Singlet Oksijen
CAT	: Katalaz
$\text{CCl}_4$	: Karbon Tetra Klorür
Cu	: Bakır
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
Fe	: Demir
G6PD	: Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz
GKK	: Göbek Kordon Kanı
GSH	: Glutasyon
GSH-PX	: Glutasyon Peroksidaz
GSSG-R	: Glutasyon Redüktaz
GST	: Glutasyon-S-Transferaz
$\text{H}_2\text{O}_2$	: Hidrojen Peroksit
HbF	: Fötal Hemoglobin
HOCl	: Hipoklorit Asit
MDA	: Malondialdehit
Mn	: Manganez
MPO	: Myeloperoksidaz
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NO	: Nitrik Oksit
$\text{NO}_2$	: Nitrojen Dioksit
$\text{O}_2^\cdot$	: Süperoksit
$\text{O}_3$	: Ozon
$\text{OH}^\cdot$	: Hidroksil
$\text{ONOO}^\cdot$	: Peroksinitrit
$\text{OOH}^\cdot$	: Perhidroksil
PUFA	: Poliansatüre Yağ Asiti
RNA	: Ribonükleik Asit
$\text{RO}^\cdot$	: Alkoksil

ROO<sup>·</sup> : Peroksil  
ROS : Reaktif Oksijen Türleri  
ROT : Reaktif Oksijen Türleri  
Se : Selenyum  
SOD : Süperoksit Dismutaz  
SOR : Serbest Oksijen Radikalleri  
TBARS : Tiyobarbitürik Asit Türevleri

## ŞEKİLLER

Şekil 1.1. Fötal Dolaşım.....	5
Şekil 1.2. Doğumdan Sonra Dolaşım.....	6
Şekil 3.1. Gebeliğin Farklı Dönemlerinde Plazma MDA Düzeyleri.....	31
Şekil 3.2. Gebeliğin Farklı Dönemlerinde Plazma NO Düzeyleri.....	31
Şekil 3.3. Gebeliğin Farklı Dönemlerinde Eritrositlerdeki CAT Aktivitesi.....	32
Şekil 3.4. Gebeliğin Farklı Dönemlerinde Eritrositlerdeki SOD Aktivitesi.....	32
Şekil 3.5. Gebeliğin Farklı Dönemlerinde Eritrositlerdeki GSH-PX Aktivitesi.....	33
Şekil 3.6. Gebeliğin III. Dönemi ile Kordon Kanı MDA, NO, CAT, SOD ve GSH-PX Düzeylerinin Karşılaştırılması .....	33



## ÇİZELGELER

Tablo 1.1. Göbek Kordonunun Kan Gazı Değerleri.....	7
Tablo 1.2. Kordon ve Yetişkin Kan Örneklerinde Bazı Parametreler.....	8
Tablo 1.3. Bazı Reaktif Oksijen Türleri.....	13

## ÖZET

### **Gebeliğin Farklı Dönemlerinde Maternal Kanda ve Yenidoğan Kordon Kanında Malondialdehit, Nitrik Oksit, Katalaz, Süperoksit Dismutaz ve Glutasyon Peroksidaz Düzeylerinin Belirlenmesi**

Bu araştırma, gebeliğin üç farklı döneminde malondialdehit (MDA), nitrik oksit (NO) düzeyleri ile katalaz (CAT), süperoksit dismutaz (SOD) ve glutasyon peroksidaz (GSH-PX) düzeylerinin belirlenmesi ile gebeliğin son dönemi ile kordon kanında aynı parametrelerin karşılaştırılması amacıyla yapıldı.

Bu amaçla 20-30 yaşlar arasındaki sağlıklı gebelik geçirmiş ve normal doğum yapmış olan 30 anneden gebeliğin 9-13, 22-26. ve 36-40. haftalarında kan alındı, kordon kanı ise doğum sırasında toplandı. Toplanan kan örneklerinin plazmalarında MDA ve NO, eritrosit hemolizatlarında CAT, SOD ve GSH-PX düzeyleri belirlendi.

Gebeliğin ikinci ve üçüncü döneminde NO düzeyi ( $P<0.001$ ) ve GSH-PX aktivitesi birinci döneme göre artarken ( $P<0.05$ ), üçüncü dönemde MDA düzeyi ( $P<0.001$ ), ikinci ve üçüncü dönemde SOD ( $P<0.05$ ) ve CAT ( $P<0.05$ ) aktiviteleri azaldı. Gebeliğin üçüncü dönemi ile karşılaştırıldığında kordon kanında MDA ve NO düzeyi azalırken (sırasıyla  $P<0.001$  ve  $P<0.05$ ), CAT ve GSH-PX aktivitesi ( $P<0.05$ ) arttı. Diğer yandan, bu dönemler arasında SOD aktivitesi yönünden bir fark gözlemlenmedi ( $P>0.05$ ).

Sonuç olarak, fötüsün sağlıklı gelişmesi ve büyümesi için gebelik sırasında ve doğum esnasında oluşan serbest radikaller ile antioksidanlar arasında bir denge kurularak sağlıklı bebeklerin dünyaya gelmesinin sağlandığı belirlendi.

**Anahtar Sözcükler:** Anne kanı, glutasyon peroksidaz, katalaz, kordon kanı malondialdehit, nitrik oksit, süperoksit dismutaz

## SUMMARY

### **Determination of the Malondialdehyde, Nitric Oxide, Catalase, Superoxide Dismutase and Glutathione Peroxidase Levels of Different Periods of Pregnancy in Maternal Blood and Newborn Cord Blood**

The aim of this study was to determine the levels of malondialdehyde (MDA), nitric oxide (NO), superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-PX) and catalase (CAT) during the three different periods of pregnancy. We also to compare the levels of MDA and NO and the activities of these antioxidant enzymes between the the third period of pregnancy and newborn cord blood.

Venous blood was collected from 30 pregnant women between 20- 30 years of age during three stages of pregnancy. These individuals had healthy pregnancy and normal vaginal delivery at the end. First sample is collected in the 9-13 weeks, second one 22-26 weeks period and the third 36-40 weeks period of pregnancy. Finally, cord blood is collected at the time of delivery. MDA and NO levels were measured in the plasma, CAT, SOD and GSH-PX enzyme activities were determined in the erythrocyte haemolysates.

While the NO level ( $P<0.001$ ) and GSH-PX activity were increased ( $P<0.05$ ) in second and third trimester, MDA level in third trimester ( $P<0.001$ ), SOD ( $P<0.05$ ) and CAT ( $P<0.05$ ) activities in second and third trimester were decreased in comparison to first trimester. Cord blood has lower levels of MDA and NO levels with ( $P<0.001$ ) and ( $P<0.05$ ) respectively, but has higher levels of GSH-PX and CAT activities ( $P<0.05$ ) in compare to the third trimester of pregnancy. On the other hand, no difference was observed in SOD activity between the third trimester of pregnancy and cord blood ( $P>0.05$ ).

Results show that established balance between the free radicals production and antioxidants produced during pregnancy provides growth and healthy development of the fetus. This makes it possible to have healthy born babies.

**Keywords:** Maternal blood, catalase, cord blood, glutathione peroxidase, malondialdehyde, nitric oxide, superoxide dismutase

## **1. GİRİŞ**

İnsanlar aerobik metabolizmaya sahip oldukları için hayatları boyunca potansiyel serbest radikal üreticisi konumundadırlar. Birçok sistem ve metabolizma üzerine etkili olan serbest radikaller normal metabolik olaylar sırasında ortaya çıkabildikleri gibi çok çeşitli dış etkenlere bağlı olarak da oluşabilirler (Fang ve ark. 2002). Serbest radikaller organizmada mikroorganizmaların öldürülmesi, düz kas tonusunun ayarlanması ve sitokrom p450 oksidasyonları gibi önemli fizyolojik reaksiyonları düzenlerler. Reaktif olan serbest radikaller fazla miktarda oluştuğlarında hücre ve dokularda zararlı etkilere, oksidatif strese neden olur. Vücut oksidatif strese karşı antioksidan savunma sistemini geliştirir. Antioksidan sistem içindeki selüler, ekstraselüler ve membransal antioksidan maddeler, radikallerle oldukça ivedi reaksiyonlara girerek otooksidasyon/peroksidasyonun ilerlemesini önlerler. Organizmada reaktif oksijen türleri (ROS) ile enzimatik ve nonenzimatik antioksidan savunma mekanizmaları arasında bir denge vardır. Bu dengenin bozulması çeşitli patolojik değişikliklere yol açar (Dündar ve Aslan 1999).

### **1. 1. Gebelik**

Gebelik, embriyo veya fötüsün anne vücudunda gelişim sürecidir. Erkek üreme hücresi spermatozoonun dişi üreme hücresi oosit ile birleşerek zigot adı verilen yeni bir canlı oluşturmasıyla başlayan gebelik süreci insanlarda yaklaşık 40 hafta sürer. Gebelik her biri yaklaşık 13 hafta süren üç dönemden oluşmaktadır. İlk dönemde ektoderm, endoderm ve mezodermden organlar gelişir (organogenez), ikinci dönemde hızlı bir fötal gelişim gözlenir, üçüncü dönemde ise fötüsün organlarının gelişimi sonlanır ve fötüs 2500-3000 gr ağırlığına ve 40-50 cm boyuna ulaşmış olur (Eiben ve Glaubitz 2005).

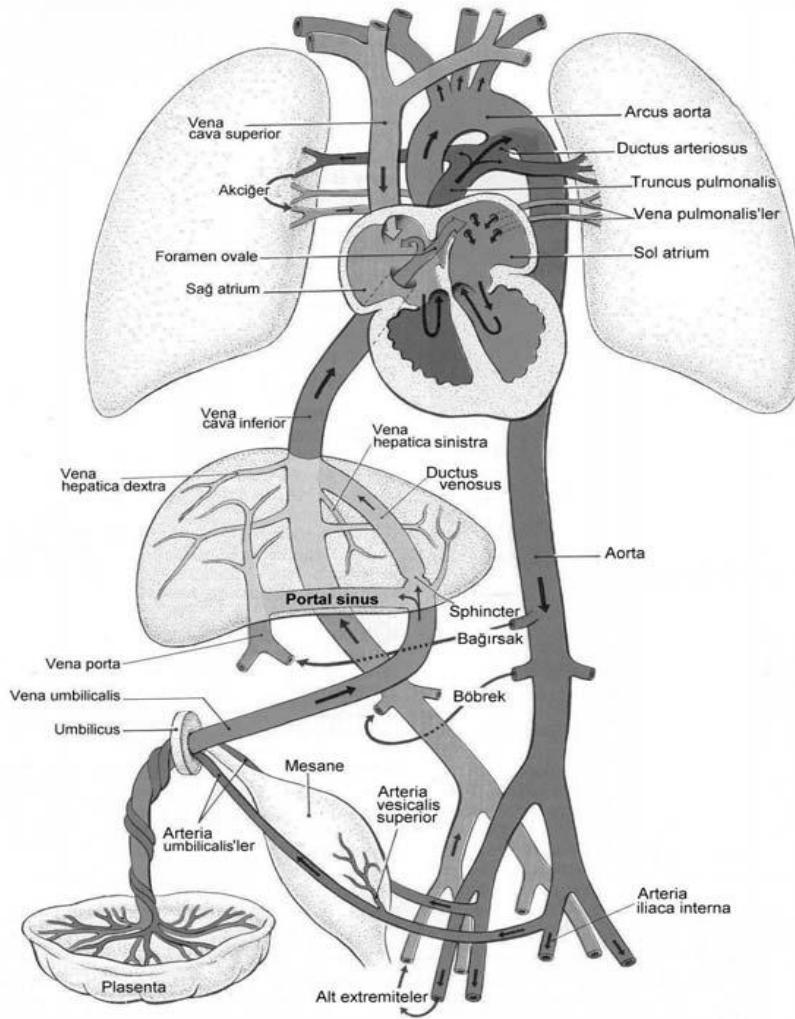
## 1.2. Fötal Dolaşım

Embriyoda fonksiyona başlayan ilk sistem dolaşım sistemidir. Embriyo, üçüncü haftanın ortasına kadar çevre dokulardan difüzyonla beslenir, ancak zamanla bu yeterli olmaz. Embriyonun hızlı gelişimi, besin elde etme ve artık ürünlerin atılımı için dolaşım sisteminin erken gelişmesini gerektirir. Üçüncü haftanın başında, anjiogenezis ya da kan damarlarının şekillenmesi başlar. Ayrıca üçüncü haftadan itibaren primitif plasental dolaşım da gelişir. Üçüncü haftanın sonunda, 21. veya 22. günde kan dolaşmaya ve kalp atmaya başlar. Kardiyovasküler sistem ilk çalışmaya başlayan organ sistemidir (Moore ve Persuad 1993). Fötüsün kan dolaşımı ergindekiinden çok farklıdır. Uterus içerisindeki fötüsün solunum ve sindirim sistemleri etkin değildir. Bu nedenle fötüs, gaz alışverişi ve beslenme bakımından tümüyle anneye bağımlıdır (Yılmaz 2000).

Embriyonun anne karnında beslenmesini sağlayan kan dolaşımına fötal dolaşım denir. Bu dolaşımında kan plasentadan alınır fötüsa getirilir, fötüs içinde dolaşım sağlandıktan sonra tekrar plasentaya iletilir. Plasenta ile fötüs arasındaki bu dolaşımında göbekten plasentaya giren iki umbilical arter ve bir umbilical venden oluşan göbek kordonu önemli bir rol üstlenir. Arteria umbilicalis kirli kan, vena umbilicalis ise temiz kan taşır (Gray 1985).

