



MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

**DOĞUM ŞEKLİNİN MATERNAL VE FETAL BAZI
ANTİMİKROBİYAL PEPTİTLER ÜZERİNE
ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Müge Ayça İBİŞ

Tez Danışmanı

Prof Dr. Aslı GÖKER

Manisa, 2023

ÖNSÖZ

Bu tez çalışmasının hazırlanmasında büyük katkıları olan ve uzmanlık eğitimim süresince engin bilgilerini ve tecrübelerini benimle paylaşan, sabır ve hoşgörü ile emeklerini esirgemeyen tez danışmanım, değerli hocam Prof.Dr. Aslı GÖKER'e;

Eğitimimiz sırasında eğitimimizin zenginleşmesi ve sağlıklı bir ortamda çalışmamızı sağlamak adına emek harcayan, özverili ve titiz davranan, yetişmemde büyük emekleri geçen, bilgi, yetenek ve deneyimleri ile rehberlik eden Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr.Yıldız UYAR, Prof. Dr. Semra Oruç KOLTAN ve Prof.Dr.Naci Kemal KUŞÇU 'ya, mesleki bilgi ve onkolojik cerrahi nosyonu ile çok şey öğrendiğim Sayın Prof. Dr. Tevfik GÜVENAL' a, cerrahi tecrübeleriyle her zaman yol gösterici ve yardımcı olan Prof.Dr. Burcu ARTUNÇ ÜLKÜMEN'e ve Doç.Dr. Pınar Solmaz HASDEMİR'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanış aşamasında yardımlarını esirgemeyen Prof.Dr. Funda KOSOVA'ya;

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, hekim kimliği yanında arkadaşlığıyla da eşsiz bir insan olan Arş. Gör.Dr. Duygu UÇAR KARTAL'a ve Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı 'nda görevli çalışmaktan keyif aldığım doktor arkadaşlarıma;

Uzmanlık eğitimim süresince desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen tüm hemşirelerimize, embriyologlarımıza, tıbbi sekreter ve yardımcı sağlık personelimize içten teşekkürlerimi sunarım.

Tüm hayatım boyunca sevgi ve desteklerini daima yanımda hissettiğim, bugünlere gelmemde sonsuz emek, özveri ve fedakârlıkların sahibi canım annem Aynur İbiş ve canım babam Ünal İbiş'e, canım kardeşim Ece Aysu Yılmaz'a tüm içtenliğimle ayrı ayrı teşekkürlerimi sunuyorum.

TABLO DİZİNİ

	SAYFA
Tablo 1: Sezaryen Doğum Endikasyonları	20
Tablo 2: Antimikrobiyal Peptitlerin Etki Mekanizmaları	31
Tablo 3: Annelerin Yaş ve Gebelik ile İlgili Bilgi Dağılımları	45
Tablo 4: Araştırmaya Katılan Annelerin Sosyodemografik Özellikleri	46
Tablo 5: Araştırmaya Katılan Annelerin Yatiş Kanlarındaki Antimikrobiyal Peptit Düzeylerinin Karşılaştırılması	47
Tablo 6: Sezaryen ve Normal Doğum Sonrası Umbilikal Kord Antimikrobiyal Peptit Düzeylerinin Karşılaştırılması	48
Tablo 7: Normal Doğum Yapan Annelerin Yatiş ve Umbilikal Kord Kanında Antimikrobiyal Peptitlerin Karşılaştırılması	48
Tablo 8: Sezaryen Doğum Yapan Annelerin Yatiş ve Umbilikal Kord Kanında Antimikrobiyal Peptitlerin Karşılaştırılması	49
Tablo 9: Normal Doğum ile Doğan Bebeklerin Doğum Sonrası ve 24 Saat Sonrası Tükürük Örneklerinde Antimikrobiyal Peptit Düzeylerinin Karşılaştırılması	50
Tablo 10: Sezaryen Doğum ile Doğan Bebeklerin Doğum Sonrası ve 24 Saat Sonrası Tükürük Örneklerinde Antimikrobiyal Peptit Düzeylerinin Karşılaştırılması	51
Tablo 11: Normal ve Sezaryen Doğum ile Doğmuş Bebeklerin Doğum Sonrası Tükürüklerinde Antimikrobiyal Peptit Düzeylerinin Karşılaştırılması	52
Tablo 12: Normal ve Sezaryen Doğum ile Doğmuş Bebeklerin Anne Sütü Aldıktan Sonraki Tükürüklerinde Antimikrobiyal Peptit Düzeylerinin Karşılaştırılması	53
Tablo 13: Annelerin Yaşa Göre Dağılımları	54
Tablo 14: Annelerin Yaş Dağılımına Göre Antimikrobiyal Peptit Düzeylerinin Karşılaştırılması	54
Tablo 15: Annelerin Gravidaya Göre Dağılımları	55
Tablo 16: Annelerin Gravida Dağılımına Göre Antimikrobiyal Peptit Düzeylerinin Karşılaştırılması	55

ŞEKİL DİZİNİ

	SAYFA
Şekil 1: Doğum Eyleminin Fazları	12
Şekil 2: Primer Sezaryen Doğum İçin Endikasyonlar	19
Şekil 3: Antimikrobiyal Peptitlerin Yapıları	29
Şekil 4: Antimikrobiyal Peptitlerin İmmunmodölatör Etkisi	32
Şekil 5: hCAP-18 Yapısı	33
Şekil 6: D Vitamini ile LL-37 İlişkisi	34
Şekil 7: HNE Etki Mekanizması	35
Şekil 8: Elafin Yapısı	36

KISALTMALAR

AMP: Antimikrobiyal Peptit

HNE: İnsan Nötrofil Elastaz

HCAP-18: İnsan Katyonik Antimikrobiyal Peptit

PTHrp: Paratiroid Hormon İlişkili Peptit

CGRP: Kalsitonin Gen İlişkili Peptit

CRH: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon

HpL: İnsan Plasental Laktojen

PGE2: Prostaglandin E2

PGF2: Prostaglandin F2

NK: Doğal Öldürücü Hücre

DHEAS: Dihidroandrostenedion

OVD: Operatif Vajinal Doğum

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

NICE: Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü

OECD: Ekonomik Kalkınma ve İş birliği Örgütü

NETs: Hücre İçi Tuzak Yapıları

TH1-2: T Helper 1-2

SSVD: Sezaryen Sonrası Vajinal Doğum

PPROM: Preterm Erken Membran Ruptürü

İÇİNDEKİLER:

ÖNSÖZ.....	II
ŞEKİL DİZİNİ	III
TABLO DİZİNİ	IV
KISALTMALAR	V
I.GİRİŞ VE AMAÇ.....	10
II. GENEL BİLGİLER	11
2.1. Doğum Bilgisi.....	11
2.1.1. Normal Doğum Tanımı	11
2.1.2. Normal Doğum Fizyolojisi.....	11
2.1.3. Normal Doğumda Gerçekleştirilen Uygulamalar	15
2.2. Sezaryen Doğum.....	18
2.2.1. Sezaryen Doğum Endikasyonları	19
2.2.2. Sezaryen Doğumun Riskleri	21
2.2.2.1.Sezaryen Doğumun Maternal Riskleri	21
2.2.2.2. Sezaryen Doğumun Yenidoğan Riskleri.....	22
2.3. Gebelikle İmmun Sistem.....	24
2.3.1. Doğum Şeklinin İmmun Sistemi Etkilediği Durumlar	24
2.4 Preterm Doğum ve Patofizyolojisi	26
2.5. Antimikrobiyal Peptitler	27
2.5.1. Antimikrobiyal Peptitlerin Yapıları	28
2.5.2. Antimikrobiyal Peptitlerin Etki Mekanizmaları	29
2.5.3. LL-37	32
2.5.4. D vitamini.....	33
2.5.5. HNE	34
2.5.6. Elafin.....	35

2.6. Anne Sütü ve Emzirme.....	36
2.6.1. Anne Sütü Özellikleri.....	36
III. GEREÇ VE YÖNTEM.....	39
3.1. Araştırmanın Tipi	39
3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Süresi	39
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi.....	39
3.4. Araştırmanın Değişkenleri.	40
3.5. Veri Toplama Araçları	41
3.5.1. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu	41
3.5.2. Demografik özellik formu	41
3.6. Veri Toplama Prosedürü.....	41
3.6.1. Katılımcıların demografik özelliklerinin eldesi.....	41
3.6.2. Kan ve tükürük örneklerinin toplanması ve hazırlanması	42
3.6.3. LL-37, D Vitamini, HNE VE Elafin düzeylerinin ELISA yöntemi ile ölçülmesi.....	42
3.7. Verilerin Değerlendirilmesi.....	43
3.8. Araştırmanın Etik Kurul Onayı	43
3.9. Araştırmanın Bütçesi	43
IV. BULGULAR.....	44
4.1. Annelerin Yaş ve Gebelik ile İlgili Bilgi Dağılımları	44
4.2. Annelerin Sosyodemografik Özellikleri	45
4.3. Annelerin Yatış Kanlarındaki Antimikrobiyal Peptit Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	46
4.4. Sezaryen ve Normal Doğum Sonrası Umbilikal Kord Antimikrobiyal Peptit Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	47
4.5. Normal Doğum Yapan Kadınların Yatış ve Umbilikal Kord Kanında Antimikrobiyal Peptitlerin Karşılaştırılması	47

4.6. Sezaryen Doğum Yapan Kadınların Yatış ve Umbilikal Kord Kanında Antimikrobiyal Peptitlerin Karşılaştırılması	48
4.7. Normal doğum ile doğan bebeklerin doğum sonrası ve 24 saat sonrası tükürük örneklerinde antimikrobiyal peptit düzeylerinin karşılaştırılması	49
4.8. Sezaryen doğum ile doğan bebeklerin doğum sonrası ve 24 saat sonrası tükürük örneklerinde antimikrobiyal peptit düzeylerinin karşılaştırılması	50
4.9 Normal ve sezaryen doğum ile doğmuş bebeklerin doğum sonrası tükürüklerinde antimikrobiyal peptit düzeylerinin karşılaştırılması	51
4.10. Normal ve sezaryen doğum ile doğmuş bebeklerin anne sütü aldıktan sonra tükürüklerinde antimikrobiyal peptit düzeylerinin karşılaştırılması	52
4.11. Araştırmaya katılan annelerin yaşa göre dağılımları	53
4.12. Annelerin Yaş dağılımına göre antimikrobiyal peptit düzeylerinin karşılaştırılması	53
4.13. Araştırmaya katılan annelerin gravidaya göre dağılımları	54
4.14. Annelerin gravida dağılımına göre antimikrobiyal peptit düzeylerinin karşılaştırılması	54
V. TARTIŞMA.....	55
VI.SONUÇ	62
VII.ÖZET	64
VIII.İNGİLİZCE ÖZET	66
IX.KAYNAKLAR.....	68
X.EKLER.....	84

I.GİRİŞ VE AMAÇ

Antimikrobiyal peptitler, inflamatuvar ve epitelyal hücreler tarafından üretilen, antibakteriyel, antiviral ve antifungal aktivite gösteren, düşük molekül ağırlıklı moleküllerdir. Patojenlere karşı doğal immun yanıtta ilk yanıtı temsil etmesinin yanı sıra immunmodülatör etki ile de lökosit aktivitesi, sitokin salınımı ve kemotaksisten sorumludur. Antimikrobiyal peptitler, mikrobiyal membranlarla etkileşime girerek etki gösterirler. Eksikliği veya yokluğu enfeksiyon ve enflamasyona karşı artan duyarlılıkla sonuçlanır. Katelisidinler ise bu antimikrobiyal peptitlerin bir alt grubunu oluşturmaktadır. Moleküler ağırlığı 18 kDA olan ve tek insan katelisidin proteini hCAP-18 (insan katyonik antimikrobiyal peptit) N-terminal ve C-terminal olmak üzere 2 farklı zincirden oluşur. C-terminali ekstrasellüler olarak serin proteazlar tarafından parçalanmasıyla aktif, katyonik LL-37 peptidi ortaya çıkar. Bakteriyosidal fonksiyonunun yanı sıra gram negatif bakterilerin açığa çıkardığı lipopolisakkaritleri nötralize etme kapasitesine sahiptir. Primer olarak nötrofillerden salgılanmasına rağmen makrofajlar, natural killer (NK), derinin epitelyum hücreleri, solunum yolları, gastrointestinal sistem ve genitoüriner sistemde ekspresyonu gösterilmiştir. Üretimi esasen inflamatuvar süreçlere sekonder olsa da D vitamini tarafından da ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. D vitamini kalsiyum metabolizmasından bağımsız olarak immun yanıt ve inflamatuvar yanıt gibi çeşitli biyolojik aktivitelerde düzenleyici rol oynar. D vitamini sinyalinin antimikrobiyal peptitlerin transkripsiyonel aktivasyonuna yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca immun hücrelerin (makrofaj ve monosit gibi) inaktif 25-hidroksikolekalsiferolü aktif 1,25-dihidroksikolekalsiferole dönüştüren 1-alfa hidroksilazı eksprese ettiği saptanmıştır. Bu da D vitamininin immun sistemde reseptör aracılı etkisini kanıtlamaktadır. Katelisidin nötrofillerden bir serin proteaz olan insan nötrofil elastazıyla (HNE) birlikte salınır. HNE de yıkıcı etkisi ile konak savunmasına katkıda bulunur. Elafin ise ekstrasellüler matriks elamanlarına bağlanarak etki gösteren spesifik nötrofil elastaz inhibitörüdür. Bu antimikrobiyal peptitlerin

plasenta dahil cilt, solunum sistemi, gastrointestinal sistem, vajinal epitelde hatta anne sütünde eksprese edildiği saptanmıştır.

Normal doğum, annenin ve bebeğin immun sistemini tetikleyen proinflatuar bir süreç olarak tanımlanabilir. Myometruim kontraksiyonu ve servikal dilatasyon ile prostaglandin salınımına ek IL-1 β , IL-6, TNF-alfa gibi sitokinler de salınarak proinflatuar sürece katkı sağlar.

Çalışmamızda maternal antimikrobiyal peptitlerin doğum şekli ile ilişkisini incelemek, antimikrobiyal peptitlerin plasental geçiş düzeyine etkisini umbilikal kord kanında değerlendirmek ve doğum şekli arasındaki farklılıkları karşılaştırmak, doğumdan hemen sonra ve doğumdan bir gün sonra bebek tükürüğündeki antimikrobiyal peptit düzeyini ölçerek anne sütünün ve emzirmenin bebekteki antimikrobiyal peptit düzeylerine etkisini karşılaştırmayı amaçladık.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. Doğum Bilgisi

2.1.1. Normal Doğum Tanımı

Doğum, klasik tanım olarak 20 hafta ve/veya 500gr üzerinde gebeliğin sonlanmasıdır. Vajinal ya da abdominal olarak gerçekleştirilebilir. 1997 yılında WHO (World Health Organization), normal doğumu “kendiliğinden başlayan, doğumun başlangıcında düşük riskli, doğum boyunca da böyle devam eden, fetüsün vertex pozisyonunda 37 ila 42 haftalar arasında spontan olarak doğduğu, doğumdan sonra da anne ve bebeğin durumunun iyi olduğu” olarak tanımlamıştır (1).

2.1.2. Normal Doğum Fizyolojisi

Doğum eylemi, myometrium, desidua ve servikte günler veya haftalar içinde meydana gelen, saatler içinde hızlı değişikliklerle fetus ve plasentanın atılmasıyla sonuçlanan entegre bir dizi değişiklik içeren fizyolojik bir süreçtir. Termde spontan doğumun başlangıcına dair mekanizmalar belirsizliğini korumaktadır. Anne ve fetüste meydana gelen anatomik, fizyolojik, immunolojik, endokrinolojik ve biyokimyasal değişikliklerin aracılık ettiği karmaşık bir olaylar zinciri olarak tanımlanır (2). Doğum süreci myometrium ve servikste değişiklikler baz alınarak dört faza ayrılabilir.

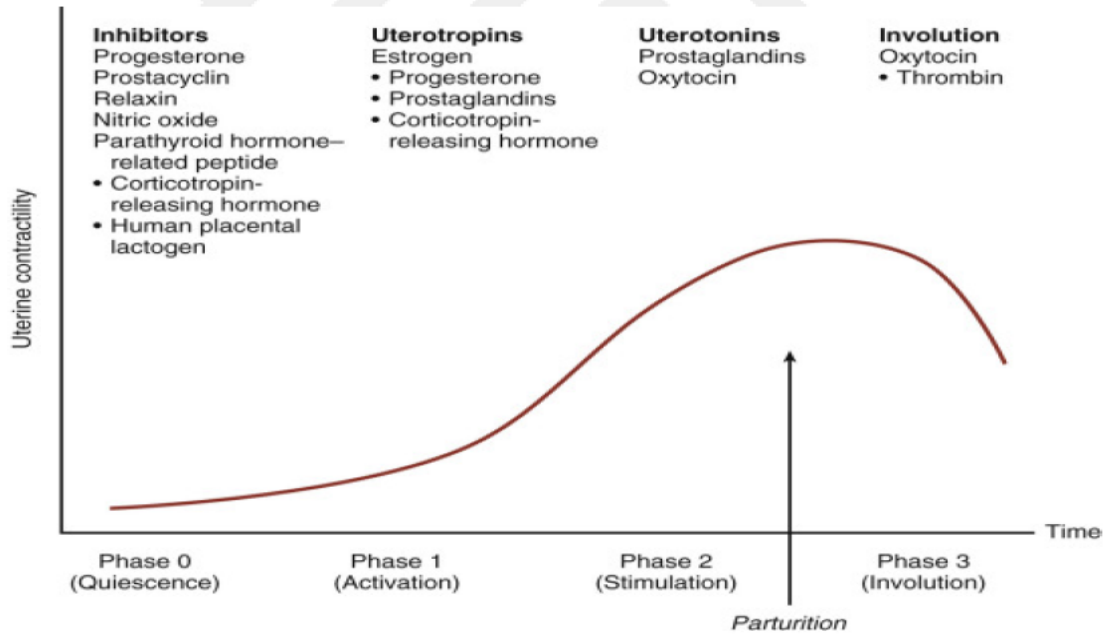
İlk faz (Faz1) servikal bütünlüğün korunduğu ancak servikal yeniden yapılanmanın başladığı, kollajen monomerleri arasında çapraz bağların azaldığı, myometrial sessizlik ile karakterize fazdır. Progesteron, prostasiklin, relaksin, NO (nitrik oksit), PTHrp (paratiroid hormon ilişkili peptit), CGRP (kalsitonin gen ilişkili peptit), CRH (kortikotropin salgılatıcı hormon), HpL (insan plasental laktojen), adrenomedullin ile uterus aktivitesi baskılanır.

Faz 2 aktivasyon fazı olarak adlandırılır, hormon hakimiyeti progesterondan östrojene geçer. Oksitosin için myometrial reseptörlerin ekspresyonu,

prostaglandin reseptörleri, kalsiyum iyon kanalların aktivasyonu ile kontraksiyon ile ilişkili gap junctionlar (connexin 43) artar.

Faz 3 stimülasyon fazıdır. Etkin hormon prostaglandinlerdir. Aktivasyonun ardından artmış oksitosin reseptörleri ve kontraksiyon ilişkili proteinlerle hazırlanmış uterus myometriumunda uterotonikler (PGE2, PGF2 ve oksitosin) ile düzenli kasılmalar, servikste dilatasyon ve efasman olur. Faz 3, üç evreye ayrılır. İlk evre kontraksiyonlar ile başlayıp tam dilatasyon ile sona eren servikal açılma ve silinme evresidir. İkinci evre tam dilatasyondan fetüsün doğumuna kadar geçen evredir. Üçüncü evre ise fetüsün çıkımından plasenta doğumu ile sonlanan evredir.

Faz 4 yani final fazı involüsyon fazıdır. Primer olarak oksitosin aracılığıyla gelişir (3).



Şekil 1: Doğum eyleminin fazları

Memelilerde fetus, term travayın başlamasında primer role sahipken insanlarda bu kanıtlanamamıştır. Term dönemde uterus sessizliğini koruyan mekanizmaları ortadan kaldıran ve uterus aktivitesini teşvik eden faktörleri

toplayan bir “doğum kaskadı” olması muhtemeldir. Maternal / fetal endokrin ve parakrin sinyallerin sebep olduğu bilinmekte ancak gerçek sinyalin ne olduğu kesin olmamakla birlikte terme yakın dönemde plasental CRH ‘nin fetal hipotalamik-hipofizer-adrenal aks aktivasyonununa yol açtığı düşünülmektedir. Bu aktivasyon da fetal adrenal bezlerden DHEAS (dihidroandrostenedion) salınmasına yol açar. DHEAS plasentada estradiol (E2) ve estriol (E3) ‘e dönüştürülür. Bu hormonların prostaglandin, prostaglandin reseptörleri, oksitosin reseptörleri ve gap junction üzerinden uterin kontraktiletiyi etkilediği düşünülmektedir (4). İnsan doğumunda azalmış sekresyona bağlı progesteron çekilmesi yerine progesteron reseptör konsantrasyonunda azalma ve PR-A (progesteron reseptör isoform A) ve PR-B (progesteron reseptör isoform B) ‘nin ekspresyonundaki değişimler sorumlu tutulmuştur, terme yaklaştıkça progesteronun düşmesinin aksine doku seviyesindeki aktivitesinin değişmesi yani ‘fonksiyonel progesteron çekilmesi ‘nin doğumu başlattığı söylenebilir. PR-B progesteron reseptör aktifleşmesini gerçekleştirirken, PR-A, PR-B’yi baskılar, PR-A / PR-B oranının artması myometriumda östrojen reseptör ekspresyonunu ve bazı kontraksiyon ilişkili protein miktarını artırıp myometriumda cAMP azalması buna bağlı kalsiyumun hücre içine salınımını sağlayarak kontraksiyona sebep olur (5,6).

Ayrıca doğumun başlamasından önce maternal dolaşımda östrojen seviyeleri yükselir. Ancak plasentada 17 α -hidroksilaz bulunmadığından östrojenin sentezi DHEAS gibi 19 karbonlu steroid öncüllerine ihtiyaç duyar. Fetal adrenal bezden salınan DHEAS aromataz enzimi ile E2 ve E3 ‘e dönüşerek etki gösterir. Östrojenin kendisi myometrial kontraktileteye neden olmaz, myometriumda gap junction ekspresyonunu artırarak, oksitosin gibi uterotonik ajanlara myometrial kontraksiyon yanıtını artırarak ve fetal membranlardan prostaglandin salınımına neden olarak etki gösterir. Aynı zamanda servikal dilatasyon için ekstrasellüler matriks remodelingini sağlayan kollajenaz gibi proteolitik enzimlerin ekspresyonunu uyarır (7).

Oksitosin hipotalamusta sentezlenen ve arka hipofizden pulsatil bir şekilde salınan bir peptit hormonudur. Plasenta tarafından da üretilir. Maternal

dolaşımdaki yarı ömrü 3-4 dakikadır. Oksitosin kanda serbest olarak dolaşır, karaciğer ve böbrekten atılır, primer olarak plasental oksitokinaz ile inaktive olur. Oksitosin doğum eyleminin başlatılması için tetikleyici değildir ancak doğum sırasında oksitosinin salınması daha güçlü uterus kontraksiyonlarına neden olur böylelikle fetüs ve plasentanın doğumunu kolaylaştırır (8). Maternal dolaşımdaki oksitosin seviyelerinde gebelik boyunca ve gebelik başlamadan önce önemli derecede fark yoktur ancak doğum eyleminin 2. fazında maksimuma ulaşır. Myometriumdaki oksitosin reseptörleri ise gebelik boyunca 100 ila 200 kat artar ve doğumda maksimuma ulaşır. Bu reseptörlerdeki artış ile oksitosine olan uterin duyarlılık da artar. Oksitosin hem direkt uterin kontraksiyonları uyarak hem de amniyon ve desidua prostaglandin üretimini stimüle ederek doğum eylemini destekler (9,10).