Fötal dolaşımında % 80 oksijenize olan plasenta kanı vena umbilicalis ile fötüse gelir. Vena umbilicalis göbekten girdikten sonra yukarı doğru yönelir, karaciğerin altına geçer. Karaciğerin hilusuna gelince iki dala ayrılır. Bunlardan birisi karaciğere girer. Karaciğere gelen kan karaciğerde vena porta kanı ile karıştıktan ve karaciğeri geçtikten sonra vena hepaticalar ile vena cava inferiora dökülür. Diğer ven ise ductus venosus adını alır ve vena cava inferiorla birleşir. Vena cava inferiorunda plasentanın oksijenli kanı ile vücudun alt tarafından gelen venöz kan birbirlerine karışır. Sağ atriuma giren vena cava inferior kanı burada da vena cava superior kanı ile karışır. Sağ atriumdaki kanın büyük kısmı foramen ovale yolu ile sol atriuma geçer. Az bir kısmı ise ostium atrioventrikülare dextra ile sağ ventriküle geçer buradan arteria pulmonalis ile akciğerlere gider. Akciğerlerde solunum olmadığı için buraya gelen kan sadece akciğerin beslenmesini sağlar. Embriyonal dönemde arteria pulmonalis ile arcus aorta arasında bulunan ductus arteriosus yolu ile arteria pulmonalisteki kanın bir kısmı aortaya geçer. Sol atriuma foramen ovale yolu ile gelen kan burada

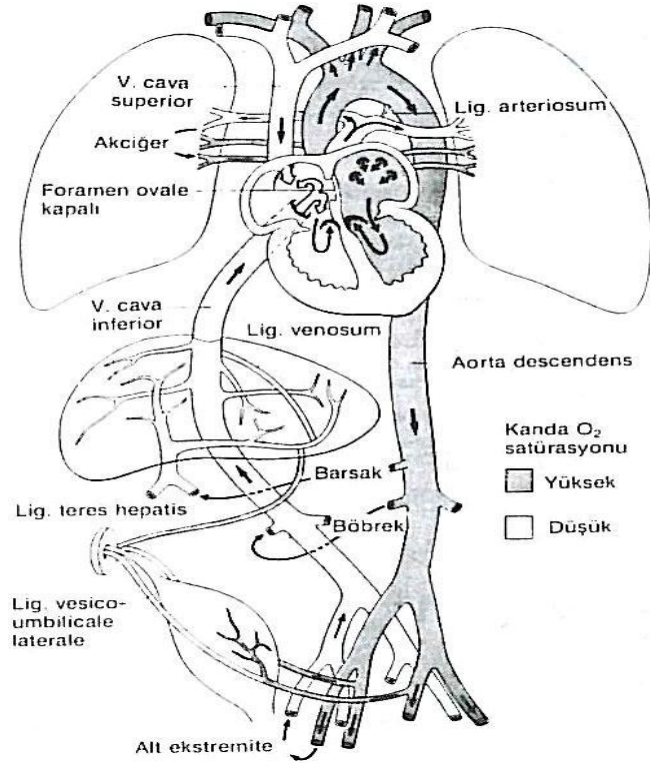
akciğerden gelen venöz kan ile de karıştıktan sonra sol ventriküle ostium artioventriculare sinistra yolu ile geçer, buradan aorta ile bütün vücuda dağılır. Aorta aşağı doğru inerken aorta thoracica sonra aorta abdominalis adını alır. Aorta abdominalis arteria iliaca communislere ayrılır. Arteria iliaca communisler arteria iliaca interna ve arteria iliaca externa' ya ayrılır. Arteria iliaca interna' nın bir dalı olan arteria umbilicalis' ler karnın her iki yanında önde yukarı doğru yükselerek göbeğe gelirler. Göbekten dışarı çıkarak göbek kordonunun içinde plasentaya varırlar (Şekil 1.1). Arteria umbilicalislerde oksijenlenmiş kanın oranı % 58'dir (Tanman 1993).



Şekil 1.1. Fötal dolaşım (Moore ve Persuad 1993)

### 1.3. Doğumdan Sonra Dolaşım

Doğumdan sonra kardiovasküler sistemde bazı değişiklikler olur. Bu değişikliklerle birlikte bazı damar ve yapılara artık gerek yoktur. Umbilikal venin intra-abdominal kısmı ligamentum teres hepatisi oluşturur. Ductus venozus ligamentum venozus' u oluşturur. Umbilikal arterlerin intraabdominal bölümünün, proksimali arteria vesicalis superior' u, geri kalan kısmı ise ligamentum umbilicalis medialis' i oluşturur. Ductus arteriosus ligamentum arteriozum' u oluşturur. Duktus arteriozum' un anatomik olarak kapanması 12. haftaya kadar sürebilir (Moore ve Persuad 1993). Doğumdan sonra vena umbilikalisten gelen kan akımı durur (plasenta devre dışıdır). Foramen ovale doğumda fonksiyonel olarak kapanır. Sol atriumdaki kan basıncının yükselmesi ile foramen ovalette bulunan septum primum ile septum sekundum birbirleri ile karşı karşıya gelerek foramen ovale kapanır (Şekil 1.2). İlk soluk alma ile kanda oksijen (O<sub>2</sub>) saturasyonu yükselir ve ductus arteriosusun duvarındaki musküler kasılmanın sonucunda duktus arteriosus kapanır ve kan dolaşımı dış çevreye uyum içinde işlemeye başlar (Sternberg 1992).



Şekil 1.2. Doğumdan Sonra Dolaşım (Sternberg 1992).

#### 1.4. Göbek Kordonu

Göbek kordonu, fötüs ile plasenta arasındaki ilişkiyi sağlayan, hem yapısal hem de fonksiyonel olarak basit görülen, ancak gelişmekte olan fötüsün yaşamında kritik bir rol üstlenen yaşam bağıdır. Plasenta-fötüs arasındaki ilişki, göbek kordonu aracılığıyla sağlanır. Göbek kordonu, gebeliğin ilk döneminin ilerleyen haftalarına doğru ultrasonografik olarak her zaman görülebilen, çoğu olguda tüm uzunluğu gözlenebilen fetal bir yapıdır (Arısan 1978). Normal 20 haftalık gebelikte göbek kordonu 32 cm. iken gebeliğin son haftalarında 55-65 cm.'ye ulaşmaktadır (Sternberg 1992). Göbek kordonu yaşam başladıktan sonra kaybolur. Fötöplental ünitenin en önemli bileşenidir ve ekstrauterin yaşamın başlangıcında belirleyici bir rol oynar (Arısan 1978).

Göbek kordonunda yer alan iki arter ve bir ven gevşek, proteoglikandan (%95 polisakkarit, %5 protein) zengin bir matris olan Wharton jeli (WJ) içinde gömülüdür. Bu jel, bir poliüretan yastık gibi fiziksel özelliklere sahiptir, dönmeye ve kompresyona dirençlidir. Bu özellik, plasenta ve fötüs arasındaki hayati vasküler yapıların korunmasını sağlar (Moore ve Persuad 1993, Ptaldring 2005). Wharton jeli; metabolik olarak aktif bir doku olup amniotik kavite ve umbilikal damarlar arasındaki sıvı alışverişinde rol alır.

#### 1.5. Kordon Kanı

Bebeğin doğumundan sonra göbek kordonunun plasenta tarafında kalan kısmında bulunan kana "kordon kanı" denir (Utku 2006). Yaklaşık 100 ml civarında olan bu kan doğum sonrasında plasenta ile atılır.

**Tablo 1.1.** Göbek Kordonunun Kan Gazı Değerleri (Gökşin ve ark. 1996).

	Umbilikal Arter	Umbilikal Ven
<b>pH</b>	7.24±0.07	7.32±0.06
<b>pO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	17.9±6.9	28.7±7.3
<b>pCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	56.3±8.6	43.8±6.7
<b>Bikarbonat(HCO<sub>3</sub>) (mEq/L)</b>	24.1±2.2	22.6±2.1
<b>Hemoglobin (g/dl)</b>	16	16



Kordon kanını oluşturan umbilikal arter ve umbilikal ven içinde akan kan içerik olarak birbirinden farklıdır. Kordon veni fötüsa oksijenize olmuş kanı taşırken, iki küçük arteri fötüstan deoksijenize kanı plasentaya taşır. Kordon arter kanı fötal asit baz durumunu yansıtırken venöz kan maternal asit-baz durumunu ve plasentanın fonksiyonunu yansıtır (Cunningham ve ark. 2005). Kordon arter kanı, venöz kana göre daha düşük pH, pO<sub>2</sub>' ye ve daha yüksek pCO<sub>2</sub>, bikarbonata sahiptir. Yenidoğanda göbek kordonundan alınan kan pH' sı, kan gazı değerleri ve hemoglobin değerleri tablo 1.1' de verilmiştir (Gökşin ve ark. 1996).

Fötüste bulunan hemoglobine fötal hemoglobin (HbF) denir ve HbF annede bulunandan %50 daha fazladır. Fötal Hemoglobinin 2,3 Difosfogliserat'a ilgisi azdır. Bu yüzden erişkin hemoglobininin daha çok oksijen bağlar ve anne karnındaki fötüsün kanına bol oksijen taşınmasını sağlar (Yılmaz 2000).

Kordon kanı ile yetişkin kanı arasındaki bazı parametreler aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 1.2).

**Tablo 1.2.** Kordon ve Yetişkin Kan Örneklerinde Bazı Parametreler (Kurutaş ve ark. 2003'den değiştirilerek alınmıştır) \*P<0.01, \*\*P<0.05, \*\*\*P>0.05

Parametreler	Kordon Kanı	Yetişkin Kanı
N	24	30
Lökosit (K/μL)	11.64±0.49*	7.76±2.14
Eritrosit (M/μL)	4.12±0.39***	4.29±0.15
Hemoglobin (g/dL)	14.85±0.36***	13.28±1.10
Hematokrit (%)	41.40±1.03***	39.77±2.07
Ortalama eritrosit hacmi (fL)	101.65±1.16*	86.20±4.77
Trombosit (K/μL)	259.04±11.25*	210.61±15.40
Eritrosit dağılım aralığı (%)		
Demir (μg/dl)	166.90±13.99*	85.80±19.72
TDBK (μg/dl)	216.16±15.41*	388.40±97.07
Ferritin(ng/mL)	119.26±24.32*	45.09±23.83

### 1.5.1. Kordon Kanının Toplanması ve Saklanması

Kordon kanı, yavru doğar doğmaz ilk 10 dakika içinde, göbek bağı kesildikten sonra göbek bağının plasenta tarafında kalan bölümünden alınır. Genelde toplama işlemi doğum esnasında doğumu yaptıran hekim tarafından yapılır. Hem normal yolla hem de sezaryan doğumlarda uygulanabilir. Bu kan, toplanmadığı tüm durumlarda plasenta ile birlikte atıldığından, toplanması normal doğum prosedürünü ve bebeği herhangi bir şekilde etkilememektedir. Sadece birkaç dakika alan kordon kanının toplanması işlemi; basit, tehlikesiz ve acı vermeyen bir uygulamadır. Yavru doğduktan hemen sonra göbek kordonunun ortasına "klemp" (mandal) takılır ve göbek kordonu kesilir. Bu ayrılmadan hemen sonra eğer kordon kanı toplanacaksa plasentaya bağlı olan kordonun içindeki kan pıhtılaşmayı önleyici madde içeren kan torbası içine toplanır. Kanın yerçekimiyle kolayca alınması için torbanın plasentaya göre daha aşağıda tutulması faydalı olacaktır. Bu yöntem, ne anne ne de yavruya acı vermez, risk taşımaz, doğum sürecini etkilemez. Fazla zaman almayan, ortalama 5 dakika süren kolay bir işlemdir. Yaklaşık 35–120 ml kan alınabilmektedir. Toplanan kan en geç 24-36 saat içinde çalışma yapılacak laboratuara ulaştırılmalıdır. Kordon kanı laboratuara ulaşınca kadar oda sıcaklığında muhafaza edilmelidir. Hava aşırı sıcak olmadığı müddetçe buz, kuru buz gibi soğutucular kullanmaya veya buzdolabına koymaya gerek yoktur. Asla derin dondurucuya konulmamalıdır. Laboruarda özel yöntemler ile dondurulur ve -196°C' de, sıvı azot içinde saklanır (Utku A. 2006). Kordon kanının laboratuarlarda saklama süresi olarak belirlenmiş bir zaman bulunmamakla birlikte, uygun koşullarda ortalama 15 yıl saklandıktan sonra hücre canlılığı %64–92 oranında (ortalama %80) bulunmuştur (Kobylka ve ark. 1998).

Kordon kanının toplanması, işlenmesi ve özellikle de çoğaltılması uzmanlık ve deneyim gerektiren konulardır. Bu doğrultuda özel laboratuvar koşulları ve bu konuda yetişmiş eleman gerekmektedir (Elias ve ark. 2003). Göbek kordonu kanı (GKK) toplanmasında doğum hekimi de bilgilendirilmeli ve eğitilmelidir. New York hastanelerine 1993-1999 yılları arasında yapılan 9205 GKK bağıışı olgularında kordon kanı miktarını etkileyen faktörler incelendiğinde doğum şeklinin, kordon uzunluğunun, indüksiyonun, kordon kanı toplama süresinin, bebek ağırlığının, çoğul gebeliklerin, plasenta ağırlığının ve doğum süresinin GKK miktarını anlamlı biçimde

etkilediği gösterilmiştir. Maternal ırk farkları gözden geçirildiğinde beyaz ırkta Afrikalı Amerikalılara ve Asyalılara göre daha fazla kan elde edildiği gözlenmiştir. Yavrunun giriş yerinin mesafesi göz önüne alınarak kordonun olabildiğince uzun bırakılmasının ve kanın doğumdan sonra olabilecek en kısa sürede alınmasının kök hücre miktarının artırılmasını sağladığı sonucuna varılmıştır (Surbek ve Holzgreve 2001, Jones 2003). Göbek kordon kanı hematopoetik kök hücre kaynağı olarak kemik iliğine göre güçlü bir alternatiftir. Ancak içerdiği hücre miktarı yetişkinlerde yetersiz kalabilmektedir. Yetersiz sayıda kök hücre içermesi GKK'nın temel dezavantajları arasındadır. Bu durum nakledilen hücrelerin organizma tarafından tanınmasında başarısızlığa neden olabilmektedir ve kemik iliği transplantasyonuna göre tanınma daha yavaş olmaktadır. Bu açıdan bakıldığında GKK'dan elde edilen öncü hücrelerin vücut dışında çoğaltılması oldukça önemli bir aşamadır (Cohen ve Nagler 2003). Kordon kanı içerisinde mezansimal kök hücrelerde daha erken aşamaya ait öncül hücrelerin bulunduğu, bunların uygun koşullarda uyarılarak kalp, sinir, kas, kıkırdak, karaciğer hücrelerine dönüşebildiği gösterilmiştir (Kögler ve Radke 2005).

Türkiye'de ilk kordon kanı transplantasyonunu 1995'te gerçekleştiren ve ilk kordon kanı bankasını 1994'te kuran Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesidir. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi kuruluşundan beri Eurocord'a (Avrupa'da kordon kanı transplantasyonu uygulayan merkezler birliği) üyedir. Bankaya 1994-2003 yılları arasında ailesinde Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL), Akut Myeloblastik Lösemi (AML), talasemi, aplastik anemi, solid tümör, immun yetmezlik gibi hastalıklar bulunduranlardan 100 ünite kan alınmıştır. Bunlardan transplantasyon endikasyonu olan ve human lökosit antijenleri (HLA) uygunluğu gösteren 6 olguya kordon kanı kök hücre nakli yapılmıştır. Nakillerden dördü talasemi, diğerleri akut lösemi için yapılmıştır. Talasemi için sadece kordon kanı, akut lösemilerden biri için önce kordon kanı daha sonra kemik iliği, diğeri için ise ardışık kemik iliği ve kordon kanı nakli uygulanmıştır. Nakillerin beşi Ankara Tıp Fakültesinde biri Hacettepe Tıp Fakültesinde gerçekleşmiştir. Bu yöntem ile bugün dört talasemi hastası transfüzyondan kurtulmuş olarak, kardeşinin hücreleri ile sağlıklı bir şekilde yaşamaktadır (Apak 2004).