Ayrıca çeşitli nöropeptit ve hormonların da myometrial kontraktileti etkilediği bilinmektedir. Paratiroid hormon ilişkili peptit (PTHrP); oksitosinin neden olduğu kasılmaları inhibe eden düz kas relaksasyonunu sağlayıp doğum öncesi sessizlik döneminde rol oynar (11). LH / hCG ise gebeliğin ilk yarısından itibaren uterusun sessizliğini korumasında görev alır, myometriumda relaksasyonu sağlar (12). Relaksin; myometrial prostasiklin üretimi artırarak myometrial gevşemeyi destekler. Servikal olgunlaşma ve fetal membran rüptürü ile ilişkilendirilmiştir (13). Proinflatuar mediatörlerden olan IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- α 'nın spontan eylemden önce maternal kanda arttığı gösterilmiştir (14).

Prostaglandinler araşidonik asitten sentezlenen parakrin / otokrin hormonlardır. Myometrial kasılmanın başlangıcından önce yükselmesi doğum eyleminin sonucundan çok bir nedeni olduğunu düşündürmektedir. Prostaglandinler düzenli uterin kasılmalar, servikal olgunlaşma ve gap junction ekspresyonunda artış ve/veya oksitosin reseptörlerinde artışa bağlı olarak oksitosine myometrial duyarlılığın artması ile etki göstermektedirler (15). Geç gebelikte amniyon zarı ve amniyon sıvısı prostaglandinlerin esas kaynağını oluşturur. Desidual aktivasyonun ardından PGF2 α salınımına ve doğum eylemine neden olur. PGE2 ise servikal olgunlaşmada ve fetal

membranların yırtılmasında uterin kontraktiliteden daha önemli bir rol oynuyor gibi görünmektedir (16,17).

2.1.3. Normal Doğumda Gerçekleştirilen Uygulamalar

Doğumun ikinci evresinin uzaması, doğumun ikinci evresinde güven vermeyen fetal kalp atım varlığı, doğumun ikinci evresinin uzamasının ve maternal ıkınmanın anne açısından sakıncalı olacağı medikal durumlar (kardiyak hastalık, ciddi pulmoner hastalık, proliferatif retinopati, serebral anevrizma gibi), annenin yeterli ıkınamaması ve bebeği etkin olarak itememesi gibi durumlarda vakum veya forceps yardımı ile doğum gerçekleştirilmesine operatif vajinal doğum denir (18). Operatif vajinal doğumla ilişkili bazı maternal ve fetal riskler mevcuttur. Maternal riskler arasında; perineal üçüncü ve dördüncü derece yırtıklar, postpartum hemoraji, hematoma, fekal ve üriner inkontinans sayılabilir (19). 3.ve 4. derece perineal yaralanma riski forceps kullanımında vakuma göre yaklaşık 2 kat daha fazla saptanmıştır (20). Başka bir çalışmada, forseps ve vakumla doğum yapan kadınların uzun dönem sonuçları karşılaştırılmış ve 5 yıllık sürede maternal üriner inkontinans ve anal sfinkter disfonksiyonu arasında belirgin fark izlenmemiştir (21). Fetal komplikasyonlar ise; intrakranial ve fasiyal yaralanmaları içerir. Vakum daha çok sefal hematoma ve retinal hemoraji ile ilişkili iken forceps ise travmaya sekonder fasiyal laserasyon, fasiyal paralizisi ile ilişkilidir (21,22). Genel olarak kabul edilen, vakum veya forseps kullanımı klinik koşullara, operatörün deneyimine, eğitimine ve tercihine bağlıdır.

Epizyotomi fetal kalp atışı güven vermediğinde, operatif vajinal doğum sırasında, omuz distosisinde ve doğumun ikinci evresinin hızlandırılması gereken durumlarda maternal perineye ve vajen duvarına uygulanan planlı kesi işlemidir. 3.ve 4. derece perineal yaralanma riski olduğunda uygulanır. Mediolateral epizyotominin midline epizyotomiye göre daha az anal sfinkter hasarına neden olduğu ancak mediolateral epizyotominin de daha sık uzun süreli perineal ağrı, dispareni ve kötü iyileşme ilişkili olduğu bulunmuştur. Rutin olarak değil seçici olarak uygulanması önerilmektedir (23).

Amniyotomi; doğum eylemini hızlandırmak için amniyotik membranın iyatrojenik olarak açılmasıdır aynı zamanda amniyon mayinin mekonyum açısından değerlendirilmesine de olanak sağlar. Dezavantajı ise eylemin uzadığı durumlarda enfeksiyon riskinin artmasıdır. Kord prolapsusu riski endikasyondan bağımsız olarak mevcuttur, en aza indirmek için fetal baş angajmanı bozulmamalıdır, eş zamanlı fundal / suprapubik bası yapılabilir ya da kontraksiyonlarla beraber uygulanabilir. Fetal kalp hızı işlem öncesi ve sonrasında mutlaka değerlendirilmelidir (24,25,26). Dünya Sağlık Örgütü, 2018 yılında yayınladığı pozitif doğum deneyimi rehberinde amniyotominin, tek başına doğumu hızlandırmak amacıyla kullanılmasını önermemektedir (27).

Fundal bası (Kristaller Manevrası) anne ıkınmakta güçlük çektiğinde fetal başın doğurtulması için alternatif bir manevradır. Uterus fundus üzerine kontrolsüz bir şekilde uygulanan kuvvet uterin rüptür, perineal laserasyon, kot fraktürü, fetal distress gibi problemlere yol açabilmektedir. Mevcut görüşler doğumun ikinci evresinde kadınlara fundal bası kullanımına dair yararlı veya zararlı olduğuna dair yeterli kanıt olmadığı yönündedir (28,29).

Membran stripping, koryoamniyon zarların alt uterus segmentinden dijital olarak ayrılması olarak tanımlanır. Maternal dolaşımda prostaglandin metabolitlerinde artış ve lokal prostaglandin üretimi nihayetinde servikal olgunlaşma ve uterin kontraksiyon ile sonuçlandığı düşünülmektedir. Tek başına veya diğer indüksiyon teknikleri ile kullanılabilir ve birçok kez tekrarlanabilir. Dünya Sağlık Örgütü ile Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü kadınlara doğumda veya doğuma yakın bir zamanda membran sıyırma seçeneğinin sunulması gerektiğini belirtmektedir (30).

Spontan doğum eylemi başlamadan önce uterin kontraksiyonların iyatrojenik olarak uyarılmasına doğum indüksiyonu denir (31). Farmakolojik yöntemlerin yanında mekanik yöntemler de kullanılır. Serviksin durumu indüksiyonun başarısını etkilediğinden serviksin durumunu değerlendirmek için bishop skorlaması (servikal dilatasyon, servikal silinme, baş seviyesi, serviks kıvrımı, serviks pozisyonu) kullanılır. Bu skorlamada sonuç >9 ise indüksiyonun

başarılı olma olasılığı yüksektir. Bishop skoru <4 ise indüksiyondan önce servikal olgunlaştırma denenmelidir. Farmakolojik olarak kullanılan doğum indüksiyon ajanları arasında prostaglandin analogları ve oksitosin bulunmaktadır. Prostaglandinler; kollajen fibrillerin çözülmesi ve serviksin su içeriğini artmasına sebep olarak serviksin yumuşaması ve olgunlaşmasına yol açar, serviksi dilatasyon ve incelme için yatkın hale getirir (32). İndüksiyonda PGE1 analogu (misoprostol) ve PGE2 analogu (dinoproston) kullanılmaktadır. Taşisistoli (10dakikada 5'ten fazla kontraksiyon) (%1-5), ateş, titreme, ishal ve kusma gibi ortak yan etkileri vardır. Misoprostol; peptik ülser tedavisi için ruhsatlı olup endikasyon dışı servikal olgunlaşma amacıyla oral ve vajinal kullanılabilir, doğum indüksiyonu olarak ACOG vajinal 25 mcg 3-6 saatte bir, oral 50-100 mcg 3-6 saatte bir kullanılmasını önermektedir. Her iki uygulama açısından maternal ve neonatal morbidite açısından fark saptanmamıştır (33). Dinoprostonun ise vajinal insert ya da jel olarak iki formu vardır. Prepidil; jel formu olup, 2.5ml'lik enjektör içinde 0.5mg dinoproston içerir. İlk uygulamadan sonra servikal değişiklik yetersiz ve uterin aktivite düştükçe 6-12 saatte bir tekrarlanabilir. Cervidil, propess ise kontrollü salınımlı formülasyonunda (0.3mg/sa) 10mg dinoproston içeren bir peserdir. Tek doz olarak vajen posterior forniksine yerleştirilir. 12 saat sonra veya doğum eylemi başladığında yerinden çıkarılmadır (34).

Oksitosin ise hipotalamusta üretilip hipofiz arka bezinden pulsatil olarak salınan güçlü uterotoniktir, 20. gebelik haftasından itibaren myometriumun oksitosin reseptör sayısı ve oksitosine duyarlılığı artar, ekzojen verildiğinde uterin kontraksiyonlara sebep olur. Serviksi uygun olan hastalarda doğum indüksiyonu için daha etkili iken servikal olgunlaştırıcı etkisi daha düşüktür. Yarı ömrü kısa olup 3-4 dakikadır ve plazmada sabit konsantrasyona 40 dakikada ulaşır (35). Yan etkileri doz bağımlıdır; taşisistoli, anormal fetal kalp trasesi, hipotansiyon, su intoksikasyonu (antidiüretik etki nedeniyle) ve nadiren uterin rüptüre sebep olabilir. Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Derneği (ACOG) ve Kanada Jinekoloji ve Obstetri Derneği (SCOG) doğum indüksiyonu için oksitosinin düşük ve yüksek doz rejimlerini sunmuşlardır. Düşük doz; 0.5-2 mU/dk başlangıç dozunda başlanarak, 15-40 dk aralığında,

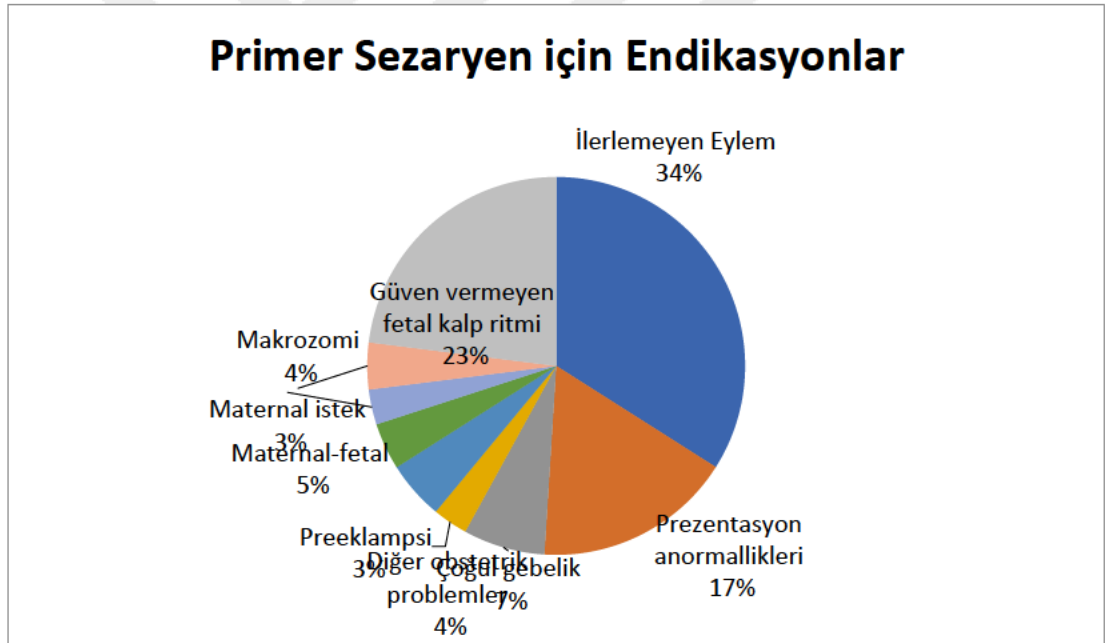
1-2mU/dk doz artışı ile sağlanırken yüksek doz; 4-6mU/dk başlangıç dozu olup 15-40 dk doz aralığında 3-6mU/dk doz artışının doğum indüksiyonu için uygun olduğu belirlenmiştir (36). Servikal olgunlaşma için kullanılan tek / çift balonlu kateterler mekanik olarak etki gösterirler. Fetal monitörizasyon ile aseptik yöntemle yerleştirilirler. Balon servikal os içerisinden ekstraamniyotik boşluğa sokulur ve tipik olarak 30 ila 60 mL steril su ile şişirilir. Eğer kendiliğinden dışarı atılmamışsa, kateterin genellikle 24 saat sonra çıkarılması önerilir (37). Servikte yabancı bir cismin uzun süreli varlığına bağlı enfeksiyon riski oluşturduğundan başlangıçta şüphelenilse de yapılan bir metaanalizde maternal ve fetal enfeksiyon ilişkili morbidite riskinde artış olmadığını gösterilmiştir (38).

2.2. Sezaryen Doğum

Sezaryen doğum, fetüs, plasenta ve membranların abdominal ve uterus duvarına yapılmış olan cerrahi insizyon aracılığı ile doğmasıdır (39). Dünya Sağlık Örgütü, 1985'ten beri sezaryen hızının %10-15 olmasını ideal olarak kabul etmektedir. O zamandan beri sezaryen çeşitli nedenlerle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde giderek daha yaygın hale gelmiştir (40). Tıbbi gereklilikler halinde yapıldığında maternal ve fetal mortaliteyi etkili bir şekilde önleyebilen sezaryen oranları son on yılda dünya genelinde istikrarlı bir biçimde artış göstermektedir. Bu artış fayda sağlamamakla birlikte belirli bir eşiğin üzerinde artan morbidite ile ilişkilendirilmektedir. Türkiye'de sezaryen oranları son 20 yılda neredeyse üç kata yakın artış göstermiştir. 1988 'de %5,7 1998'de %21 'dir. 2010 yılı itibarıyla de %45 'in üzerinde oranlar ortaya çıkmıştır. Ülkemizde 2016 yılı içinde tüm doğumlar içinde sezaryen doğum hızı %53,1 olarak belirlenirken; primer sezaryen doğumun tüm doğumlar içindeki payı da %26,4 olmuştur (41). Türkiye OECD (Organization for Economic Co-operation and Development) üyesi olan ülkeler arasında 2019 'da en yüksek sezaryen doğum oranına sahip ülke olmuştur. Türkiye'de sezaryen sayısı her 1000 canlı doğumda 544'tü (42).

2.2.1. Sezaryen Doğum Endikasyonları

Yüksek seyreden sezaryen doğum oranlarının nedenleri tam olarak anlaşılamasa da birçok teori öne sürülmüştür. Bunlardan bazıları; fetal monitörizasyon kullanımı artmasına bağlı “güven vermeyen fetal kalp atımı” endişesine bağlı sezaryen tercihi, SSVD oranlarının azalması, maternal istek, vajinal doğuma gelişen pelvik taban hasarı endişesi, yardımcı üreme teknikleri kullanımındaki artışa bağlı yüksek sezaryen doğum oranları ile ilişkilidir. Spontan veya operatif vajinal doğum komplikasyonlarına bağlı artmış malpraktis davaları, yüksek riskli anne adaylarının artması, ortalama maternal yaşın artması ve ileri yaş nullipar annelerin sayısını artması, doğum indüksiyonunun artması özellikle nulliparda indüklenmiş doğum eylemi artmış sezaryen doğum oranları ile ilişkilidir (43,44).



Şekil 2: Primer sezaryen için endikasyonlar

Tablo 1: Sezaryen Doğum Endikasyonları

Sezaryen doğumun endikasyonları	
Maternal endikasyonlar	Fetal endikasyonlar
✓ Uterus cerrahisi öyküsü (eski sezaryen, tam kat myomektomi, bilinmeyen uterin skar tipi, uterin insizyon dehissensi) ✓ Sistemik hastalık varlığı (kardiyak, pulmoner hastalık, serebral anevrizma, arteriovenöz malformasyon) ✓ Vertikal geçişli maternal enfeksiyon varlığı (HIV, HSV-2 vb.) ✓ Genital trakt obstrüktif kitleleri ✓ İnvaziv servikal kanser ✓ Trakelektomi öyküsü ✓ Pelvik deformite	✓ Fetal distres ✓ Fetal prezentasyon anomalileri (makat, transvers, alın, yüz geliş) ✓ Çoğul gebelikler ✓ Makrozomi ✓ Fetal konjenital anomaliler (hidrosefali, sakrokoksigeal teratom vb.)
Kord-plasentaya ait endikasyonlar	Doğuma ait endikasyonlar
✓ Plasenta previa ✓ Vasa previa ✓ Plasenta dekolmanı ✓ Kord prolapsusu	✓ Baş-pelvis uygunsuzluğu ✓ Uzunlaşmış eylem ✓ Distosi

ACOG; erken doğum için başka bir endikasyon yokluğunda 39 haftadan önce maternal istek üzerine sezaryen doğum yapılmaması gerektiğini, mükerrer sezaryen oranlarının yüksekliği göz önüne alındığında sonraki sezaryen doğumlarında plasenta previa, plasenta accreata ve spektrumu, histerektomi risklerinin arttığı konusunda ailenin bilgilendirilmesini savunmaktadır (45).

2.2.2. Sezaryen Doğum Riskleri

Sezaryen doğum endikasyon varlığında gerçekleştirildiğinde maternal ve fetal morbidite ve mortaliteyi azaltmasının yanında kısa ve uzun vadeli bazı olumsuz sonuçlara yol açabilir (46).

2.2.2.1. Sezaryen doğumun maternal riskleri

Sezaryen doğum sırasında artmış servikal dilatasyon, küçük gestasyonel hafta, makrozomi ve genel anestezi uygulanması maternal komplikasyonlar açısından risk faktörü olarak sayılmaktadır (47). Sezaryen ilişkili maternal ölüm yüksek refah seviyesine sahip yerlerde düşükken daha düşük refah seviyesindeki yerlerde daha yüksek saptanmıştır. Yüksek gelirli ülkelerde 402 883 kadını içeren bir incelemede, normal doğum ile karşılaştırıldığında maternal ölüm riskinin elektif sezaryen tekrarıyla arttığı gösterilmiştir (48). Çalışmalar acil sezaryene bağlı mortalite riskini normal doğuma kıyasla 4 kat fazla olduğunu saptamıştır. Elektif sezaryen ile planlı normal doğumun maternal morbidite sonuçları açısından 9 prospektif çalışmayı inceleyen NICE; planlı vajinal doğumun, hastanede kalış, postpartum kanama sonrası kanama ve kardiyak arrest riski planlı sezaryene göre daha azken, planlı sezaryen doğum ise normal doğuma göre vajinal yaralanma, doğum sırasında ve postpartum 3 güne kadar abdominal-perineal ağrı ve erken postpartum kanama daha az saptanmıştır. Planlı sezaryen doğum ile kısa vadeli morbidite riski artmış olsa da çalışmalar başarısız vajinal doğumla doğum sırasında acil sezaryen doğum (%16,3), operatif vajinal doğum (%12,9) ve planlı sezaryen doğumdan (%7) daha fazla morbidite olduğunu belgelemiştir (49).

Uzun vadeli sekeller arasında pelvik adezyonlar, kronik ağrı, menoraji, dismenore, subfertilite, idrar ve fekal inkontinans, pelvik organ prolapsusu sayılabilir. Sezaryen doğum, vajinal doğum karşılaştırıldığında üriner-fekal inkontinans ve pelvik organ prolapsusunda azalma ile ilişkilidir. Pelvik

adezyonların sıklığı sezaryen doğum sayısı arttıkça artar. Yapılan bir çalışmada bu oranlar; 2. sezaryen doğumdan sonra %12-46, 3. sezaryen doğumdan sonra %26-75 olarak saptanmıştır (50). İleus oluşması nadir olsa da sezaryen doğum sayısı arttıkça artar (51). Gelecekteki subfertilite riskinin artması da sezaryen doğum ile ilişkilendirilmiştir (52). Hollanda'da yapılan bir çalışmada; anormal plasentasyona bağlı histerektomi riski daha önce hiç sezaryen olmamış hastalarda 1:25.000 iken, bir geçirilmiş sezaryan doğumu olan hastalarda 1:500, üç ve daha üzeri sezaryen doğum yapanlarda 1:20 olarak bulunmuştur (53). Amerika'da yapılan bir çalışmada ise plasenta previa hastalarının plasenta accreata riski; bir geçirilmiş sezaryan doğumu olanlarda %3 iken, iki geçirilmiş sezaryen doğum için %11, üç geçirilmiş sezaryen doğum için %40, dört geçirilmiş sezaryen doğum için %60 , beş ve üzeri geçirilmiş sezaryen doğum için %67 olarak saptanmıştır (54). Sezaryen ile doğum yapan kadınlarda vajinal doğuma kıyasla puerperal enfeksiyon ve cerrahi yara komplikasyonları riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (55). Anesteziye bağlı riskler nadirdir, gebeliklerin %0,5 'inde görülür ve entübasyon, ilaç reaksiyonları, aspirasyon pnömonisi ve yüksek spinal komplikasyonları ile ilgili sorunları içerir (56). Vajinal doğum sonrası tromboemboli riski 1:1000 iken bu risk elektif sezaryen doğum sonrası 3:1000'e ulaşır. Sezaryen doğum sonrası venöz tromboembolizm ilişkili mortalite vajinal doğum sonrasında göre 10 kat artmıştır (57). Yine de gelişmiş anestezi ve cerrahi teknikler, tromboembolizme karşı önlemler ve antibiyotik profilaksisi kısa vadeli riskleri en aza indirmeyi amaçlamıştır.

2.2.2.2. Sezaryen doğumun yenidoğan riskleri

Sezaryen doğumun bebek için daha güvenli, daha az travmatik yöntem olabileceği savunulsa da yenidoğan için bazı riskleri bulunmaktadır. Sezaryen doğum ile doğan bebekler farklı hormonal, fiziksel, bakteriyel ve medikal müdahalelere tabiidir. Bu faktörlerin de fizyolojiyi değiştirme ihtimali mevcuttur. Cilt laserasyonları sezaryen doğumların %1-2 'sinde görülür, yaralanmaların çoğu hafif olup sadece cildi etkiler ve sekelsiz iyileşir (58).