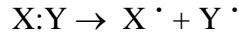
## 1.6. Serbest Radikaller

Serbest radikaller, tüm canlı hücrelerde üretilen kararsız yapıda bir ya da daha fazla eşlenmemiş elektronlardan oluşan yapılardır (Gilbert 2000, Cooper ve ark. 2002). Dış orbitallerinde bir veya daha fazla eşlenmemiş elektron bulunduran bu atom veya moleküller bu özelliklerinden dolayı oldukça reaktif bir yapıya sahiptir (Gilbert 2000, Fang ve ark. 2002). Reaktif oksijen ve nitrojen türleri insanlarda çeşitli fizyolojik ve patolojik durumlarda oluşurlar (Beal 2002). Serbest radikallerin büyük çoğunluğu *invivo* olarak üretilir ve amino asitler, yağ asitleri, karbonhidratlar ve nükleotitler gibi birçok biyolojik molekülü okside edebilirler (Cooper ve ark. 2002).

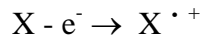
Biyolojik sistemlerde oluşan radikaller organik veya inorganik moleküller şeklinde olabilirler. Pozitif yüklü, negatif yüklü veya elektriksel olarak yüksüz olabilirler. Eşlenmemiş elektronun belirtilmesi amacıyla üst kısımlarına yazılan bir nokta (X<sup>•</sup>) ile gösterilirler (Akkuş 1995).

Serbest radikaller üç yolla meydana gelirler (Akkuş 1995):

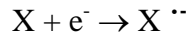
1-Kovalent bağlı normal bir molekülün, her bir parçasında ortak elektronlardan biri kalacak şekilde hemolitik bölünmesi ile radikaller oluşur.



2-Kovalent bağlı normal bir molekülden tek bir elektronun kaybı veya bir molekülün heterolitik bölünmesi. Heterolitik bölünmede kovalent bağı oluşturan her iki elektronlar atomların birinde kalırlar. Böylece serbest radikaller değil iyonlar meydana gelirler.



3-Normal bir moleküle tek bir elektronun eklenmesiyle oluşur.



### 1.6.1. Serbest Radikal Kaynakları

İnsanlar aerobik metabolizmaya sahip oldukları için hayatları boyunca potansiyel serbest radikal üreticisi konumundadırlar. Birçok sistem ve metabolizma üzerine etkili olan serbest radikaller normal metabolik olaylar sırasında ortaya çıkabildikleri

gibi çok çeşitli dış etkenlere bağlı olarak da oluşabilirler (De Zwart ve ark. 1999, Fang ve ark. 2002).

#### Endojen Kaynaklar

- Elektron transport sistemi
- Oksidaz enzim sistemleri
- Çeşitli hastalıklar ( enfeksiyonlar, kalp hastalığı vs )
- İmmun sistem aktivasyonu ve fagositoz
- Otooksidasyon reaksiyonları
- İskemi / reperfüzyon hasarı
- Ağır egzersiz

#### Ekzojen Kaynaklar

- Hava kirliliği ve sigara
- UV, ısı ve stres gibi nedenler
- Bazı ilaçlar ( doksorubisin, bleomisin ) ve alkol
- Çeşitli kimyasallar: Asbest, CCl<sub>4</sub>
- Diyetle veya ekzojen olarak aşırı alınan eser elementler ( Fe, Cu, Hg )

### **1.6.2. Serbest Oksijen Radikalleri ve Reaktif Oksijen Türleri**

Serbest oksijen radikallerinin (SOR) biyolojik sistemlerdeki varlığı ilk olarak 1954 yılında Gerschmsn ve ark. tarafından tespit edilmiştir (Turrens 1991). Aerobik yaşamın temel esasını, canlının su ya da havadan aldığı oksijen yardımıyla, karbon ve hidrojen içeren besin maddelerinin organizma içinde bol miktarda yakılmasıyla elde edilen, kimyasal ve termal enerji oluşturur. Yaşamın sürdürülmesinde büyük önem taşıyan bu kimyasal tepkimelerin bazı basamaklarında oksijen indirgenir ve süperoksit radikali (O<sub>2</sub><sup>·-</sup>) ve hidroksil radikali ( OH<sup>·</sup> ) gibi serbest radikaller oluşur. Ayrıca serbest radikal olmayıp, onlar kadar reaktiviteye sahip hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), hipoklorit asit (HOCl) gibi ürünler meydana gelmektedir. Bu ürünlerin tümüne birden “reaktif oksijen türleri” (ROT) denir (Gutteridge ve Halliwell 1993, Dündar ve Aslan 1999).

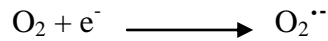
**Tablo 1. 3.** Bazı Reaktif Oksijen Türleri (Dündar ve Aslan (1999)' dan değiştirilerek alınmıştır)

Radikal	Simge
Hidrojen	H
Süperoksit	O <sub>2</sub> <sup>·</sup>
Hidroksil	OH <sup>·</sup>
Hidrojen peroksit	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
Singlet oksijen	<sup>1</sup> O <sub>2</sub>
Perhidroksi radikal	HO <sub>2</sub>
Peroksil radikal	ROO <sup>·</sup>
Triklorometil	CCl <sub>3</sub>
Thyl radikali	RS
Alkoksil	RO <sup>·</sup>
Nitrojen oksit	NO
Nitrojen dioksit	NO <sub>2</sub>

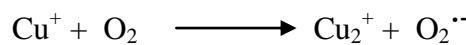
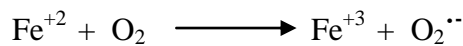
Tablo 1.3' de de görüldüğü gibi reaktif özellikteki bu ürünler aslında mtikondiyal oksidasyon, vücutta oksijenin taşınması, sitokrom p450 aktivitesi, prostaglandin sentezi ve yangı oluşumu gibi fizyolojik olaylara karşı homeostasisin sağlanması sırasında ortaya çıkar (Dündar ve Aslan 1999).

### 1.6.2.1. Süperoksit Radikali

Oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu kararsız bir yapı olan süperoksit radikal anyonu meydana gelir (Bingöl ve ark. 1993). Süperoksit radikali tüm aerob hücrelerde oksijenin taşınması esnasında solunum zincirinde sürekli şekillenmektedir (Aruoma 1994, Reiter 1997).



İndirgenmiş geçiş metallerinin otooksidasyonu süperoksit radikali meydana getirir.

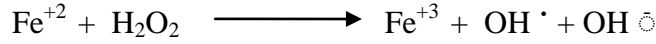


Bu reaksiyonlar geri dönüşümlüdürler. Bu yüzden, geçiş metalleri iyonlarının oksijenle reaksiyonları geri dönüşümlü redoks reaksiyonları olarak bilinmektedir (Akkuş 1995).

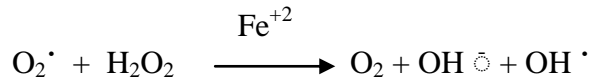
Süperoksit radikali, yarı ömrü oldukça uzun bir serbest radikal olmakla birlikte oluştuğundan sonra bulunduğu yerden çevreye yayılma yeteneğinin düşük olması nedeniyle tek başına direk etkisi fazla değildir. Süperoksit radikalinden, süperoksit dismutaz enzimi ile H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oluşur. Nitrik oksit ile reaksiyona girip peroksinitriti oluşturması da konakçı savunması için önemlidir (Berlett ve Stadtman 1997).

### 1.6.2.2. Hidroksil Radikali

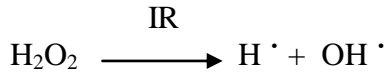
Yarılanma ömrü kısa ve oldukça güçlü bir serbest radikal olan hidroksil radikali asıl olarak Fe<sup>+2</sup> molekülünün de katıldığı Fenton reaksiyonu ile oluşur (Cheeseman ve Slater 1993).



Süperoksit radikali ile hidrojen peroksitin reaksiyonu sonucu çok toksik olan hidroksil radikali oluşur. Bu reaksiyona Haber - Weiss reaksiyonu adı verilir.



İyonize radyasyon etkisi ile de OH<sup>·</sup> oluşur.

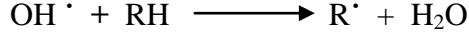


Kısa ömürlü OH<sup>·</sup> radikali biyomoleküllerle nonspesifik olarak sınırlı bir difüzyon ile etkileşir. Bu nedenle hidroksil radikalinden oluştuğu bölgenin birkaç nanometreden daha yakınında bulunan karbonhidratlar, lipitler, proteinler ve nükleik asitler etkilenir (Chen ve Schopfer 1999).

Hidroksil radikalleri en reaktif serbest radikallerdir. Yarı ömürleri kısa olduğundan, genellikle oluştuğu bölgede zarara yol açarlar. Bu nedenle etki alanları dardır (Niki 1993). Hidroksil radikalinin in vivo olarak 37 °C' de yarılanma ömrü 1x10<sup>-9</sup> sn olduğu tahmin edilmektedir (Reiter 1997).

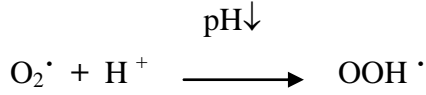
### 1.6.2.3. Karbon Merkezli Radikaller

Hidroksil radikali lipid, protein gibi çeşitli biyomoleküllerden bir “H” atomunu ayırarak bu moleküllerin oksidasyonuna ve karbon merkezli radikallerin oluşmasına neden olur (Cheeseman ve Slater 1993).



### 1.6.2.4. Perhidroksil Radikali

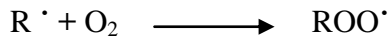
Süperoksit radikali asidik ortamda daha reaktif olup protonlanarak kendisinden daha kuvvetli bir oksidan olan  $\text{OOH}^\cdot$  radikalini oluşturur (Cheeseman ve Slater 1993).



### 1.6.2.5. Peroksil Radikali

Karbon merkezli radikaller hızlı bir şekilde oksijen ile reaksiyona girerek  $\text{ROO}^\cdot$  ni oluştururlar. Peroksidasyonu başlatabilen peroksil radikali çok uzun ömürlüdür (Cheeseman ve Slater 1993).

Lipit peroksidasyonundaki zincir reaksiyonunu devam ettirir (Gutteridge ve Halliwell 1993, Niki 1993).



### 1.6.2.6. Alkoksil Radikali

Lipitlerle hızla reaksiyona girerek onların oksidasyonunu başlatır.  $\text{ROO}^\cdot$  radikalinden bir oksijen atomunun çıkarılması sonucu  $\text{RO}^\cdot$  oluşur (Cheeseman ve Slater 1993).



### 1.6.2.7. Singlet Oksijen

Singlet oksijen, ortaklanmamış elektronu olmadığı için radikal olmayan reaktif oksijen molekülüdür. Serbest radikal reaksiyonları sonucu meydana geldiği gibi serbest radikal reaksiyonlarının başlamasına da sebep olur (Akkuş 1995).

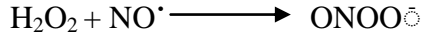
Yapısında ortaklanmamış elektron bulundurmaması sebebiyle serbest oksijen radikali olmayıp reaktif oksijen türleri grubunda yer alan bir moleküldür. Singlet oksijen, oksijen elektronlarının dışardan enerji alması sonucu kendi dönüş yönünün ters yönündeki farklı bir yörüngeye geçmesi ile oluşabileceği gibi,  $O_2^*$  radikalinin dismutasyonu ve myeloperoksidaz (MPO) enziminin katalizlediği  $H_2O_2$ ' nin HOCl ile reaksiyonu sonucunda da oluşabilir (Daugherty ve ark. 1994).

### 1.6.2.8. Nitrik Oksit

Renksiz ve son derece toksik bir gaz olan NO, serbest radikal yapısında olmasından dolayı yarı ömrü çok kısadır. Nitrik oksit lipofilik özellikte olup oksijensiz ortamda oldukça stabildir ve suda erir (Moncada ve ark. 1989). Düşük konsantrasyonlarda iken, ortamda oksijen varlığında dahi stabilitesini koruyabilen NO bilinen en düşük molekül ağırlıklı, reaktif memeli hücreleri sekresyon ürünüdür (Grisham 1997). Özellikle vasküler endotel hücrelerde ve fagositlerde üretilir. Diğer vasküler endotel gevşetici faktörlerden farklı olarak süperoksit radikali ile reaksiyona girerek, radikal olmayan fakat reaktif bir oksijen türevidir olan peroksinitrit ( $ONOO^-$ ) oluştururlar (Aruoma 1994, Akkuş 1995). Damar düz kaslarında vazodilatasyon, trombosit agregasyonunun inhibisyonu ve sinyal iletimi gibi görevleri vardır (Beal 2002). Stres koşulları altında sinyal iletim yolunda görev alan NO, ortamdaki süperoksit ve diğer reaktif oksijen radikalleri ile karşılıklı etkileşim halindedir (Beligni ve Lamattina 1999). Nitrik oksitin hem fizyolojik hem de fizyopatolojik süreçlerde rolleri vardır. Yangısal olaylarda sitokin ve endotoksinler tarafından uyarılarak üretimi artırılır ve parazitlerin öldürülmesinde rol oynar. Nitrik oksit insan metabolizmasına faydalıdır, ancak fazlası toksik etkili olabilir. Toksik etkisini peroksinitrit aracılığıyla yapar (Halliwell 1994).

### 1.6.2.9. Peroksinitrit

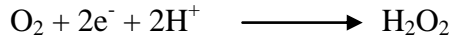
Süperoksit radikali veya hidrojen peroksitin NO<sup>•</sup> ile reaksiyona girmesi ile oluşur (Berlett ve Stadtman 1997). Nöronal hasarda bir eksitasyon sitotoksin olarak rol alır (Baranano ve Snyder 2001).



Oluşan peroksinitrit radikalinin oksidatif potansiyeli O<sub>2</sub><sup>•</sup> ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>' ye göre daha yüksektir (Fang ve ark. 2002). Okside edici gücü de OH<sup>•</sup> radikaline göre çok daha fazladır (Beckman ve Tsai 1994).

### 1.6.2.10. Hidrojen Peroksit

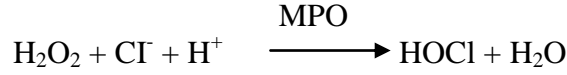
Oksijen molekülünün iki elektron alarak indirgenmesi veya yapıya iki hidrojen atomunun eklenmesiyle oluşur (Cheeseman ve Slater 1993). İki süperoksit molekülü iki proton alarak hidrojen peroksit ve moleküler oksijeni oluştururlar (Minotti 1990, Reiter 1997).



Membranlardan kolayca geçebilen, uzun ömürlü, suda iyi çözünen bir oksidandır. Bu nedenle üretildiği yerden uzakta da zararlı etkisini gösterebilir. Hidrojen peroksit bir radikal olmadığı halde reaktif oksijen türleri içine girer ve serbest radikal biyokimyasında önemli rol oynar. Çünkü H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, Fe<sup>+2</sup> veya Cu<sup>+</sup> (geçiş metalleri) varlığında daha hızlı gerçekleşen bir reaksiyonla O<sub>2</sub><sup>•-</sup> ile birlikte en reaktif radikal olan OH<sup>•</sup> ni oluşturur (Akkuş 1995, Reiter 1997).