Doğum şeklinin klinik sonuçları nasıl etkileyebileceğini açıklamak için öne sürülen birkaç tane biyolojik hipotez vardır. Sezaryen doğumu sırasında maternal mikrobiyomun yetersiz aktarılması değişmiş immün yanıtı açar. Doğum şekli sadece bir yönü olmakla birlikte bebeğin özellikle cilt ve barsak mikrobiyotasını etkiler. Sezaryen doğum ile anne mikrobiyotasına maruz kalmanın azalması yaşamın ilk haftasında önemli olabilir. Yenidoğan barsaklarının anormal mikrobiyal kolonizasyonunun, obezite ve metabolik hastalık üzerine etkisine ek olarak immün sistem gelişimi ve değişimini de etkiler. Sezaryen doğum ile doğan bebeklerin profilaktik antibiyotiklere ek olarak maruziyeti, yenidoğanın anormal mikrobiyal kolonizasyona neden olmasına ve ilerleyen yaşamda herhangi bir metabolik hastalığa karşı artan duyarlılığa katkıda bulunabilir. Bazı immünolojik etkiler bazı hastalıklara karşı oluşan duyarlılığı değiştirerek yetişkinliğe kadar devam etmesine sebep olabilir. İmmün sistem erken yaşamda değişen mikrobiyal kolonizasyon tarafından düzenlenir böylelikle sezaryen doğum ile doğan bebeklerde artmış kardiyometabolik ve otoimmün hastalık riskini destekleyen bir mekanizma sağlar (59). İkinci olarak intrapartum maternal stres hormonlarına ve doğum kanalından geçişin mekanik kuvvetlere maruziyeti fetusun ekstrauterin yaşam için hazırlanmasında önemlidir. Vajinal doğum tarafından başlatılan fizyolojik uyaranlar sezaryen doğum sırasında atlanır. Stres hormonlarının artan düzeyleri fetusta hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın gelişimi, immün sistem, akciğer maturasyonu ve nörogenezis için olduğu düşünülmektedir (60). Sitokin konsantrasyonlarının sadece doğum şekli ile ilgili değil aynı zamanda annenin sezaryen doğumdan önce aktif fazda olup olmadığından da etkilendiği bilinmektedir (61). Ayrıca sezaryen doğumun respiratuar distress sendromu (RDS) riskini artırdığı saptanmıştır. Term dönemde normal doğumda bu riski %1 'den azken, sezaryen doğumda %1-4 arasında saptanmıştır. Respiratuar distress riski için diğer bir önemli belirleyici ise gestasyonel yaştır. Bu nedenle sezaryen doğumun zamanlaması önemlidir ve 39. gebelik haftasından önce yapılması önerilmemektedir (62).

2.3. Gebelikte İmmun Sistem

Gebe kadınlarda maternal immün sistemin adaptasyonu hem maternal hem de paternal genleri eksprese eden fetüs / plasenta ve anne arasında başarılı bir birlikteliğe izin verir. Normal bir gebelikte fetüs, maternal immün sistem tarafından reddedilmeyen bir allograft, "semiallograft " olarak tanımlanır (63). Gebelik immün sistem üzerinde immünsüpresyondan çok fetomaternal arayüzde gerçekleşen bir immün regülasyondur. Farklı biyolojik süreçlerle karakterize üç farklı immünolojik faza sahiptir. İlk faz implantasyon ve plasantasyonu içeren, gebeliğin ilk ve erken ikinci trimester dönemi olup güçlü bir inflamatuvar yanıt gerektiren "açık yara" dönemidir. Bu aşamada blastokist implantasyon için endometrial dokuyu hasarlar ve trofoblastlar yeterli bir plasantasyon için maternal vasküler düz kasları invaze eder. İlk üç aylık bu dönem "proinflamatuvar faz" olarak kabul edilir. Gebeliğin ikinci immünolojik aşaması hızlı fetal gelişme ve büyüme dönemidir. Anne, fetüs ve plasenta simbiyotik bir ortaklık kurar, bu uzun dönemdeki baskın immünolojik olay antiinflamatuvar durumun indüklenmesidir. Gebeliğin erken dönemindeki Th 1 hakimiyeti Th 2 'ye doğru kayar. Gebeliğin son immünolojik aşaması doğumdur ve myometriumda immün hücrelerin aktivasyonu ile proinflamatuvar durumun geri dönmesiyle gerçekleşir (64).

2.3.1. Doğum Şeklinin İmmun Sistemi Etkilediği Durumlar

Yenidoğan mikrobiyotasının bileşiminin önemli bir belirleyicisi doğum şeklidir. Doğum kanalı, Lactobacillus türleri ve probiyotikler içerir. Sezaryen doğum ile karşılaştırıldığında normal doğum yapan bebeklerin ağız ve burun boşluğu, cilt ve diğer kısımları daha faydalı bakterilere maruz kalmaktadır. Vajinal yolla doğan bebeklerdeki bakteriler, annenin vajinal florasına benzerken sezaryen ile doğan bebeklerdeki bakteriler ise annenin cilt yüzeyinde bulunanlara benzer (65). Yapılan bir çalışmada 282 sezaryen ile doğmuş bebek ile 314 vajinal yolla doğmuş sağlıklı term bebeklerin ve annelerinin gaita örnekleri toplanıp metagenomik analiz edilmiş ve analiz sonucuna göre doğum şeklinin yenidoğan dönemi boyunca ve bebeklik

dönemine kadar olan bağırsak mikrobiyotasının bileşimini etkileyen önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir. Erken mikrobiyotanın vajinal doğumla dünyaya gelen bebeklerin %74,39 'unun annenin mikrobiyal türlerinden elde edildiğini göstermiştir. Buna karşılık, erken mikrobiyota sezaryen ile dünyaya gelen bebeklerin sadece %12,56 'sının annenin mikrobiyal türlerinden elde edildiği saptanmıştır. *Parabacteroides spp.*, *Bacteroides spp.*, *Bifidobacterium spp.* ve *Escherichia coli* en yaygın olarak bebeklere annelerden vajinal yolla bulaşır. Sezaryenle doğan bebeklerin çoğu, yenidoğan döneminde *Bacteroides* türlerini hala edinmemektedir. Bu sonuçlar, yenidoğan döneminin, bağırsak mikrobiyotasının anneden bebeğe geçişi için çok önemli bir erken pencere olduğunu vurgulamaktadır (66). Başka bir çalışmada ise 4 günlük yenidoğanların bakteri çeşitliliği karşılaştırılmış olup, vajinal yolla doğanlardaki yenidoğanların bakteri çeşitliliği sezaryen ile doğanlardan daha yüksek saptanmıştır. *Bacteroidales* ve *Enterobacteriales* vajinal yolla doğan yenidoğanlarda aşırı eksprese edilirken, sezaryen ile doğum yapan yenidoğanlarda *Bacillales* ve *Lactobacillales* aşırı ekspresyonu saptandı. Sonuçta; sezaryen doğum, yenidoğan bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliğini azaltarak disbiyozise neden olmuş ama bu farklılık 1 aylıkken eşdeğer seviyeye ulaşmıştır. Bu da emzirmenin kısa sürede yenidoğanın bağırsak disbiyozunu iyileştirebileceğini düşündürmüştür (67). Yapılan bir başka çalışmada ise bağırsak mikrobiyotasının kolonizasyon paterni ve çeşitliliğinin, yaşamın ilk üç ayında doğum şekli ile şekilde ilişkili olduğunu ancak gözlenen önemli farklılıkların, doğumdan 6 ay sonra ortadan kalktığını bulmuştur (68).

Barsak mikrobiyotasının uzun süreli disbiyozu, uzun süreli fonksiyonel etkilere ve çeşitli hastalıklara sebep olabilir; sezaryen doğumun normal barsak mikrobiyotasının oluşumundaki değişikliklerden dolayı alerjik bozukluklara yatkınlık oluşturduğu düşünülmektedir. Son kanıtlar da gıda allerjisi prevalansındaki artışın barsak mikrobiyal birleşimi ve işlevindeki değişikliklerle ilişkili olduğunu göstermektedir (69,70).

Astım, kronik, aralıklı solunum semptomları, geri dönüşümlü hava yolu tıkanıklığı ve iltihabı ile karakterize bir hastalık olup çevresel ve genetik

faktörlerin etkileşiminin sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Son çalışmalar sezaryen doğum ile erken yaşam disbiyozunun astım gelişimini etkileyen önemli bir faktör olduğunu bulmuştur. Neonatal mikrobiyota disbiyozun çocuklarda alerjik astım yatkınlığına sebep olan CD4+ T hücre işlev bozukluğunua yol açarak etki ettiği düşünülmektedir (71 72 73)

Yine sezaryenle doğuma bağlı ortaya çıkan dismikrobiyotanın serbest yağ asidi düzeyini artırarak, lipopolisakkaritleri aktive ederek veya sindirilemeyen besinleri biyokimyasal olarak sindirilebilen bileşenlere çevirmesi ile obezite ve tip 2 diabetes mellitusa yatkınlık oluşturduğu çeşitli çalışmalarla desteklenmiştir (74).

2.4. Preterm Doğum ve Patofizyolojisi

Preterm doğum, WHO tarafından tamamlanmış 37. gebelik haftasından önce doğum olarak tanımlamaktadır. Bu doğumların yaklaşık %85 'i orta preterm (32-34 hafta) ile geç preterm (34-37hafta) doğumlardır. %10 'u erken preterm (28-31 hafta) ve %5 'i aşırı erken preterm (<28 hafta) doğumlardır. Dünya çapındaki gebeliklerin yaklaşık %12 'sini etkileyen preterm doğum neonatal mortalite ve morbiditenin ana nedenidir (75).

Hem maternal hem paternal antijeni taşıyan fetüs maternal immun sistem tarafından yarı allograft olarak kabul edilir. Sağlıklı gebeliğin miada kadar sürdürülebilmesi için maternal-fetal ara yüzde immuntolerasyonun devam etmesi gerekmektedir, preterm doğumda bu immuntolerasyonun çeşitli faktörlere bağlı (uterin distansiyon, enfeksiyon vb.) bozulduğu düşünülmektedir. Fetal, maternal veya senkronize fetomaternal sinyal mi bu süreci başlatıyor kesin bilinmemektedir. Fetal organ matürasyonu göstergesi akciğerden sürfaktan, böbrekten endotelinler, beyinden nörotrofik faktör ve karaciğerden platelet aktivasyon faktörü gibi fetal markerlar amniyotik sıvıya iletilip amniyotik sıvıda daha fazla proinflamatuvar sitokin artışına neden olabilir. Bu proinflamatuvar sinyaller hem fetomaternal membranlarda hem de plasentada oksidatif stresi ve reaktif oksijen türlerini artırır, uterin kompartmanlarda bir dizi enflamatuvar

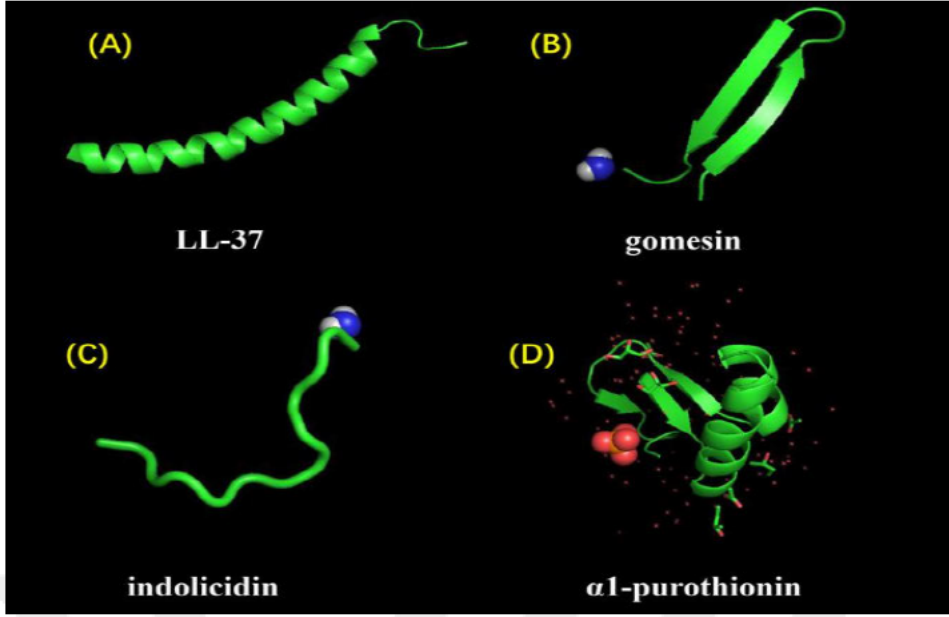
süreci başlatır. Plasental/desidual ve membran/desidual arayüzlerdeki desidual immun hücreler fetal kaynaklı biyokimyasal, inflamatuvar ve reaktif oksijen türleri sinyallerini artırarak, inflamasyonu artırır ve maternal immün intolerans yaratır. İkinci olarak endokrin ve inflamatuvar değişikliklere yanıt veren maternal biyolojik mekanizmalar desiduadaki inflamatuvar değişiklikleri başlatabilir ve fetal bölmelere yayarak fetal enflamasyonu artırabilir. Ya da her iki fetomaternal sinyal aynı anda ortaya çıkarak sürece katkıda bulunabilir. Maternal desidua plasenta ve fetal membranlar arasında bağlantıyı sağlayan anahtar organ görevi görür. Kökeni ne olursa olsun bütün sinyaller enflamasyonu primer olarak immun hücreler ve enflamatuvar mediatörleri içeren desiduaya ulaştırır. Desidual aktivasyon immun hücrelerin ve proinflamatuvar mediatörlerin ekspresyonuna yol açarak hem maternal hem fetal dokularda immun dengeyi bozar (76,77).

2.5. Antimikrobiyal Peptitler

Antimikrobiyal peptitler veya konakçı savunma peptitleri, ilk olarak 1980 'lerde keşfedilmiştir. Antimikrobiyal peptitler geniş spektrumlarını bakteri, mantar, virüs ve parazitlere karşı gösterir. Doğuştan gelen immün sistemin vazgeçilmez üyelerinden olup insan, hayvan ve bitkiler dahil olmak üzere çeşitli türlerde yabancı mikroorganizmalara karşı konağın ilk savunmasından sorumludurlar (78). Antimikrobiyal etkilerinin yanı sıra çeşitli biyolojik aktivitelerde de rol oynadığı saptanmıştır. Bunlar arasında immünregülasyon, anjiogenezis, yara iyileşmesi ve antineoplastik etki sayılabilir (79). Antimikrobiyal peptitler yalnızca istilacı patojenik mikroorganizmaları doğrudan öldürmekle kalmaz, aynı zamanda immün sistemi aktive ederek onları dolaylı olarak da öldürür. Bir yandan doğal bağışıklık sistemi elemanlarından nötrofiller, makrofajlar, mast hücreleri ve NK hücrelerini aktive eder, sitokin ve kemokin üretimini indükler. Diğer yandan da adaptif immün yanıt tepkilerini düzenler, dentritik hücreleri aktive ederek antijenleri T hücrelerine sunar ve patojenleri öldürmek için sitotoksik T hücrelerinin aktivasyonuna sebep olur.

2.5.1. Antimikrobiyal peptitlerin yapıları

Antimikrobiyal peptitler değişen sayıda (5-100) amino asit içeren oligopeptitlerdir, yaklaşık %50 oranında hidrofobik aminoasit içeren ve içerdikleri bazik arjinin ve lizin aminoasitleri sayesinde de hemen hemen hepsi katyonik yapıdadır. 1922 'de Alexander Fleming tarafından tükürükte keşfedilen insan lizozimi ilk antimikrobiyal protein olarak tanınır. Özellikle 1980 'lerden sonra antimikrobiyal peptitlerin keşfi istikrarlı bir şekilde arttı. Günümüzde en güncel antimikrobiyal peptit veritabanına ([Antimicrobial Peptide Database \(unmc.edu\)](http://Antimicrobial%20Peptide%20Database.unmc.edu)) göre 3400 'ün üzerinde antimikrobiyal peptit vardır. Antimikrobiyal peptitlerin bu çeşitliliği sınıflandırmayı zorlaştırmaktadır. Kaynağı, aktiviteleri, yapısal özellikleri ve içerdіęi aminoasit miktarı gibi farklı kriterlere göre sınıflandırılabilirler. Antimikrobiyal peptitlerin kaynakları, APD3 (antimicrobial peptides database 3) 'teki istatistiksel verilere göre memeliler, amfibiler, mikroorganizmalar ve böcekler olarak sınıflandırılabilir. Memeli grubundaki antimikrobiyal peptitlerin çoğunu insan konak savunma peptidleri oluşturur. Ya da fonksiyonlarına göre antibakteriyel, antiviral, antifungal ve antiparaziter olarak sınıflandırılabilir. Antimikrobiyal peptitler yapılarına göre lineer α -heliks peptidler, β -yaprak peptidler, doğrusal uzama yapısı gösteren peptitler ve hem α -heliks hem de β -yapraklı peptidler dahil olmak üzere dört kategoriye ayrılabilir (80). Antimikrobiyal peptitler vücudun cilt, göz, kulak, ağız, solunum yolu, akciğer, bağırsak, genital trakt ve üriner sistem gibi birçok yerde tespit edilmiştir. Ayrıca anne sütünde de bulunan AMP 'ler, emzirmede önemli bir rol oynamaktadır.



Şekil 3: Antimikrobiyal Peptitlerin Farklı Yapıları*

*Huan Y, Kong Q, Mou H and Yi H (2020) Antimicrobial Peptides: Classification, Design, Application and Research Progress in Multiple Fields. Front. Microbiol.

(A) LL-37, tipik bir α -sarmal yapıdadır.

(B) Gomesin bir β -yapraklı peptittir ve disülfid bağlarıyla stabilize edilir.

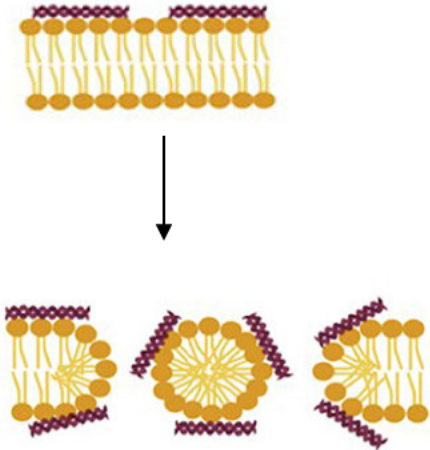
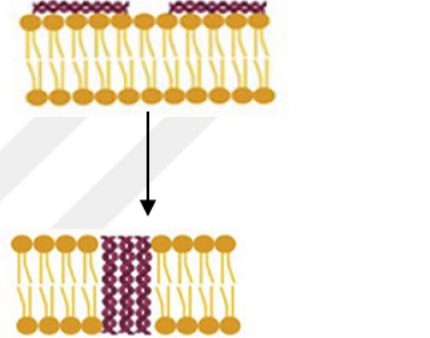
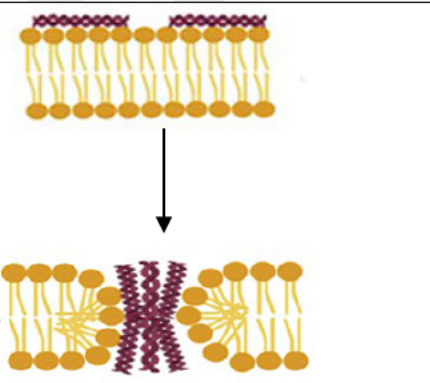
(C) Indolicidin, doğrusal uzantı yapısına sahip bir AMP'dir.

(D) α 1-purothionin hem α sarmalı hem de β yaprak konformasyonundadır.

2.5.2. Antimikrobiyal Peptitlerin Etki Mekanizmaları

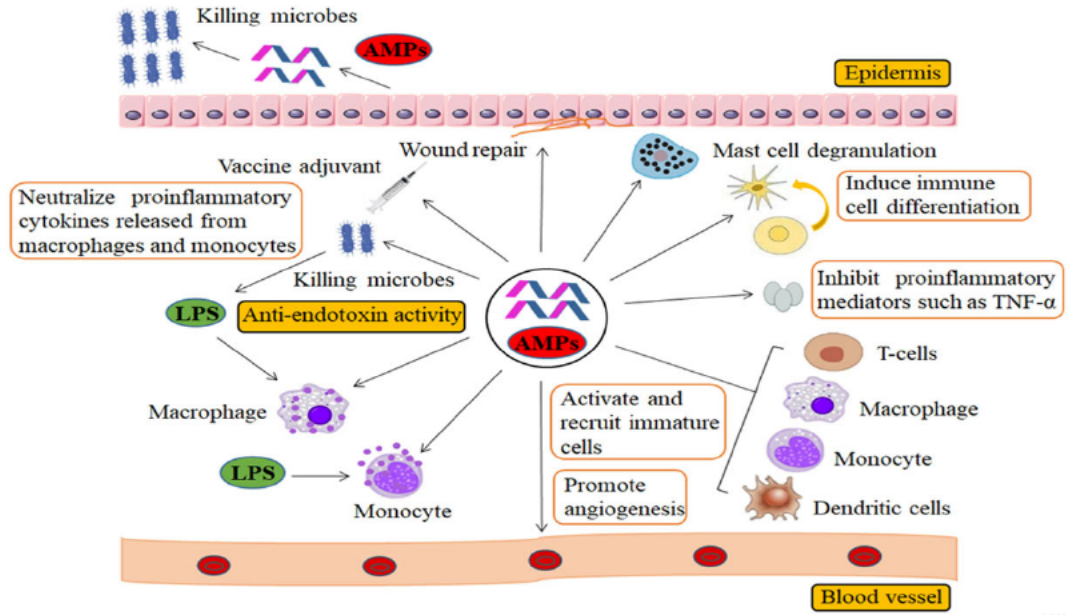
Antimikrobiyal peptitler hidrofobik ve katyonik yapıları gereği herhangi bir reseptöre ihtiyaç duymadan negatif yüklü bakteri hücre membranları ile etkileşime girerek, endositoz ya da direkt penetrasyonla sitoplazmaya girdikten sonra hücre içindeki hedeflerle etkileşime girerek etki gösterirler (80,81,82). Ayrıca bazı antimikrobiyal peptitler degranülasyon, fagositoz ve NETosis yolu ile de etkisini gösterir.

Degranülasyon; nötrofillerin sitokinler tarafından uyarılması, granüllerin ekstrasellüler matrikse bırakılması, bu granüllerin hücre zarı ile etkileşime girerek hücre içi içeriğin dışarı dökülmesi ile sonuçlanır. Fagositoz ise hücre zarı reseptörleri aracılığıyla patojenlerin nötrofillere bağlanması, hücre içine alınarak fagozom adlı yapılara dönüşmesi ile sonuçlanan bir hücre içi süreçtir. Ardından granüller de hücre içine alınan fagozom yapısına bağlanarak içeriğini döker ve ortaya çıkan fagolizozom yapısı patojenin bozulmasını başlatır. NETosisde hücre dışı tuzak yapıları (NETs) olarak tanımlanan yapılar oluşmaktadır. Nötrofil patojenle karşılaştığında nötrofil çekirdeğindeki nükleer ve granüler membranlar bozulur, heterokromatin yapı kaybolur, nükleer sitoplazma ve granül içeriği karışır. Plazma membran geçirgenliği artar ve granüler proteinler içeren nükleer içerik (NETs) hücre dışına çıkar (83,84). Bunların yanında antimikrobiyal peptitlerin immunmodülatör etkileri de mevcuttur. Makrofajlar, monositler, dendritik hücreler ve T hücreleri dahil olmak üzere doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinde çeşitli reaksiyonlara neden olur. Konakçı hücre gen ekspresyonunu değiştirir, immün hücre farklılaşmasını teşvik eder ve makrofajlar ve monositler tarafından üretilen proinflamatuvar sitokinleri inhibe ederler. Böylece enfeksiyonu önler, inflamasyonu seçici olarak kontrol eder, yara iyileşmesini teşvik eder ve adaptif immünolojik reaksiyonları başlatır (85).