### 1.6.2.11. Hipoklorik Asit

Nötrofiller, MPO enziminin katalizlediği reaksiyonla güçlü oksidatif bir yapı olan hipokloriti oluşturur (Hawkins ve ark. 2003). Çok güçlü bir oksidan olup, nötrofillerde hücrel savunmanın bir parçası olarak bakterisidal amaçla üretilir (Aruoma 1994).



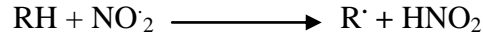
### 1.6.2.12. Ozon

Ozon atmosferde solar radyasyona karşı önemli bir koruyucu tabaka olan soluk mavi bir gazdır. Yeryüzü seviyesinde ise çok toksik ve oksidan bir hava kirleticidir.

Ozon, bazı fotokopi makinalarında ve bilimsel ekipmanlarda kullanılan şiddetli ışık kaynağı vasıtasıyla oluşur ve şehrin havasını kirletir. Ozon solunum sistemimde kısa sürede hasara yol açar (Aruoma 1994).

### 1.6.2.13. Azotdioksit Radikali

Kirli hava içerisinde bulunan, sigara içimi ile de inhale edilen kesif kahverengi zehirleyici bir gazdır. İyi bir lipid peroksidasyonu başlatıcısıdır. Doymamış lipidlerden allilik (çift bağa komşu karbona bağlı) hidrojeni çekerek otooksidasyonu başlatabilir (Niki 1993).



### 1.6.3. Serbest Radikallerin Etkileri

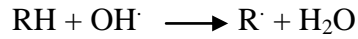
Serbest radikaller organizmada mikroorganizmaların öldürülmesi, düz kas tonusunun ayarlanması ve sitokrom p450 oksidasyonları gibi önemli fizyolojik reaksiyonları düzenlerler. Serbest radikaller fazla oluştuğları zaman reaktif oldukları için hücrede lipid, DNA, protein ve karbonhidrat gibi hücre komponentlerini etkileyerek hücre ve dokularda zararlı etkilere yol açarlar (Dündar ve Aslan 1999, Velioğlu 2000).

### 1.6.3.1. Lipitler Üzerine Etkileri

Hücrelerin reaktif oksijen türlerine karşı en hassas komponentleri lipitlerdir. Membrandaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları, serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyon ürünlerini oluştururlar. Membran lipitlerindeki çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA) serbest radikaller tarafından oksidasyonuna lipit peroksidasyonu denir. Lipit peroksidasyonunu OH<sup>·</sup> radikali başlatmaktadır. Oluşan yıkım zincirleme reaksiyon şeklinde devam eder ve zar bütünlüğü geri dönüşümsüz olarak bozular. Zincir reaksiyonları üç safhada gerçekleşmektedir (Akkuş 1995).

#### a. Başlatma Safhası

Serbest radikalın doymamış yağ asitindeki metilen grubundan bir hidrojen atomunu uzaklaştırmasıyla lipit peroksidasyonu başlar. Serbest radikal, lipit molekülünden bir hidrojen atomu çıkartarak karbon merkezli lipit radikalının (R<sup>·</sup>) oluşmasına yol açmaktadır (Gutteridge ve Halliwell 1993, Niki 1993, Kargın ve Fidancı 2000).



#### b. İlerleme Safhası

Bu safhada, lipit radikali dayanıksız bir bileşik olup bir takım değişikliğe uğrar. İlk olarak molekül içi çift bağların pozisyonlarının değişmesi ile dien konjugatları meydana gelmektedir. Daha sonra lipit radikalının moleküler oksijen ile reaksiyona girmesi ile lipit peroksil radikali (ROO<sup>·</sup>) meydana gelmektedir.

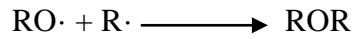
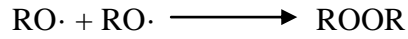
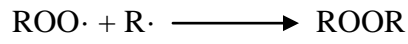
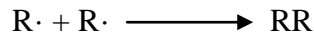
Lipit peroksil radikalleri, membran yapısındaki diğer poliansatüre yağ asitlerini etkileyerek yeni lipit radikallerinin oluşumuna yol açarken, kendileri de açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipit hidroperoksitlerine dönüşürler. Olay bu şekilde kendi kendine katalizlenerek devam eder. Oluşan lipit hidroperoksitleri geçiş metalleri katalizi ile yıkıldığında çoğu zararlı olan aldehitler oluşur. Bu bileşiklerden biri olan malondialdehit (MDA), üç veya daha fazla çift bağ ihtiva eden yağ asitlerinin

peroksidasyonu sonucu meydana gelir. Malondialdehit miktarı, tiobarbitürik asit testi ile ölçülmekte ve bu yöntem lipit peroksidasyon düzeylerinin saptanmasında sıklıkla kullanılmaktadır. Ayrıca lipit hidroperoksitlerin parçalanması ile etan, bütan ve pentan gibi gazlar da oluşmaktadır ( Akkuş 1995, Mayes 1996).

Geçiş metallere (Fe<sup>+</sup>, Cu<sup>+</sup>) varlığında lipit hidroperoksitleri (ROOH) alkoksil radikalleri (RO<sup>•</sup>) ve peroksil radikalleri (ROO<sup>•</sup>) oluşturmak üzere ayrışır. Bu nedenle Fe<sup>+</sup> ve Cu<sup>+</sup> geçiş metalleri lipit peroksidasyonunun hızını artırırlar (Gutteridge ve Halliwell 1993, Niki 1993).

### c. Zincirin Uzamasının Durması

Lipit peroksidasyonuna bağlı olarak oluşan serbest radikaller (ROO<sup>•</sup>, RO<sup>•</sup> ve R<sup>•</sup>) ya birbirleri ile reaksiyona girerler ve inaktif kondenzasyon ürünlerini verirler ve zincir uzaması durur.



Ya da zincir uzamasının durması değişik yapı ve yetenekteki bazı bileşikler tarafından gerçekleştirilir. Bu bileşiklere oksidasyona karşı oldukları için antioksidan adı verilir. Antioksidanlar, bu maddelerdeki istenmeyen değişiklikleri önler ya da ortadan kaldırır (Frei ve ark. 1988, Murray ve ark. 1993).

Lipit peroksidasyonu hücre zarının akışkanlığını ve permeabilitesini artırarak zar bütünlüğünün bozulmasını sağlar ve hücre içi ile dışındaki iyon dengesi bozulur. Ayrıca membrana bağlı enzimlerin ya da hormonların hücrelere girmelerine yardım eden yüzey reseptör moleküllerinin inaktivasyonuna neden olur (Akkuş 1995, Kargın ve Fidancı 2000).

### **1.6.3.2. Proteinler Üzerine Etkileri**

Proteinler serbest radikallerin etkisine karşı lipitlerden daha az hassastırlar. Etkilenme dereceleri içerdikleri aminoasit kompozisyonuna bağlıdır. Triptofan, fenilalanin, tirozin, metiyonin, histidin ve sistein gibi doymamış bağ ve sülfür içeren aminoasitlerden meydana gelmiş IgG ve albumin gibi proteinler serbest radikallerden kolaylıkla etkilenirler. Özellikle sülfür radikalleri ve karbon merkezli radikaller meydana gelir. Serbest radikallerin meydana getirdiği hasar sonucunda proteinlerde fragmantasyon, çapraz bağlanmalar ve proteinlerin agregasyonu oluşur (Kargin ve Fidancı 2000).

Proteinler üzerine olan serbest radikal hasarı birikmiş ise ya da belirgin proteinlerin spesifik bölgesi üzerinde yoğunlaşmışsa hücrenin canlılığı bakımından zararlı etki yapar. Enzimler de protein yapısında oldukları için serbest radikaller enzim aktivitelerinde de değişiklikler meydana getirirler. Hem proteinleri de serbest radikallerden önemli oranda zarar görürler. Özellikle oksihemoglobinin,  $O_2^-$  veya  $H_2O_2$  ile reaksiyonu methemoglobin oluşumuna sebep olur (Akkuş 1995).

### **1.6.3.3. Karbonhidratlar Üzerine Etkileri**

Karbonhidratlar diğer hücresel yapılara göre daha dayanıklıdır. Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksit, peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelir. Okzoaldehitler DNA, RNA ve proteinlere bağlanabilme ve aralarında çapraz bağlar oluşturma özelliklerinden dolayı antimitotik etki gösterirler. Kanser ve yaşlanma olaylarında rol oynarlar (Akkuş 1995, Kargin ve Fidancı 2000).

### **1.6.3.4. Nükleik Asitler ve DNA Üzerine Etkileri**

İyonize edici radyasyonla oluşan serbest radikaller, DNA'yı etkileyerek hücrede mutasyona ve ölüme yol açarlar. Hidroksil radikali, deoksiriboz ve bazlarla kolayca reaksiyona girerek değişikliklere yol açar. Aktive olmuş nötrofillerden kaynaklanan  $H_2O_2$ , membranlardan kolayca geçer ve hücre çekirdeğine ulaşarak DNA hasarına, hücre disfonksiyonuna sebep olur. DNA'daki bu değişiklikler çok ağır olduğunda

hücre ölür ve uzaklaştırılır. Bu sebeplerden dolayı DNA, serbest radikallerden kolay zarar görebilir önemli bir hedefdir (Cheeseman ve Slater 1993).

### **1.7. Organizmadaki Antioksidan Savunma Sistemleri**

Normal fizyolojik koşullarda hücreler, oluşan serbest radikal ürünleri ve peroksitler gibi moleküllerin neden olabileceği oksidatif hasara karşı antioksidan savunma sistemleri tarafından korunur. Bu antioksidan moleküller serbest radikallerin temizlenmesinde ve dolayısıyla oksidatif hasarın önlenmesinde görevlidirler (Kelly 1988, Fang ve ark. 2002). Organizma bu özelliği sayesinde homeostasis sağlanması için serbest radikaller ile antioksidanlar arasında bir denge oluşturur. Bu dengenin bozulması reaktif oksijen türlerinin neden olduğu hasarları da beraberinde getirir (Akkuş 1995).

Antioksidanlar etkilerini ya serbest radikal oluşumunu önleyerek ya da oluşan serbest radikallerin etkisiz hale getirilmesini sağlayarak gösterirler (Kelly 1988, Aydın ve ark. 2001, Fang ve ark. 2002). Antioksidanlar tarafından serbest radikal oluşumunun önlenmesi, başlatıcı reaktif türevlerinin uzaklaştırılması, oksijenin uzaklaştırılması veya konsantrasyonunun azaltılması ve katalitik metal iyonlarının uzaklaştırılmasıyla sağlanır.

Antioksidanların başlıca etki şekilleri:

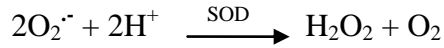
- Serbest radikal üreten kimyasal reaksiyonları durdurarak zincir kırıcı etki gösterirler.
- Serbest radikalleri etki alanlarından toplayarak temizler.
- Reaksiyon hızını baskılayarak radikal üretimini azaltırlar.
- Oluşan hücre hasarını onarırlar.
- Organizmadaki süperoksit dismutaz gibi endojen antioksidan enzimler ile enzimatik olmayan antioksidanların sentezini arttıırırlar (Akkuş 1995, Dünder ve Aslan 1999).

### 1.7.1. Enzimatik Antioksidanlar

Başlıca enzimatik antioksidanlar, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), selenyum bağımlı glutasyon peroksidaz (GSH-PX), glutasyon-S-transferaz (GST) ve glutasyon redüktaz (GR)'dir (Aydın ve ark. 2001).

#### 1.7.1.1. Süperoksit Dismutaz

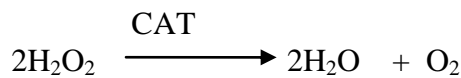
İlk olarak 1969 yılında McCord ve Fritovich tarafından tanımlanmıştır (Turrens 1991). Süperoksit radikalinin hidrojen peroksit ve oksijene dönüşümünü sağlar. Spontan reaksiyondan 10.000 kat daha hızlı bir oranda reaksiyonu katalizler (Pippenger ve ark. 1998).



Süperoksit Dismutaz enzimi insan vücudunda beşinci en yaygın proteindir ve yapılarında bakır (Cu), çinko (Zn) veya mangan (Mn) içerir (Velioğlu 2000). Ekstrasellüler aktivitesi intrasellüler aktivitesinden çok düşüktür (Akkuş 1995). Bu enzim serbest radikal zararının önlenmesinde ilk basamağı oluşturur. Eğer SOD enzimi yeterince etkin olursa süperoksit radikalinden daha reaktif ve dolayısıyla tehlikeli olan hidroksil radikalinin oluşumu da engellenmiş olur (Pippenger ve ark. 1998, Velioğlu 2000).

#### 1.7.1.2. Katalaz

Katalaz, esas olarak peroksizomlarda lokalize olan ve yapısında dört hem grubu bulunan bir hemoproteindir. Hücrede sitozol ve peroksizomlarda yerleşmiştir. Katalaz, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> seviyesini düzenler. Süperoksit dismutaz aracılığıyla oluşan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> biyolojik sistemler için zararlıdır ve Fenton ve Haber – Weiss reaksiyonları ile hidroksil radikallerinin oluşmasına neden olur. Bu nedenle, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'in uzaklaştırılması gerekir. Hücre içinde H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'i yıkan enzimlerden birisi katalazdır (Pippenger ve ark. 1998, Velioğlu 2000).

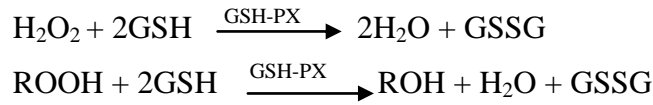




Katalaz enzimi, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> varlığında bazı peroksidaz tipi reaksiyonları yürüterek metanol ve etanol gibi alkolleri aldehitleri olan formaldehit ve asetaldehite oksitler (Aydın ve ark. 2001).

### 1.7.1.3. Glutasyon Peroksidaz

Glutasyon peroksidaz, hidrojen peroksit ve büyük moleküllü lipit hidroperoksitlerinin indirgenmesini katalizler. Bu enzim dört protein alt ünitesinden oluşan tetramerik bir yapıda olup her bir ünitenin aktif bölgesinde bir atom selenyum (Se) elementi bulunur. Katalaza benzer olarak GSH-PX, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'yi suya indirger (Pippenger ve ark. 1998). Fagositik hücelere solunum patlaması sonucu oluşan hidrojen peroksitine karşı hücreyi korur (Akkuş 1995).



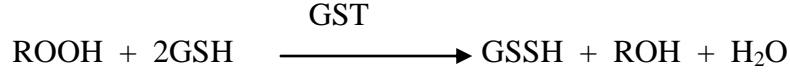
Bu reaksiyonla lipit hidroperoksitlerinden RO<sup>•</sup>, OH<sup>•</sup> ve MDA oluşumu engellenmiş olur. Böylece lipit peroksidasyonun başlaması önlenerek, hücre zarı bütünlüğü korunur (Draper 1993, Pippenger ve ark. 1998).