Kilim modeli	AMP 'ler çift katlı hidrofilik fosfolipid yüzeyine bağlanarak hücre membranının üzerini kaplarlar. Çift katlı lipid tabakada "deterjan " benzeri etki ile hücre membranının parçalanması sağlanır.	
Fıçı tahtası modeli	AMP 'ler hücre membranının iki tabakasına multimerler şeklinde toplanarak agregatlar oluştururlar. Ardından membranda sitoplazmaya ulaşan kanallar oluştururlar.	
Toroidal por modeli	Hücre membranında dikey olarak gömülü AMP 'ler birikerek bir halka şeklinde delik oluşturmak için bükülürler.	
Hücre içi mekanizma	AMP 'ler hücre içine alındıktan sonra ilgili enzime veya efektör moleküllerle etkileşime girerek protein sentezini inhibe ederek, DNA replikasyonunu ve DNA hasar yanıtını inhibe ederek, hücre döngüsünü bloke ederek veya kromozom ayrımının başarısız olmasına neden olarak hücre bölünmesini engeller.	

Tablo 2: Antimikrobiyal peptitlerin etki mekanizmaları *

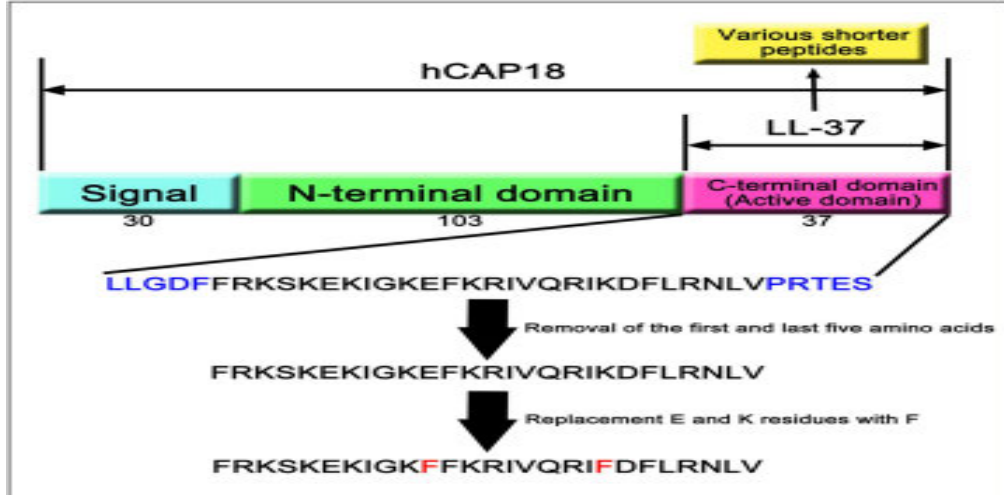
*Geitani, R., Moubareck, C. A., Xu, Z., Karam Sarkis, D., & Touqui, L. (2020). Expression and Roles of Antimicrobial Peptides in Innate Defense of Airway Mucosa: Potential Implication in Cystic Fibrosis. *Frontiers in Immunology*, 11.



Şekil 4: Antimikrobiyal Peptitlerin İmmunomodülatör Etkisi (85)

2.5.3. LL-37

İnsan katelisinidin antimikrobiyal peptidi (hCAP-18), insanlarda katelisinidin protein ailesinin tek üyesidir. Çeşitli epitel hücrelerinde (deri, solunum yolu, gastrointestinal sistem ve genitoüriner sistem) ve doğal immün yanıt hücrelerinde (nötrofiller, monositler, makrofajlar, dendritik hücreler, NK hücreler, lenfositler ve mast hücreleri) eksprese edilir. hCAP-18 olarak da adlandırılan katyonik, 18-kDa pre-pro-protein tek bir gen olarak kopyalanır. hCAP-18, N-terminalinin serin proteazlarla proteolitik bölünmesi ile biyoaktif özellik gösteren C-terminal alanından LL-37 üretilir böylece katelisinidin aktivitesi proformun olgun bir peptit olan LL-37 'nin çeşitli kısa formlara enzimatik olarak işlenmesiyle kontrol edilir. LL-37, fizyolojik olarak α -heliks sarmal yapısını benimser. Membranının pozitif yükü nedeniyle, zarın dışında negatif fosfolipid bulunan bakterilerin lipid zarına güçlü bir afinitesi vardır. Çeşitli çalışmalar, LL-37'nin kilim mekanizması yoluyla bakteriyel membrana zarar verdiğini göstermektedir (86,87,88).



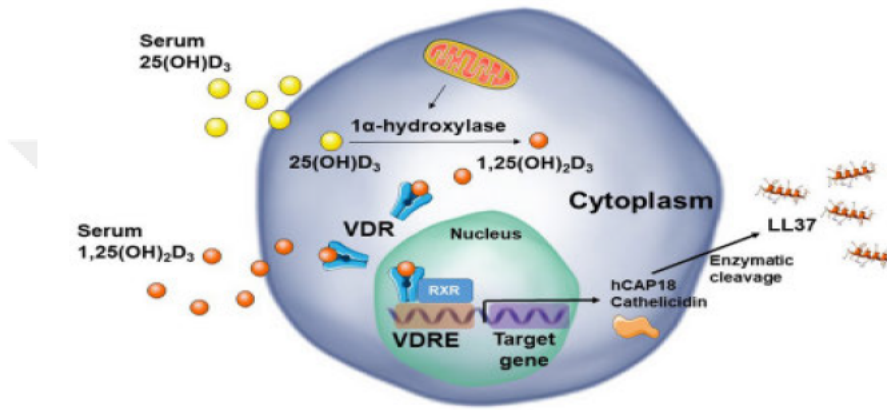
Şekil 5: hCAP-18 yapısı (89)

(30 aminoasitlik sinyal peptidi, 103 aminoasitlik N-terminal ve 37 aminoasitlik C-terminalinden oluşur. C-terminal alanı, aktif alan olarak çeşitli aktiviteleri gösterir ve LL-37 olarak adlandırılır).

2.5.4. D vitamini

D vitamini metabolizması, kemik ve kalsiyum homeostazının düzenlenmesinde çok önemlidir. Bununla birlikte, kalsiyum metabolizmasından bağımsız olarak çeşitli hücre ve dokular, D vitamini reseptörü (VDR) içerirler, bu da D vitamininin kemik homeostazından daha büyük bir biyolojik rol oynadığını gösterir. Veriler, D vitamini ve reseptör sinyallerinin, makrofajlar ve diğer doğal immün yanıt hücrelerinin bağışıklık ve inflamatuvar aktivite dahil olmak üzere çeşitli biyolojik tepkilerde konakçı antimikrobiyal savunmasını düzenlenmesinde kilit rol oynadığını göstermektedir. D vitamini az miktarda diyetle alınırken sıklıkla deride 7-dehidrokolesterolden ultraviyole (UV) ışınları aracılığıyla sentezlenir. İnaktif D vitamini ise daha sonra karaciğerde ve böbrekte sırasıyla 1α hidroksilaz enzimi ile hidroksillenerek aktif $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'e dönüşür.

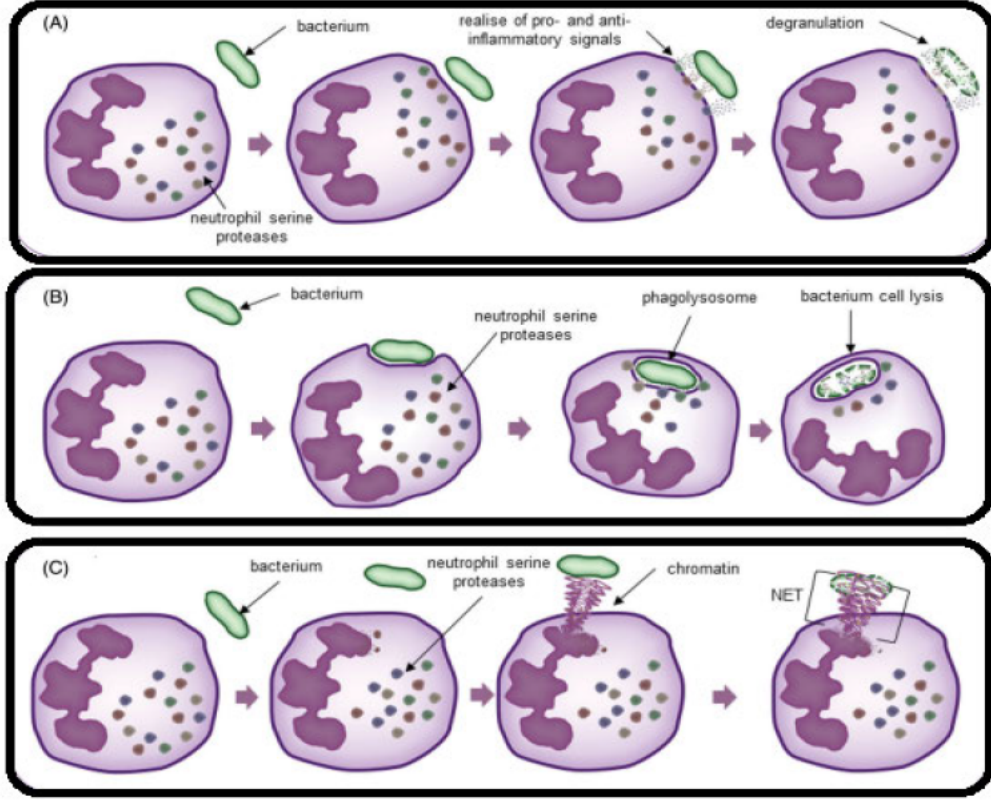
Sağlıklı erişkinlerde 25(OH)2D3 ile katelisidin arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir. LL-37 ekspresyonu doğrudan D vitamini tarafından indüklenir. Aktif 1,25(OH)2D3, VDR (Vitamin D Reseptör)'ye bağlanır, RXR (Retinoid X Reseptör) ile dimerizasyonu sonucu VDRE (Vitamin D Response Elements) olarak adlandırılan DNA dizilerinde spesifik gen transkripsiyonunu indükleyen bölgeye bağlanır. 1,25(OH)2D3-RXR-VDR kompleksi inaktif pro peptit hCAP-18'i sentezler (90,91).



Şekil 6: D vitamini ve LL-37 ilişkisi (91)

2.5.5 HNE

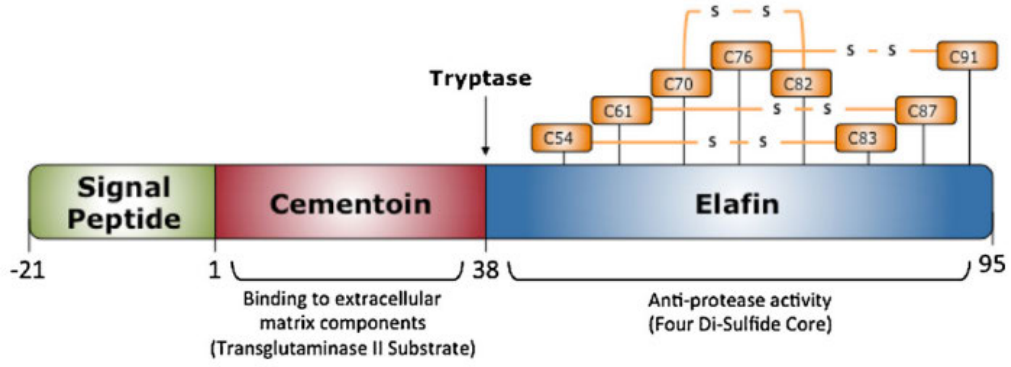
Nötrofil elastaz, nötrofillerin birincil granüllerinde depolanan serin proteazlardan biridir. Bu proteazlar (katepsin G, proteinaz 3 ve elastaz) fibronektin, elastin ve kollajen gibi dokulara destek sağlayan hücre dışı matriks proteinlerini parçalayarak proteolitik aktif enzim olarak salınırlar. HNE, tek zincirli polipeptitlerden oluşan, 8 yarım sistin kalıntısını birbirine bağlayan 4 molekül içi disülfid bağına sahip, 218 aminoasitten oluşan sitotoksik 29 kDa'lık bir antimikrobiyal peptittir. Toll like receptor 4 (TLR-4) aktivasyonu ve diğer proinflamatuvar sitokoinlerin salınımıyla IL-8 'i indükleyerek inflamatuvar yanıtta yer alır. Bunun yanında primer bakteriyosidal etkisini fagositoz, degranülasyon ve NETosis yoluyla gösterir (83,84).