Hücre zarı bütünlüğünün korunmasında GSH-PX enziminin etkinliği, vitamin E ve selenyum varlığında artar. Eritrositler, tiroid bezi, akciğer, kalp, beyin, beyincik, dalak ve pankreasın da yer aldığı birçok organ sadece selenyuma bağlı GSH-PX enzimine sahiptir. Karaciğer, iskelet kasları ve renal korteks ise selenyumdan bağımsız GSH-PX enzimi de içermektedir (Bakel ve ark. 2000).

### 1.7.1.4. Glutasyon-S-Transferazlar

Glutasyon-S-transferazlar, iki protein alt biriminden oluşan bir enzim ailesidir. Genel olarak üç sitozolik ve bir de mikrozomal olmak üzere 4 ana gruba ayrılırlar. Bu enzim grubu, organizmaya giren ksenobiyotiklerin biyotransformasyonunda önemli rol oynarlar. Ksenobiyotikler, canlı sistemlere yabancı olan ilaç, böcek öldürücü, petrol ürünleri gibi maddeler ya da bunların kısımlarıdır. Ksenobiyotikleri

suda çözünebilen, daha az toksik, daha kolay parçalanabilen ve atılabilen ürünlere dönüştürerek, dışarı atılmalarını sağlarlar. Araşidonik asit ve linoleat hidroperoksidleri başta olmak üzere lipit peroksitlere (ROOH) karşı GST' lar selenyuma bağımsız glutasyon peroksidaz aktivitesi gösterirler (Kurata ve ark.1993, Velioğlu 2000).



#### 1.7.1.5. Glutasyon Redüktaz

Glutasyon peroksidaz tarafından  $\text{H}_2\text{O}_2$  ve diğer lipit peroksidlerinin redüksiyonu sırasında glutasyonun okside glutasyona dönüştürülür. Bu okside formun, ileride kullanılmak üzere, tekrar redükte GSH' a dönüştürülmesi gereklidir, çünkü organizmada GSH deposu sınırlıdır. Glutasyon redüktaz enzimi, NADPH varlığında bu indirgenme olayını katalizler (Kurata ve ark.1993, Velioğlu 2000).



#### 1.7.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

Biyolojik sistemlerde pek çok maddenin antioksidan savunma sisteminde görev yaptığı gösterilmiştir. Enzimatik olmayan antioksidanların en önemli olanları ürik asit, melatonin, vitamin E, vitamin C (Askorbik Asit), vitamin A, flavonoidlerdir. Bakır, çinko, demir ve selenyum gibi mineraller, quinonlar, bilirubin, seruloplazmin, transferin, laktoferrin, albumin, haptoglobilin, sistein, ferritin, oksipurinol, ubikinon, mannitol gibi maddelerinde antioksidan özelliği bulunur (Akkuş 1995).

#### 1.8. Literatür Bilgisi ve Tezin Amacı

Gebelik, oksijen gereksinimini arttıran ve birçok vücut fonksiyonu için yüksek enerji gerektiren fizyolojik bir durumdur. Yenidoğanın intrauterin ortamdan ekstrauterin ortama geçişi yani doğumdaki adaptasyonu sırasındaki maternal, fetal ve çevresel

bazı faktörler oksidatif stresi arttırmaktadır. Yenidoğanlar oksidatif stres sonucu oluşan serbest radikal hasarı için yüksek risk altındadır ve serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı dayanıksızdır (Buonocore ve ark. 2002).

Maternal ve fötal kanda oluşan oksidatif hasar ve buna karşı gelişen antioksidan savunma sistemi ile ilgili pek çok araştırma yapılmıştır.

Arıkan ve ark. (2001), hamile bayanların plazma ve eritrosit MDA düzeyinin, hamile olmayan kadınların kanından daha yüksek, GSH düzeylerinin ise daha düşük olduğunu ve anne kanı MDA düzeyi ile kordon kanı GSH-R düzeyleri arasında negatif bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir.

Jo ve ark. (1998)' da anne ve göbek veninde nitrit ve nitrat düzeylerini karşılaştırmışlardır. Gebelik süresince III. döneminde en yüksek düzeye ulaştığını ve bu artışın normal yolla doğan bebeklerde devam ederken, sezeryanla doğan bebeklerde yükselmediğini bulmuşlardır.

Demir ilacı alan ve almayan hamile bayanların antioksidan düzeyleri karşılaştırıldığında da, alanlarda plazma MDA düzeylerinin yüksek, kordon kanı GSH-PX düzeyinin ise düşük bulunduğu belirlenmiştir (Devrim ve ark. 2006).

Genel anestezi sezeryanlı annelerin ortalama MDA, GSH değerlerinin diğer doğum tiplerinden yüksek olduğu; kordon kanı MDA değerinin de normal doğumda yüksek, epidural sezeryanda düşük olduğunu; epidural anestezi bebeklerin kordon kanındaki GSH düzeyleri anne kanından yüksek olduğu da bildirimler arasındadır (Kart ve ark. 2001).

Erken ve zamanında doğan bebeklerin kordon kanında vitamin A, E düzeyi düşük bulunurken, C vitaminini zamanında doğan bebeklerde yüksek olduğunu belirten araştırmalar da bulunmaktadır (Baydaş ve ark. 2002).

Kurutaş ve ark. (2003), kordon kanındaki bazı hematolojik parametreler ve G6PD, CAT, TBARS düzeylerinin yetişkin kanından yüksek olduğunu belirtmişlerdir.

Düşük doğum ağırlıklı yeni doğanların kordon kanlarında yapılan bir araştırmada da; A, E vitaminleri ile SOD ve CAT düzeylerinin düşük, GSH-PX düzeyinin de yüksek bulunduğu tespit edilmiştir (Kumar ve ark. 2008).

Yukarıdaki örneklerde de görüldüğü gibi gebelikte, değişik doğum Őekillerinde ve kordon kanlarında oksidatif stres ve bazı antioksidan sistemlerin aktiviteleri

hakkında pek çok araştırma yapılmıştır. Ancak, gebeliğin birinci, ikinci ve üçüncü dönemlerindeki oksidatif stres ve buna karşı gelişen enzimatik savunma sistemleri ile gebeliğin son dönemi ve kordon kanının bu yönlerden karşılaştıran araştırmaların yetersiz olması bizi bu araştırmayı yapmaya yöneltmiştir. Bu amaçla gebeliğin üç farklı döneminde annelerden alınan kan ile üçüncü dönemdeki anne kanı ve göbek kordonu kanında, peroksidasyon ürünlerin bir göstergesi olan MDA ve reaktif nitrojen türlerinden olan NO düzeyleri ile antioksidan enzimlerden GSH-PX, SOD, CAT aktiviteleri belirlenmiştir. Bu sayede gebelik süresince ve doğumdan hemen sonra kordon kanında oksidan ve antioksidan parametrelerin incelenmesi hedeflenmiştir.

## 2. MATERYAL VE METOT

### 2.1. Materyal

Bu çalışmada, Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde takip edilen ve doğum yaptırılan sağlıklı 30 adet gebe annenin kanları ile yenidoğan bebeklerin kordonlarından alınan kanlar kullanıldı. Anneler 20-30 yaşlar arasından, 37-40 haftalık gebelik süresini tamamlamış, sağlıklı gebelik geçiren, sigara içmeyen, ilk hamileliği olan ve anestezisiz normal doğum yoluyla tek bebek dünyaya getirenler arasından seçildi. Kordon kanları da bu annelerin doğumları sırasında alındı. Anneler çalışma konusunda bilgilendirildi ve onam formları imzalatıldı. Araştırmanın etik onayı Ankara 6 nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (Onay no: 2009/13) alındı.

### 2.2. Metot

Annelerden gebeliğin birinci dönemi için 9-13., ikinci dönemi için 22-26 ve üçüncü dönemi için 36-40. haftalarında vena brachialis'ten; bebeklerden ise doğar doğmaz kordon kanından EDTA' lı tüplere kan alındı. Alınan kan örnekleri 1000 g'de 10 dakika santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı. Plazma MDA ve NO analizi için saklandı. Altta kalan kandan da lökosit tabakası uzaklaştırarak, dipte kalan eritrosite 4 katı soğuk deiyonize su konuldu ve 4 °C' de 10,000 x g' de, 15 dk santrifüj edildi. Üstteki süpernatant ependorf tüplere aktarılarak -80 °C' de analize kadar saklandı. Eritrosit lizatında SOD, CAT ve GSH-PX enzim aktivitelerine bakıldı.

Plazma MDA düzeyi, ELISA okuyucusunda, TBARS Assay kit (Cayman Chemical Company, Catalog No:10009055) ile ölçüldü. Üç veya daha fazla çift bağ ihtiva eden yağ asitlerinin peroksidasyonunda tiobarbitürik asit (TBA) ile ölçülebilen MDA meydana gelir. Lipit peroksidasyonu, doymamış yağ asitlerinin serbest radikallerle etkileşmesi sonucu, doymamış yağ asitindeki metilen grubundan bir hidrojen atomunun uzaklaştırılması ile başlamaktadır. Yağ asiti peroksidasyonunun son ürünü olan MDA, TBA ile reaksiyona girerek pembe renkli bir kompleks oluşturur. Absorbans 500 nm dalga boyunda ölçüldü ve MDA aktivitesi hesaplandı.

Plazma NO düzeyi, ELISA okuyucusunda, Nitrat/Nitrit Kolorimetrik Test Kiti (Cayman Chemical Company, Katalog No: 780001, USA) ile belirlendi. Bu testte, toplam nitrat/nitrit konsantrasyonunun ölçülmesi iki aşamada gerçekleşmektedir. Birinci aşamada nitrat redüktaz ile nitrat nitrite, ikinci aşamada da oluşan nitrit Griess ayracı ile mor renkli azot bileşiğine dönüşür. Bu bileşiğin absorbanı 540 nm dalga boyunda ölçüldü ve toplam NO düzeyi hesaplandı.

Katalaz düzeyi ticari test kitleri ile (Cayman Chemical Company Katalog No: 707002, USA) ile ELISA okuyucusunda belirlendi. Aktivitenin belirlenmesinde katalazın peroksidatik fonksiyonundan yararlanır. Yöntem  $H_2O_2$ 'in optimal konsantrasyonunda metanol ile enzimin reaksiyonuna dayanmaktadır. Üretilen formaldehit kromojen olarak kullanılan 4-amino-3-hydrazino-5-merkapt-1,2,4-triazol (Purpald) ile kolorimetrik yöntemle ölçülür. Renksiz olan Purpald aldehitler ile oksidasyona uğrayarak mor renge dönüşür. Oluşan renk 540 nm dalga boyunda ölçülerek CAT aktiviteleri hesaplandı.

Süperoksit Dismutaz enzim aktivitesi, ELISA okuyucusunda, ticari kitlerle (Cayman Chemical Company, Katalog No: 706002, USA) belirlendi. Bu testin esası, suda iyi çözünen tetrazolium tuzunun [2-(4-iodofenil)-3-(4-nitrofenil)-5-(2,4-disulfofenil)-2H-tetrazolium, monosodyum tuzu] süperoksit anyonu ile indirgenmesi sonucu suda çözünebilir formazan boyası şekillenmesine dayanır. Oksijenle indirgenme oranı ksantin oksidaz ile orantılıdır ve SOD tarafından inhibe edilir ve süperoksit dismutazın %50 inhibisyon aktivitesi kolorimetrik olarak belirlenir. Absorbans 540 nm dalga boyunda ölçüldü.

Glutasyon Peroksidaz enzim düzeyi de ticari test kiti (Cayman Chemical Company, Katalog No: 703102, USA) kullanılarak ELISA okuyucusunda tespit edildi. Glutasyon peroksidaz enzimi, kümen hidroperoksit ile beraber GST' nun oksidasyonunu katalize eder. Okside glutasyon NADPH varlığında, GR tarafından indirgenir. Bu sırada NADPH, NADP'ye oksitlenir. Bu reaksiyonun meydana getirdiği her bir numunenin absorbans azalması 340 nm dalga boyunda ölçülerek GSH-PX aktiviteleri hesaplandı.

Eritrosit hemolizatlarında hemoglobin değerleri ölçülerek enzim aktiviteleri gHb değerine bölündü.

### 2.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizleri SAS 8.02 paket programı ile yapıldı. Gebeliğin üç farklı dönemine ait verilerin istatistiksel hesaplamalar ve grupların ortalama değerleri arasındaki farklılıkların önemliliği için General Linear Model prosedürü, farkın anlamlı olduğu durumlarda gruplar arası farkın önemlilik kontrolü için de Duncan testi uygulandı. Gebeliğin III. dönemi ile kordon kanına ait verilerin karşılaştırılmasında t testi kullanıldı. Her ikisi için de önemlilik düzeyi 0.05 olarak kabul edildi. Tüm verilerin ortalama değerleri ve ortalama değerlerin standart hatası ( $x \pm SEM$ ) olarak verildi. Şekiller Origin 6.0 programı ile çizildi.

### 3. BULGULAR

Bu araştırmada gebeliğin birinci, ikinci ve üçüncü dönemlerindeki anne ve yenidoğanlarının kordon kanlarına ilişkin MDA, NO, CAT, SOD ve GSH-PX düzeyleri incelendi. Gebelik dönemleri arasında ve üçüncü dönem ile kordon kanları arasında farklılık olup olmadığı tespit edildi.

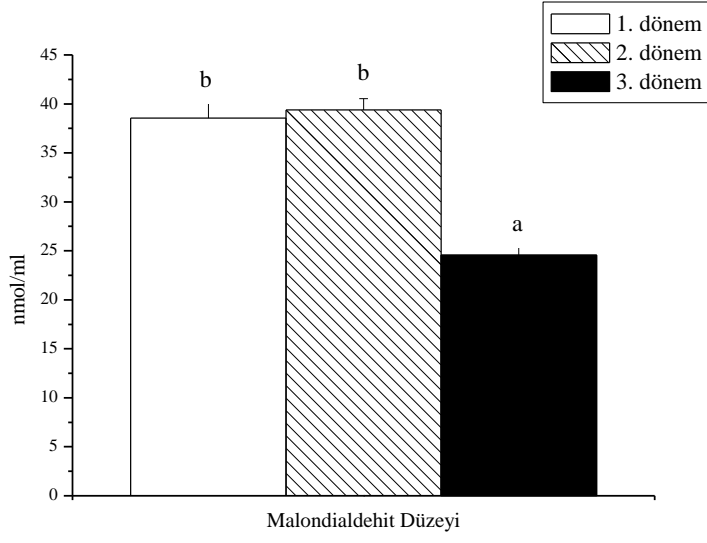
Şekil 3.1' de görüldüğü gibi MDA düzeyi, I. ve II. dönemde yüksek iken III. dönemde azaldı ve bu azalma  $P < 0.001$  düzeyinde anlamlı bulundu.

Nitrik oksit düzeyinin I. ve II. dönemde değişmezken, III. dönemde arttığı ( $P < 0.001$ ) belirlendi (Şekil 3.2).

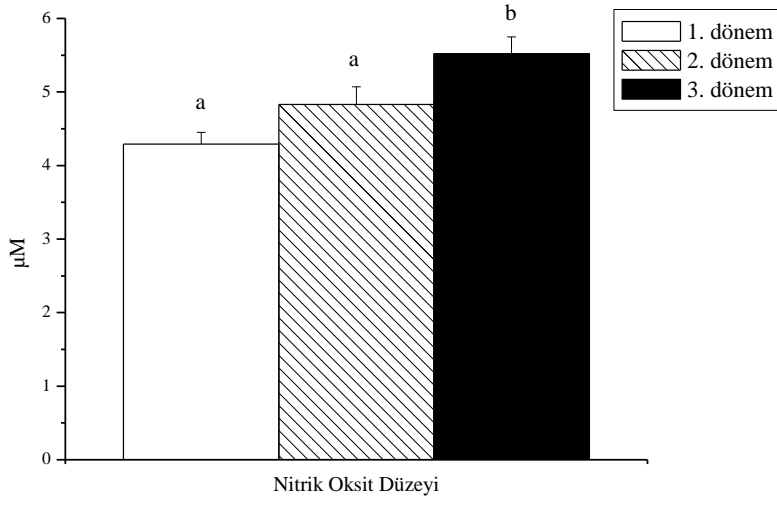
Şekil 3.3' de görüldüğü gibi, I. dönemde yüksek olan CAT aktivitesi gebeliğin II. ve III. dönemlerinde azaldı ( $P < 0.05$ ).

Gebeliğin ilerleyen dönemlerine paralel olarak SOD aktivitelerinde istatistiksel olarak  $P < 0.05$  düzeyinde azalma görüldü (Şekil 3.4).

Glutasyon peroksidaz aktivitesinin ise II. ve III. dönemde I. döneme göre artış gösterdiği, artışın en belirgin II. dönemde görüldüğü belirlendi ( $P < 0.05$ , Şekil 3.5).

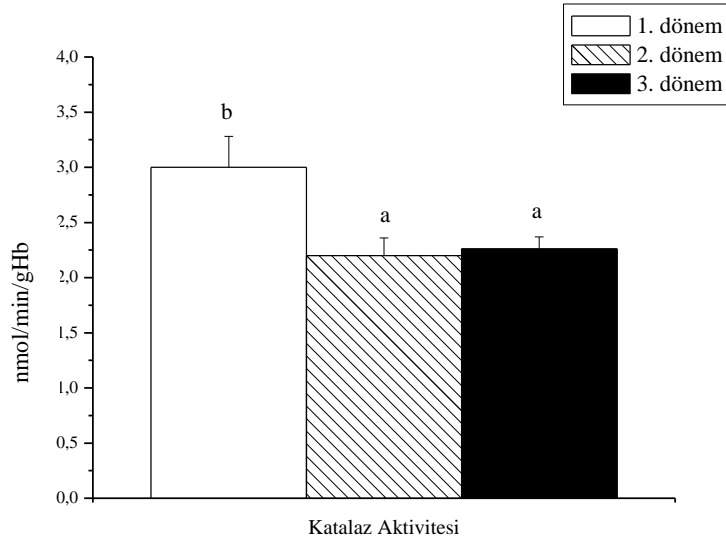


Şekil 3.1. Gebeliğin Farklı Dönemlerinde Plazma MDA Düzeyleri (n=30) a, b: P<0.001

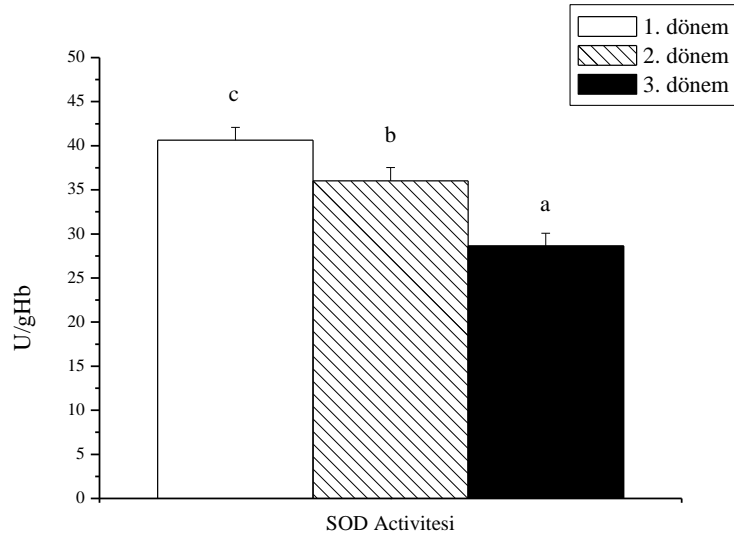


Şekil 3.2. Gebeliğin Farklı Dönemlerinde Plazma NO Düzeyleri (n=30) a, b: P<0.001

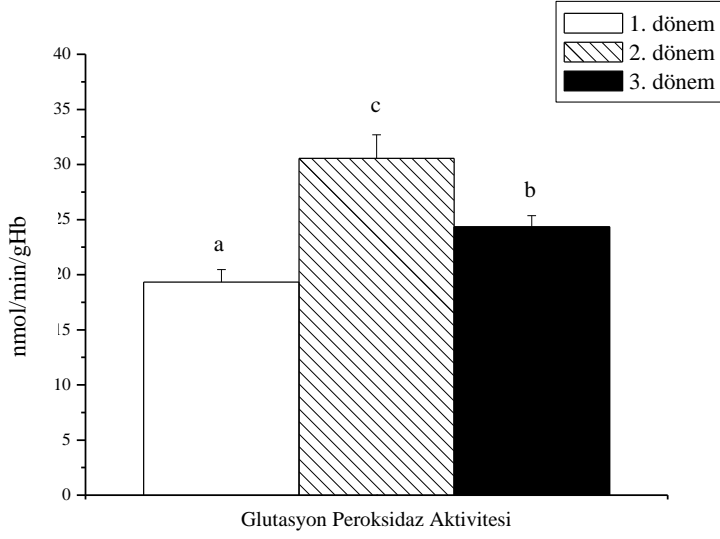




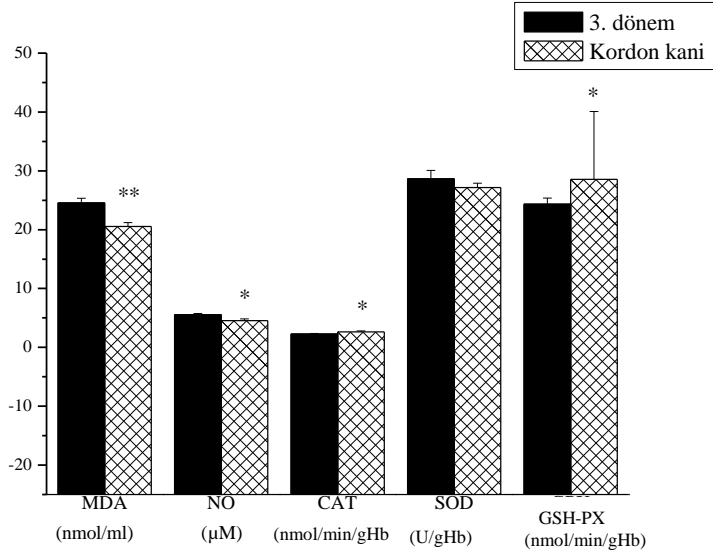
Şekil 3.3. Gebeliğin Farklı Dönemlerinde Eritrositlerdeki CAT Aktivitesi (n=30) a, b: P<0.05



Şekil 3.4. Gebeliğin Farklı Dönemlerinde Eritrositlerdeki SOD Aktivitesi (n =30) a, b, c: P<0.05



Şekil 3.5. Gebeliğin Farklı Dönemlerinde Eritrositlerdeki GSH-PX Aktivitesi (n=30) a, b, c: P<0.05



Şekil 3.6. Gebeliğin III. Dönemi ile Kordon Kanı MDA, NO, CAT, SOD ve GSH-PX Düzeylerinin Karşılaştırılması (n=30) \*P<0.05, \*\* P<0.001

Şekil 3.6' da gebeliğin III. dönemi ile kordon kanı değerleri verilmiş olup, kordon kanındaki MDA düzeyinin gebeliğin son dönemine göre daha düşük olduğu (P<0.001) belirlendi. Aynı şekilde NO düzeyinde de azalma saptandı (P<0.05). Kordon kanındaki CAT ve GSH-PX düzeylerinde gebeliğin son dönemine göre artış (P<0.05) görülürken, SOD aktivitesinde herhangi bir değişiklik saptanmadı (P>0.05).

#### 4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Ovumun fertilizasyonu ile başlayıp fôtüsün doğumu ile tamamlanan bir süreç olan gebelikte anne organizmasında anatomik, fizyolojik, biyokimyasal ve psikolojik pek çok değişiklik oluşmaktadır. Fizyolojik değişikliklerin nedeni; annenin gebelik ve doğum sırasında bazı risklerden korunması, fetusun büyüme ve gelişmesinin sağlanmasıdır. Meydana gelen değişiklikler doğumdan 6-8 hafta sonra normale döner (Cengiz ve Kimya 1996).

Doğumdan önceki dönemde serbest radikal üretimi ile antioksidan kapasite arasında denge vardır (Saker ve ark. 2008). Gebelik, mitokondrilerce zengin olan plasentanın oksijen ihtiyacını arttırmasından dolayı oksidatif strese yatkınlığı arttırır (Toescu ve ark. 2002). Doğumda dokunun yeniden oksijenlenmesinin sonucu reaktif oksijen türlerinin neden olduğu kontrol edilemeyen lipid peroksidan artışı, maternal oksidatif strese neden olur (Stipek ve ark. 1995). Ayrıca doğumda salgılanan prostaglandin ve tromboksanlar da lipid peroksidasyonunu arttırmaktadır (Rogers ve ark. 1998). Buna karşı antioksidan enzimler de artarak serbest radikaller ile antioksidanlar arasındaki dengeyi korumaya çalışır ve lipid peroksidasyonu baskılanır (Stipek ve ark. 1995). Uotila ve ark. (1991) peroksit uzaklaştırıcı antioksidatif sistemin peroksidasyondan daha güçlü olduğunu bildirmişlerdir. Wang ve ark. (1991) ile Pentieva ve ark. (1995) gebelikte LPO' da artış olduğunu bildirmelerine rağmen, Quanungo ve ark. (1999) gebeliğin ilerlemesine paralel olarak plasental membranda reaktif oksijen türlerinin bir göstergesi olan MDA düzeyinin azaldığını belirlemişlerdir. Bu sonucu da fôtüsün büyümesi ve yavrunun sağlıklı bir şekilde korunması için plasentadaki antioksidan düzeyinin artmasına bağlamışlardır. Araştırmada gebeliğin özellikle üçüncü döneminde MDA düzeyindeki azalma (Şekil 3.1) Quanungo ve ark. (1999)' nın bildirimleri ile uyum gösterirken, azalmanın yukarıda açıklanan nedenden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Ayrıca Little ve Gladen (1999) gebelik süresince lipid peroksidasyonun ikinci döneme kadar yükseldiği, üçüncü dönemde düşüşe geçtiği ve bu düşüşün doğumdan sonra da devam ettiğini bildirmişlerdir. Takehara ve ark. (1990)' da plasenta dokusunda lipoperoksit konsantrasyonunu değerlendirmişler, 40 haftalık gebe plasentasında 5-11 haftalık olanlara göre %50 daha düşük olduğunu,

kordon kanı deęerlerinin ise %70 daha dūşük olduęunu, gebelik ilerledikçe lipit peroksidasyonun dūşmeye eęilimli olduęunu tespit etmiřlerdir. Plazma MDA konsantrasyonlarının azalmasının bu dönemde GSH ve GSH-PX aktivitelerindeki artış nedeniyle olduęunu bildiren Eriřir ve ark. (2009)' nın bildirimleri de bulgularımızı destekler niteliktedir. Plasental dokudaki LPO' nun erken ya da geç dönemde oluřmasına dair farklı grūřlerin nedeninin, plasentadan maternal dolařıma geçen serbest radikallerin etkisizleřtirilmesinin yeteri kadar yapılıp yapılamamasından kaynaklandıęı dūřnūlmektedir.

Nitrik oksit damar endotelinde bulunan NO sentaz aracılıęı ile oksijen varlıęında L-arginin' den üretilmektedir. Normal bir gebelik sūresince, plasental dokunun ve ftūsin beslenebilmesi için vasküler fonksiyonların dūzenlenmesinde NO gereksinimi artmaktadır (Begūm ve ark. 1996). Hata ve ark. (1999)' nın gebelikte NO dūzeyinin azaldıęını, Brown ve ark. (1995) ile Smarason ve ark. (1997)' nın deęiřme olmadıęını bildirmelerine raęmen, insanlarda NO' in gebelik sūresince ve doęum anındaki kasılmaları kontrol ettięi ve gebelik boyunca NO seviyesinde artış olabileceęi de bildirimler arasındadır (King ve ark. 1995, Shaamash ve ark. 2000). Őekil 3.2' de de belirtildięi gibi gebelięin ilerlemesiyle birlikte NO miktarında grūlen artış, artan gereksinimine karřı NO sentezinin artışına baęlanabilir. Choi ve ark. (2002), gebe kadınlarda NO dūzeyinin gebelięin ilk  aylık döneminde yūkseldięini, gebelik sūresince yūkselmenin sūrdūęünü, NO dūzeyinin doęumdan 12 hafta sonra normal deęerlere geriledięini bildirmiřlerdir. Koyunlarda yūrūtūlen bir çalıřmada (Atakiři 2004) gebelikte birlikte plazma NO dūzeyinin yūkselmeye bařladıęı ve gebelięin ncū ayında en yūksel dūzeye ulařtıęı belirlenmiřtir. Jo ve ark. (1998) ile Shaamash ve ark. (2000) serum NO dūzeyinin normal hamilelikte ikinci dönemden itibaren artış gösterdięi ve ncū dönemde de en yūksel dūzeye ulařtıęını saptamıřlardır. Bulgularımız bu arařtırmacıların bulguları ile uyum içerisinde olup NO artışının gebelięin ilerlemesine baęlı olarak artan gereksinimden kaynaklandıęı grūlmektedir.

Katalaz enzimi, SOD aracılıęıyla oluřmuř olan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'i oksijen ve suya parçalayarak hūcreleri H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'e baęımlı oksidatif hasara karřı koruması yanında reaktif nitrik oksit tūrlerinin oluřumunu da önlemektedir (Kelly ve ark. 1998). Carone ve ark. (1993), CAT aktivitesinin gebelik sūresinde arttıęını ancak gebe

olmayan bayanlarla karşılaştırmalarında anlamlı bir fark göstermediğini bildirmişlerdir. Gebe koyunlarda yapılan araştırmalarda; Erişir ve ark. (2009) katalazın gebeliğinin ilk bir aylık döneminde azaldığını, Öztapak ve ark. (2005) 148. gününde azalma kaydedildiğini, Garrel ve ark. (2010) dönemler arasında herhangi bir değişikliğin olmadığını bildirmişlerdir. Araştırmada I. dönemde yüksek olan CAT aktivitesi II. ve III. dönemde azalmıştır ( $P < 0.05$ ) (Şekil 3.3).

Enzimatik antioksidanlardan olan SOD, süperoksit radikalini  $H_2O_2$  ve moleküler oksijene dönüştüren reaksiyonu katalize eden bir metalloenzimdir. Bu reaksiyon oksidatif strese karşı ilk savunma olarak da adlandırılmaktadır. Çünkü süperoksit, zincirleme radikal reaksiyonlarının güçlü bir başlatıcısıdır (Fang ve ark. 2002). Takehara ve ark. (1990) gebelik süresince plasental dokuda SOD aktivitesinin arttığını, Maseki ve ark. (1979) ise değişmediğini bildirmişlerdir. Yapılan çalışmada ise şekil 3.4' te de görüldüğü gibi gebeliğin ilerleyen dönemleriyle paralel olarak SOD aktivitesinin azaldığı gözlemlendi. Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde SOD ve CAT aktivitelerindeki azalmanın, LPO' nun azalmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Glutasyon peroksidaz enzimi, artmış  $H_2O_2$  varlığında redükte GSH' ın okside GSSG' a oksidasyonunu katalizler ve  $H_2O_2$ ' i suya dönüştürerek zararsız hale getirir (Cochrane 1991). Bu enzim aktivitesindeki azalma,  $H_2O_2$  düzeylerinin yükselmesine ve hücre hasarına yol açmaktadır (Kelly ve ark. 1998). Sağlıklı ve diyabetik olan gebelerle yapılan bir araştırmada, sağlıklı olanların gebeliğinin ilerlemesiyle GSH-PX' ın arttığını bildirmişlerdir (Carone ve ark. 1993). Araştırmada da GSH-PX aktivitesi gebeliğin II. ve III. döneminde artmıştır (Şekil 3.5). Behne ve Wolters (1979) gebelik sürecinde GSH-PX aktivitesinin giderek azaldığını belirtmişlerdir. Berköz ve Yalın (2009) eritrositlerin yaşam süreleri 120 gün olduğu için eritrosit içi GSH-PX düzeyinin III. dönemin ortalarından itibaren düşüşe geçtiğini bildirirken, bazı araştırmacılar da gebelik döneminde eritrosit GSH-PX düzeyinin değişmediğini bildirmişlerdir (Takahara ve ark. 1990, Wang ve Walsh 1996, Mihailovic ve ark. 2000). Gebelikte GSH-PX konsantrasyonunun yüksek olduğunu bildiren Gutman ve ark (2000)' da bunu yavrunun hidrojen peroksidin zararlı etkilerine karşı gelişen bir savunma olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmada GSH-PX'ın II. dönemde en yüksek düzeye ulaşması gebeliğin II. döneminde lipid peroksidasyonunun azalmamasına bağlı olduğu Gutman ve ark. (2000)' nı destekler niteliktedir. Enzim düzeyinin III.

dönemde de II. döneme göre azalmış olmasının nedeninin bu dönemde MDA düzeyinin azalmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Gebeliğin III. dönemi ile karşılaştırıldığında kordon kanındaki MDA düzeyinin azalmaya devam etmesi (Şekil 3.6), doğum sonrasında lipit peroksidasyonunun azaldığını bildiren çalışmaların (Nakai ve ark. 2000, Arıkan ve ark. 2001, Kart ve ark. 2001) sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir ve istatistiksel açıdan oldukça önemlidir ( $P<0.001$ ). Malondialdehitdeki azalmanın devam etmesi kordon kanındaki antioksidan aktivitenin artmasının (GSH-PX ve CAT) ve buna karşılık lipit peroksidasyonunun azalmasına bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Karabulut ve ark. (2001) ile Choi ve ark. (2002) kordon kanındaki NO konsantrasyonunun doğumdan hemen sonra düştüğünü, Choi ve ark. (2002)' da bebekte NO' in normal düzeyine 9-12 hafta içerisinde ulaştığını bildirmiştir. Feldman ve ark. (1995), bu azalmanın doğum eyleminin başlaması ile birlikte sancı için gerekli olan kasılmaları sağlamak için NO gereksiniminin azalmasına bağlı olduğunu vurgularken, bulgularımız da bu sonucu destekler niteliktedir (Şekil 3.6).

Nakai ve ark. (2000) doğum öncesi dönemde CAT aktivitesinin, doğumdan sonraki 1. saatte arttığını, 24. ve 48. saatlerde zamana bağlı olarak azaldığını bildirmişlerdir. Bazı araştırmalarda doğum öncesi ile kordon kanı (Novak ve ark. 1989) arasındaki karşılaştırmalarda CAT düzeyinin azaldığı bildirilmesine rağmen, diğer bazılarında (Qanungo ve ark. 1999, Biri ve ark. 2006, Devrim ve ark. 2006)' da yaptığımız araştırmanın sonucunu destekler nitelikte (Şekil 3.6) arttığı bildirilmiştir. Bu artışın CAT' in peroksidaz gibi çalışarak  $H_2O_2$ ' in zararlı etkilerine karşı yavruyu korumasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Şekil 3.6' da belirtildiği gibi araştırmada, gebeliğin III. dönemi ile doğumdan sonra kordon kanı SOD aktivitesi arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı ( $p>0.05$ ). Yoshioka ve ark. (1979)' da maternal kan ve kordon kanı arasında eritrosit SOD aktivitesi açısından önemli bir fark olmadığını belirtmişlerdir. Öte yandan, Dubinina ve ark. (1989) kordon kanında, Saker ve ark. (2008) yenidoğan kanında SOD düzeyinde azalma gözlemlerken, bazı araştırmacılar (Novak ve ark. 1989, Biri ve ark. 2006, Dede ve ark. 2006, Devrim ve ark. 2006, Nakai ve ark. 2000)' da artma olduğunu bildirmişlerdir. Bu farklılığın oksidan ve antioksidan sistem arasındaki dengeden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Quanungo ve ark. (1999) kordon kanında GSH-PX düzeyinde III. döneme göre bir azalma tespit etmelerine rağmen bazı araştırmacılar (Novak ve ark.1989, Nakai ve ark. 2000, Arıkan ve ark. 2001, Kart ve ark. 2001, Biri ve ark. 2006, Devrim ve ark. 2006) ise artma olduğunu bildirmişlerdir. Bulgularımız da bu sonuçları destekler nitelikte (Şekil 3.6) olup kordon kanındaki GSH-PX düzeyindeki artışın nedeni, CAT düzeyindeki artışta olduğu gibi fötüsü korumak için LPO' nun baskılanması ve bunun göstergesi olan MDA düzeyini azaltması olabilir.

Sonuç olarak, fötüsün korunması amacıyla; fötüsü besleyen vasküler fonksiyonları düzenleyen NO düzeyinin gebeliğin ilerlemesine paralel olarak arttığı, GSH-PX düzeyindeki artışın LPO' u baskıladığı, bu yüzden CAT ve SOD enzim düzeylerinde de azalma görüldüğü belirlenmiştir. Gebeliğin son dönemi ile kordon kanı karşılaştırıldığında, lipit peroksidasyon ve antioksidan düzey arasında negatif bir korelasyon olduğu, plasentanın lipit peroksidasyonunu gebelik boyunca baskıladığı ve kordon kanında CAT, GSH-PX artışından kaynaklandığı düşünülen düşük lipit peroksidazın yavruyu oksijen toksisitesine karşı koruduğu tespit edilmiştir. Kordon kanında NO düzeyindeki azalmanın da doğumun başlamasıyla birlikte NO' e olan gereksinimin azalmasından olabileceği düşünülmektedir.

Araştırmanın sonunda, fötüsün sağlıklı büyümesi ve gelişmesi için oksidan sisteme karşı antioksidanların devreye girerek homeostasisin sağlanmasına katkıda bulunabileceği belirlenmiştir.

## KAYNAKLAR

- AKKUŞ İ (1995) Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri, Mimoza Basım, Yayın ve Dağıtım, Konya.
- APAK H (2004) Kordon Kanı Bankacılığı: biyolojik sigorta (m) ?, *Türk Pediatri Arşivi*, 39: 146-51.
- ARIKAN S, KONUKOĞLU D, ARIKAN Ç, AKÇAY T, DAVAS İ (2001) Lipit Peroksidation and Antioksidant Status in Maternal and Cord Blood, *Gynecol Obstet Invest* 51(3): 145-149.
- ARISAN K (1978) Doğum Bilgisi, 2.baskı, s: 2-59.
- ARUOMA O. (1994) Nutrition and health aspects of free radicals and antioxidant, *Food Chem Toxicol*, 32 (7), 671-683.
- ATAKİŞİ O (2004) Gebelik periyodu boyunca çinko verilen koyunlarda redükte glutasyon (GSH), malondialdehit (MDA) ve nitrik oksit (NO) düzeylerinin araştırılması. Kafkas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Kars.
- AYDIN A, SAYAL A, ISIMER A (2001) Serbest Radikaller ve Antioksidan Savunma Sistemi, Gata Basımevi, Ankara.
- BAKEL MME, PRİNTZEN G, WERMUTH B. ABD WİESMANN UN (2000) Antioxidant and thyroid hormone status in selenium-deficient phenylketonuric and hyperphenylalaninemic patients, *Am J Clin Nutr*, 72, 976-981.
- BARANANO DE, SNYDER SH (2001) Neural roles for heme oxygenase: contrasts to nitric oxide synthase. *Proceedings of the National Academy of Sciences. USA*, 98, 10996–11002.
- BAYDAŞ G, KARATAŞ F, GURSU M, BOZKURT H, ILHAN N, YAŞAR A, CANATAN H (2002), Antioxidant Vitamin Levels in Term and Preterm Infants and Their Relation to Maternal Vitamin Status, *Archives of Medical Research*, 33, 3, 276-280.
- BEAL MF (2002) Oxidatively modified proteins in aging and disease. *Free Radical Biology & Medicine*, 32, 797–803.
- BECKMAN JS, TSAI JH (1994) Reactions and Diffusion of Nitric Oxide and Peroxynitrite, *The Biochemist*. Oct/Nov: 8-10.
- BEGÜM S, YAMASAKİ M, MOCHİZUKİ M (1996) Urinary levels of nitric oxide metabolites in normal pregnancy and preeklampsi. *J Obstet Gynecol Research* 22, 551-559.



- BEHNE D, WOLTERS W (1979) Selenium content and glutathione peroxidase activity in the plasma and erythrocytes of non-pregnant and pregnant women. *J. Clin Chem Clin Biochem*, 17, 133-135.
- BELİĞNİ MV, LAMATTİNA L. (1999) Is Nitric Oxide Toxic or Protective?, *Trends in Plant Sciences*, 4, 299.
- BERKÖZ M, YALIN S (2009) Normal ve preeklampitik gebelerde lipid peroksidasyonu ve antioksidan aktivite, *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 10(2)53-58.
- BERLETT BS, STADTMAN ER (1997) Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress, *J. Biol. Chem.* 272(33), 20313–20316.
- BİNGÖL S, AYDIN S, AÇIKGÖZ Ş (1993) Serbest radikaller. *Ankara Hastanesi Tıp Dergisi*, 28, 2.
- BİRİ A, ONAN A, DEVRİM E, BABACAN F, KAVUTCU M, DURAK İ (2006) Oxidant Status in Maternal and Cord Plasma and Placental Tissue in Gestational Diabetes, *Placenta*, 27(2), 327-332.
- BROWN MA, TİBBEN E, ZAMMİT VC, CARİO GM, CARLTON MA (1995) Nitric oxide excretion in normal and hypertensive pregnancies. *Hypertens Pregnancy*, 14, 319-326.
- BUONOCORE G, PERRONE S, LONGİNİ M, VEZZOSİ P, MARZOCCHİ B, PAFFETTİ P, BRACCİ R. (2002) Oxidative stress in preterm neonates at birth and on the seventh day of life. *Pediatric Research*, 52(1), 46-49.
- CARONE D, LOVERRO G, GRECO P, CAPUANO F, SELVAGGİ L (1993) Lipid peroxidation products and antioxidant enzymes in red blood cells during normal and diabetic pregnancy, *Eur J Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 51(2) 103-109.
- CENGİZ C, KİMYA Y (1996) Maternal Fizyoloji, Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi, Ed. KİŞNİŞÇİ HA, GÖKŞİN E, DURUKAN T, ÜSTAY K, AYHAN A, GÜRGAN T, ÇNDEROĞLU LS, Güneş Kitabevi, Ankara, p: 239.
- CHEESEMAN KH, SLATER TF (1993) An Introduction to Free Radical Biochemistry, *Brit. Med. Bulletin*, 149, 481-493.
- CHEN SI-XUE, SCHOPFER P (1999) Hydroxyl-radical production in physiological reactions A novel function of peroxidase. *Eur. J. Biochem*, 260, 726-735.
- CHOI JW, IM WM, PAİ SH (2002) Nitric Oxide Production Increases during normal pregnancy and decreases in preeclampsia, *Annals of Clinical Laboratory Science*, 32 (3), 257-263.
- COCHRANE CG (1991) Cellular injury by oxidants. *Am J Med.* 91, 23-30.

- COHENA Y AND NAGLER A (2003) Hematopoietic stem-cell transplantation using umbilical-cord blood. *Leuk Lymphoma*, 44, 1287-1299.
- COOPER CE, VOLLAARD NBJ, CHOUEÏRİ T, WİLSON MT (2002) Exercise, free radicals and oxidative stress. *Biochemical Society Transactions*, 30, 280-285.
- CUNNINGHAM G, LEVENO KJ, BLOOM S, HAUTH J, GILITRAP L, WENITROM K (2005) The newborn infant, Williams and Wilkins, 22<sup>nd</sup> edition p: 633-647.
- DAUGHERTY A, DUNN JL, RATERI DL AND HEINECKE JW (1994) Myeloperoxidase, a catalyst for lipoprotein oxidation, is expressed in human atherosclerotic lesions. *J. Clin. Invest.*, 94, 437-444.
- DEDE FS, YILDIZ G, HÜLYA D, KOCA C, DİLBAZ B, BİLGİHAN A (2006) Lipit peroxidation and antioxidant activity in patients in labor with nonreassuring fetal status, *Eur J Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 124, 27-31.
- DEVİRİM E, MD, TARHAN İ, MD, İMGE B, ERGÜDER, MD, DURAK İ, PHD (2006) Oxidant/Antioxidant Status of placenta, blood and cord blood samples from pregnant women supplemented with iron, *J Soc Gynecol Investig*, 13 (7), 502-505.
- DE ZWART LL, MEERMAN JHN, COMMANDEUR JNM, VERMEULEN NPE (1999) Biomarkers of free radical damage applications in experimental animals and in humans. *Free Radical Biology & Medicine*, 26, 202-226.
- DRAPER (1993) Antioxidant role of vitamin E in "Atmospheric Oxidation and Antioxidants" Ed, SCOTT G, Amsterdam, p: 271-280.
- DUBİNİNA EE, SOFRONOVA LN, RAMENSKAİA NP, EFİMOVA LF, PETROVA ZA (1989) Status of the antioxidant system of erythrocytes in newborn infants in acute and chronic hypoxia. *Vopr Med Khim*, 35:56-59.
- DÜNDAR Y, ASLAN R (1999) Oksidan – antioksidan denge ve korunmasında vitaminlerin rolü, *Hayvancılık Araştırma Dergisi*, 9, 32-36.
- EİBEN B, GLAUBİTZ R (2005) First-trimester screening: an overview. *J Histochem Cytochem*, 53, 281-283.
- ELİAS M, CHOUDHURY N, SİBİNGA CT(2003) Cord blood from collection to expansion: feasibility in a regional blood bank. *Indian J Pediatr*, 70, 327-336.
- ERİŞİR M, BENZER F, KANDEMİR FM (2009) Changes in the rate of lipit peroxidation in plasma and selected blood antioxidants before and during pregnancy ewes, *Acta Vet. Brno*, 78:237-242.

- FANG YZ , YANG S, WU G (2002) Free Radicals, Antioxidants, and Nutrition. *Nutrition*, 18, 872–879.
- FELDMAN PL, STUEHR DJ, GRÍFFÍTH OW, FUKUTO JM (1995) Mechanisms of mammalian nitric oxide biosynthesis, Biochemical, pharmacological and clinical aspects of nitric oxide Ed. WEÍSMAN BA, ALLON N, SHAPÍRA S,. Plenum Pres, New York, p: 14-20.
- FREÍ B, STOCKER R, AMES BN (1988) Antioxidant Defenses and Lipid Peroxidation in Human Blood Plasma. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 85, 9748-9752.
- FRÍTOVÍCH I (1995) Superoxide radical and superoxide dismutases, *Annu Rev Biochem*, 64, 97-112.
- GARREL C, FOWLER PA, AL-GUBORY KH (2010) Developmental changes in antioxidant enzymatic defences against oxidative stress in sheep placentomes, *Journal of Endocrinology*, 205, 107–116
- GILBERT DL (2000) Fifty years of radical ideas. *Ann NY Acad Sci* 899, 1.
- GÖKŞİN E, KİŞNİŞÇİ H, ÜSTA Y K, DURUKAN T, AYHAN A, GÜRGAN T VE ÖNDEROĞLU L (1996) Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi, Güneş Kitabevi, Ankara, s: 210-211.
- GRAY H (1985) Anatomy of the Human Body. Ed. CARMINE D. CLEMENTE, Lea and Fabiger, ISBN 0-8121-0644-X.
- GRÍSHAM MB (1997) Reactive metabolites of oxygen and nitrogen in biology and medicine. *Biochem Biophys. Res Commun*, 169, 70-75.
- GUTMAN LA, FLORES-SANCHEZ MM, DÍAZ-FLOREZ M, HÍCKS JJ (2000) Presence of uterine peroxidase activity in the rat early pregnancy. *Int. J. Biochem. Cell B.*, 32, 255-262.
- GUTTERIDGE JMC AND HALLIWELL B. (1993) Transition Metal ions and antioxidant proteins in extracellular fluids in “Atmospheric Oxidation and Antioxidants” Ed G Scott, Amsterdam, 71-95.
- HALLIWELL B (1994) “Free radicals and antioxidants:A personal view.” *Nutrition Reviews*, 52(8), 253-265.
- HATA T, HASHIOMOTO M, KANENISHI K, AKÍYAMA M, YANAGIHARA T, MASUMURA S (1999) Maternal circulation nitrite levels are decreased in both normal normotensive pregnancies and pregnancies with preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest*, 48, 93-97.
- HAWKINS CL, PATTISON DI, DAVIES MJ (2003) Hypochlorite-induced oxidation of amino acids, peptides and proteins. *Amino Acids*, 25, 259–274.

- JO T, TAKAUCHI Y, NAKAJIMA Y, FUKAMI K, KOSAKA H, TERADE N (1998) Maternal or umbilical venous levels of nitrite / nitrate during pregnancy and at delivery. *In Vivo* 12:523-526.
- JONES J (2003) Obstetric predictors of placental/umbilical cord blood volume for transplantation. *Am J Obstet Gynecol*, 188, 503-509.
- KARABULUT AB, ÖZTÜRK İÇ, SEZGİN N, HASÇALIK Ş, KAFKASLI H (2001) Preeklampsik gebe kadınlarda ve bebeklerinin kordon kanında, nitrik oksit metabolitleri olan nitrit ve nitratın plazma düzeylerinin araştırılması, *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 8(1), 1-4.
- KARGIN F, FİDANCI UR (2000) Serbest Oksijen Radikaller ve Oksidatif Hasar, *Türk Veteriner Hekimliği Dergisi*, 26-28.
- KART A, ÇELİK Ç, TUNCER S, ACAR A, PİRBUDAK L, ÇAPAR M (2001) Farklı doğum tiplerinde anne ve yeni doğan bebeklerinde oksidan stress, *T Clin J Gynecol Obst*, 11, 136-141.
- KELLY FJ (1988) Use of antioksidants in the prevention and treatment of disease. *JFCC*, 10(1), 21-23.
- KELLY SA, HAVRILLA CM, BRADY TC (1998) Oxidative stres in toxicology: established mammalian and emerging piscine model systems. *Environ Health Perspect*, 106: 7.
- KİNG RG, GUDE NM, DÍ LULÍO JL, BRENNECKE SP (1995) Regulation of human placental fetal vessel tone: Role of nitric oxide. *Reprod Fertil Dev*, 7, 1407-1411.
- KOBYLKA P, IVANYÍ P, BREUR-VRIESENDORP BS (1998) Preservation of immunological and colony forming capacities of long term (15 years) cryopreserved cord blood cells. *Transplantation*, 65, 1275- 1278.
- KÖGLER G, RADKE TF (2005) Cytokine Production and hematopoiesis supporting activity of cord blood derived unrestricted somatic stem cells., *Exp Hem*, 33, 573-583.
- KUMAR A, RANJAN R, BASU S, KHANNA HD, BHARGAVA V (2008) Antioksidant Levels in Cord Blood of Low Birth Weight Newborns, *Indian Pediatrics* 584, 45.
- KURATA M, SUZUKI M AND AGAR NS (1993) Antioxidant systems and erythrocyte life-span in mammals, *Comp Biochem Physiol*, 106 B(3), 477-478.
- KURUTAŞ E., KILINÇ M., GÜLER F., KIRAN G (2003) Kordon Kanında Hematolojik Parametreler ve Antioksidan Enzim Düzeyleri, *Ç.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi*, cilt 28, 69-73.
- LITTLE RE, GLADEN BC (1999) Levels of lipid peroxides in uncomplicated pregnancy: a review of the literature. *Reprod Toxicol*, 13 (5), 347-352.

- MASEKİ M, TOMODA Y, MATSUOKA S, OHİSİ N AND YAGİ K (1979) Change in serum and placental lipid peroxide level in SOD, GPX and CAT activities in pregnancy. *Nippon Shinseiji Gakkai Zasshi*, 15, 564-571
- MAYES PA (1996) Biyoenerji vericiler ve karbonhidrat ile lipit metabolizması “Harper’ın Biyokimyası” Çeviri Dikmen N, Özgünen T, Barış Kitabevi, İstanbul, 116-306.
- MİHAİLOVIĆ M, CVETKOVIĆ M, LJUBIĆ A (2000) Selenium and malondialdehyde content and glutathione peroxidase activity in maternal and umbilical cord blood and amniotic fluid. *Biol Trace Elem Res*, 73, 47-54.
- MİNOTTİ G (1990) NADPH – and adriamycin – dependent microsomal release iron and lipit peroxidation, *Archievs of Biochemistry and Biophysics*, 277 (2), 268-256.
- MONCADA S, PALMER RMJ, HİGGS EA (1989) Biosynthesis of nitric oxide from L-arginin: A pathway for the regülation of cell function and communication. *Biochem Biophys. Res. Commun*, 158, 348-352.
- MOORE KL., PERSUAD TVN (1993) The Developing Human Clinically Oriented Embryology, Fifth edition, WB. Saunders of Company, Philadelphia.
- MURRAY RK, MAYES PA, GRANNER DK AND RODWELL VW (1993) Harper’ın Biyokimyası. Barış Kitabevi, İstanbul.
- NAKAİ A, OYA A, KOBE H, ASAKURA H, YOKOTA A, KOSHİNO T, ARAKİ T (2000) Changes in Maternal lipit peroxidation levels and antioxidant enzymatic activities before and after delivery, *J Nippon Med Sschi* , 67; 6: 434-439.
- NİKİ E (1993) Lipit Peroxidation and it’s inhibition in “Atmospheric Oxidation and Antioksidants” *Ed G Scott*, Amsterdam, 1-26.
- NOVAK Z, KOVACS L, PAL A, PATAKİ L, VARGA SZ.I, MATKOVİCS B (1989) The antioxidant enzymes and lipit peroksidation in cor and maternal red blood cell haemolysates, *Clin Chim Acta*, 180, 103-106.
- ÖZTABAK K, CİVELEK S, OZPINAR A, BURCAK G, ESEN F (2005) The effects of energy restricted diet on the activities of plasma Cu-Zn SOD, GSH-Px, CAT and TBARS concentrations in late pregnant ewes. *Turk J Vet Anim Sci*, 29, 1067-1071.
- PENTIEVA K, IVANOVA L, PETROVA S, OVCHAROVA D, VATRALOVA K, ANGELOVA K (1995) Changes in the level of lipid peroxidation in healthy pregnant women. *Akush Ginekol*, 34:, 9-21

- PİPPENGER CE, BROWNE RW AND ARMSTRONG D (1998) Regulatory antioxidant enzymes in "Free Radical and Antioxidant Protocols" Ed ARMSTRONG D, Humana Press totowa, New Jersey, s: 299-302.
- PTALDRİNG S (2005) Gray's Anatomy. 39<sup>th</sup> ed, Elsevier Ltd, Philadelphia.
- QANUNGO S, SEN A, MUKHERJEA M (1999) Antioxidant status and lipid peroxidation in human fetoplacental unit, *Clin Chem Acta*, 285, 1-12.
- REİTER RJ (1997) Aging and oxygen toxicity: relation to changes in melatonin, *Age*, 20, 201-213.
- ROGERS MS, WANG W, MONGELLİ M, PANG CP, DULEY JA, CHANG AM (1998) Lipid peroxidation in cord blood at birth :the effect of labour. *Br J Obstet Gynaecol*, 105(7), 739-44.
- SAKER M, NASSİMA SOULİMANE MOKHTARİ, MERZOUK SA, MERZOUK H, BELARBİ B, NARCE M (2008) Oxidant and antioxidant status in mothers and their newborns according to birthweight, *Eur J Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 141, 95-99.
- SHAAMASH AH, ELSNOSY ED, MACHLOUF AM, ZAKHARİ MM, İBRAHİM OA, EL-DİEN HM (2000) Maternal and fetal nitric oxide (NO) concentration in normal pregnancy, preeclampsia and eclampsia, *Int J Gynecol Obstet*, 68, 207-214.
- SMARASON AK, ALMAN KG, YOUNG D, REDMAN CWG (1997) Elevated levels of serum nitrate, a stable end product of nitric oxide, in women with preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol*, 104, 538-543.
- WİCKRAMASİNGHE SN. (1992) Bone marrow, Ed STERNBERG SS,. Histology for Pathologist, New York: Raven Press.
- STİPEK S, MECHUROVA A, CRKOVSKA J, ZİMA T, PLATENİK J (1995) Lipid peroxidation and superoxide dismutase activity in umbilical and maternal blood. *Biochem Mol Biol Int*, 35, 705-711.
- SURBEK DV AND HOLZGREVE W (2001) Föetal cells from cord blood as stem cell source: current status and possible implications in gynaecologic oncology. *Eur J Gynaecol Oncol*, 22, 6-12.
- TAKEHARA Y, YOSHİOKA T, SASAKİ J (1990) Changes in the levels of lipoperoxide and antioxidant factors in human placenta during gestation, *Acta Med Okayama*, 44 (2), 103-111.
- TANMAN B (1993) Fetal ve Neonatal Dolaşım, Pediatri, Ed. NEYZİ O, ERTUĞRUL T, 2. Baskı, Cilt 2, İstanbul, Tayt Ofset, s: 237-238.
- TOESCU V, NUTTALL SL, MARTİN U, KENDALL MJ, DUNNE F (2002) Oxidative stress and normal pregnancy. *J Clin Endocrinol*, 57, 609-613.

- TURRENS JF (1991) The potential of antioxidant enzymes as pharmacological agents in vivo, *Xenobiotica*, 21(8), 1033-1040.
- UOTILA J, TUIMALA R, AARNIO T, PYYKKO K, AHOPUTA M (1991) Lipid peroxidation product, selenium dependent glutathione peroxidase and vitamin E in normal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 42, 95-100
- UTKU A (2006) Kordon Kanı Bankacılığı, *Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci*, 2(43), 36-42.
- VELİOĞLU S (2000) Doğal Antioksidanların İnsan Sağlığına Etkileri, *Gıda*, 25(3), 167-176.
- WANG Y, WALSH SW, GUO J, ZANG J (1991) Maternal levels of prostacyclin, tromboxane, vitamin E, and lipid peroxides throughout normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 165, 1690-1694.
- WANG YP, WALSH SW (1996) Antioxidant activities and mRNA expression of superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase in normal and preeclamptic placentas, *J Soc Gynecol Invest*, 3, 179-184.
- YILMAZ B (2000) Fizyoloji, Canlılık Olaylarıyla İlgili Fiziksel ve Kimyasal Kurallar, Beden Sıvıları, Kan, Bağışıklık, Alerji, Lenf, Kemik İliği ve Kan Dolaşımı, 2. Baskı, Ankara, s: 324-325.
- YOSHIOKA T, KAWADA K, SHIMADA T, MORI M (1979) Lipid peroxidation in maternal and cord blood and protective mechanism against active-oxygen toxicity in the blood. *Am J Obstet Gynecol*, 135, 372-376.

## **ÖZGEÇMİŞ**

1978 Isparta'da doğdum. İlk ve Orta öğrenimimi Isparta'da, liseyi Aydın Ortaklar Anadolu Öğretmen lisesinde tamamladım. Lisansımı Fatih Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulunu, Yüksek Lisansımı Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı' nı bitirdim. Doktora çalışmama 2007 yılında Kırıkkale Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı' nda başladım. Fatih Üniversitesi' nde öğretim görevlisi ve program başkanı olarak çalışmaktayım.