Şekil 7: HNE etki mekanizmaları (83)

2.5.6. Elafin

Elafin, pre-elafin/trappin-2 olarak adlandırılan daha büyük bir molekülden proteolitik parçalanma ile salınan katyonik, küçük (6 kDa), serin proteaz inhibitörü ve bir antimikrobiyal peptittir. Başlıca immun hücreler, intestinal sistem, vajinal epitel, plasenta, fetal membranlar, akciğer ve deri epiteli tarafından eksprese edilir. Pre-elafin/trappin-2 N-terminali ve C-terminali olmak üzere iki alandan oluşur. N-terminali hücre dışı matriks proteinine çapraz bağlanma yeteneğine sahip 38 aminoasitlik kısmı oluştururken, C-terminali 57 aminoasitlik elafin alanını içeren nötrofil elastaz inhibitörü görevi gören alandır. Bu iki alan spesifik bir triptaz tarafından işlendikten sonra ayrılır. İnflamatuar olaylar sırasında dokuyu proteolitik hasarlara karşı korumak için antiproteaz görevi görür. Dokuyu nötrofil elastaz tarafından bozulmadan koruduğu düşünülmektedir (92,93).



Şekil 8: Elafin yapısı (92)

2.6. Anne Sütü ve Emzirme

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), ilk 6 ay sadece anne sütü ve 2 yıla kadar tamamlayıcı gıdalarla birlikte emzirmenin sürdürülmesini önermektedir (94).

Emzirmek hem maternal hem de neonatal kısa ve uzun dönem sonuçlarla ilişkilidir. Maternal faydaları arasında emzirmeyenlere göre over ve meme kanserine daha az yakalanma (95,96), doğum sonrası daha hızlı kilo kaybı (97), daha düşük kan basıncı (98) ve daha düşük tip 2 diyabet (99) riski ile ilişkili bulunmuştur. Anne sütü alan yenidoğanlarda kısa dönemde daha az solunum yolu ve gastrointestinal enfeksiyonlar (100), daha düşük enfeksiyona bağlı mortalite (101), daha düşük ani bebek ölüm sendromu (102), daha düşük nekrotizan enterokolit (103) riski olduğu gösterilmiştir. Emzirilen çocuklarda uzun dönemde daha düşük obezite (104), tip 2 dm (105) ve çocukluk çağı lösemisi (106) riski bulunmuştur.

2.6.1. Anne sütü özellikleri

Genel olarak kolostrum, geçiş sütü ve olgun süt olarak sınıflandırılır. Bunlar farklı süt sınıflarını değil laktasyon sürecinde süt içindeki bileşenlerin kademeli değişimini gösterir. Doğumdan sonraki ilk 4-5 gün içinde salgılanan, koyu kıvamlı ve sarımsaklı süt kolostrum olarak adlandırılır, protein içeriği yüksek laktoz ve yağ içeriği ise olgun süte göre düşüktür. Kolostrumun ana

özelliklerinden biri de yüksek konsantrasyonda sekretuar IgA, laktoferrin ve lökositler dahil olmak üzere biyoaktif bileşikler içermesidir. Yüksek sekretuar immunglobulin içeriği, kolostrumun ana rolünün beslenmeden ziyade immünolojik olduğunu gösterir. Kolostrumun koruyucu işlevi, özellikle yüksek orandaki insan süt oligosakkarit (HMO) içeriğiyle daha da desteklenir. Kolostrum, olgun süte kıyasla yüksek konsantrasyonlarda EGF (epidermal büyüme faktörü), TGF- β (dönüştürücü büyüme faktörü) ve CSF (koloni uyarıcı faktör) içerir. Postpartum 5. günden sonra kolostrumun bazı özelliklerini paylaşan ve yenidoğanın büyümesini ve gelişimini destekleyen geçiş sütüne kademeli olarak geçiş olur. Postpartum 2. haftadan itibaren sütün büyük ölçüde, 6.haftaya kadar da tamamen olgunlaştığı kabul edilir (107).

Lipitler, anne sütünün başlıca enerji kaynağı olup triaçilgliserol olarak bulunurlar. Çoklu uzun zincirli doymamış yağ asitlerinden zengindir, bunlar sinir sistemi myelinizasyonu ve retina fonksiyonların gelişimi için önemlidir. İnsan anne sütü linoleik ve alfa-linolenik asit olmak üzere iki önemli esansiyel yağ asidi içerir. Bunlar da sırasıyla araşidonik asit (AA) ve eikozapantoenoik aside (EPA) sonrasında da dekosaheksaenoik aside (DHA) dönüşür. AA, EPA ve DHA büyümenin düzenlenmesi, inflamatuvar yanıt, immün fonksiyonlar, görme ve bilişsel gelişim için önemlidir. Kısa zincirli yağ asitler ise enerji kaynağı ve gastrointestinal sistem olgunlaşması için önemlidir. Emzirme süresiyle sütün lipit içeriği yaklaşık 2-3 kat artar, bu nedenle emzirmenin uzun tutulması bebeğin doyumluğa ulaşması açısından önemlidir.

Anne sütü >400 farklı protein içerir. Süt proteinleri kazein ve whey (peynir altı suyu proteini) proteini olarak sınıflanırlar. Protein içeriğinin %60 'ını sindirimi kolay ve biyolojik değeri yüksek olan whey proteini oluşturmaktadır. Whey proteini, büyük oranda α -laktalbuminden oluşmakta ve meme alveollerinde laktoz sentezinde rol almaktadır. Anne sütünün protein içeriği inek sütünden daha düşüktür ancak bebeğin protein ihtiyacını karşılayacak biyoyararlanıma sahiptir. İnek sütü whey proteinlerinin önemli bir kısmını oluşturan ve allerjen olan β -laktoglobulin anne sütünde bulunmaz. Anne sütünde bulunan kazein

besleyici olarak kullanılmakta yenidoğana aminoasit sağlamaktadır. Laktoferrin, lizozim, sekretuar IgA ve diğer immunglobulinler de bağışıklıkta rol oynar ve anne sütü proteinlerinin önemli bir kısmını oluşturur.

Anne sütündeki karbonhidratların çoğunu laktoz oluşturmaktadır. İnsan sütü en fazla laktoz içeren süttür, bu da insan beyninin yüksek enerji talebine karşılık gelmektedir. İnsan süt oligosakkaritleri (HMO), anne sütündeki karbonhidratların immunolojik görevini üstlenir. Bebek tarafından sindirilemediğinden besin değeri yoktur, *Bifidobacterium infantus* gibi yararlı bakterilerin büyümesini teşvik ederek gastrointestinal mikrobiyatayı düzenler.

Anne sütü, enterik ve respiratuar sistem patojenlerine özgü sekretuar IgA antikorları içerir. Annenin barsaklarında ve bronşlardaki lenfoid dokuda bulunan plazma hücreleri gebelikte dolaşımla meme bezlerine ulaşır ve burada ürettikleri sekretuar IgA süt ile bebeğe geçerek patojenlere karşı koruma sağlar (bronkomeme yolu) (107,108,109).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

37. hafta ve üzerinde, bilinen sistemik ek hastalığı olmayan ve yakın zamanda enfeksiyon geçirmemiş, tekil, 18 yaş ve üzeri normal vajinal doğum ile sezaryen doğum için yatışı yapılan gebe kadınlarda serum örneği ve doğumdan sonra umbilikal kordan alınan serum örneğinde ve yenidoğan tükürüğünde LL-37, D vitamini, HNE ve Elafin değerlendirilmesi ve karşılaştırılması planlanan bu araştırma gözlemsel araştırmalardan, vaka-kontrol araştırma tipindedir.

3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Süresi

Araştırma Manisa Celal Bayar Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Yataklı Servisi ile Manisa Celal Bayar Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarı 'nda 15/03/2021 ile 14/02/2022 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi toplam 36 yataklı olup bunların 4 tanesi perinatoloji yatağı olarak kullanılmaktadır. Yıllık doğum sayısı 900 ile 1000 arasında değişmektedir. 2020 yılında toplam doğum sayısı 901 olup bunların 678 'i (%75,2) sezaryen ile doğum, 223 tanesi normal doğumdur. Sezaryen doğumların 448 (%66) tanesi primer sezaryenken 230 tanesi mükerrer sezaryendir. 2021 yılında toplam doğum sayısı 922 iken 190 (%20,7) normal doğum, 732 (%79,3) sezaryen ile doğum gerçekleşmiştir. Sezaryen ile doğumların 415 (%56,6) tanesi primer sezaryen 317 (%43,4) tanesi mükerrer sezaryendir. 2022 ilk 11 ay toplam doğum sayısı 968, bunların 726 'sı (%75) sezaryen doğum, 242 'si

(%25) normal doğumdur. Bunların 424 tanesi primer sezaryen (%58,4), 302 (%41,6) tanesi mükerrer sezaryen olmuştur.

Araştırma evrenini Celal Bayar Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisine normal spontan vajinal doğum ve sezaryen doğum için yatışı yapılan kadınlar oluşturmuştur. Bu evren kapsamında araştırma örneklemini; 18 yaş üstü, sağlıklı, ek hastalığı olmayan, yakın zamanda enfeksiyon geçirmemiş, term (37 gestasyonel hafta ve üzeri), antianemik ve multivitamin dışında ilaç kullanmamış, perinatal dönemde konjenital anomali tanısı almamış 20 adet spontan vajinal doğum yatışı yapılmış (kontrol grubu), 20 adet elektif ya da eylemde olmayan sezaryen doğum için yatışı yapılmış olan gebeler ve 20 adet normal vajinal doğum ile doğan yenidoğan (kontrol grubu) ile 20 adet sezaryen ile doğan yenidoğan bebekler oluşturmuştur.

3.4. Araştırmanın Değişkenleri

Araştırmanın bağımsız değişkenlerini;

- ✓ Yaş
- ✓ Gravida (Gebelik sayısı)
- ✓ Parite (Doğum sayısı)
- ✓ Gebelikte Covid-19 Öyküsü
- ✓ Gebelikte Demir Kullanımı
- ✓ Gebelikte D vitamini Kullanımı
- ✓ Gebelikte Multivitamin Kullanımı
- ✓ Gebelikte İdrar Yolu Enfeksiyonu Öyküsü

Araştırmanın bağımlı değişkenlerini;

- ✓ LL-37
- ✓ D Vitamini
- ✓ HNE
- ✓ Elafin oluşturmaktadır.

3.5. Veri Toplama Araçları

3.5.1. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu

Bu araştırmaya katılım gönüllülük esasına dayanması nedeniyle, katılanlara araştırmanın konusu ve amacı, uygulanacak işlemler, olası yararlar ve etik unsurlar hakkında sözlü ve yazılı olarak bilgilendirme yapılmıştır. Yazılı belge Ek-1 'de yer aldığı üzere katılımcının anlayabileceği yalın ve açık bir dil içermektedir. Gebenin bu formu okuyup imzalaması ardından çalışmaya dahil edilmiştir.

3.5.2. Demografik özellik formu

Araştırmaya katılanlardan demografik bilgiler dahilinde yaş, gebelik haftası, gravida, parite, abortus sayıları, yaşayan çocuk sayısı, ek hastalık varlığı (ek hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi), ilaç kullanım öyküsü (vitamin ve antianemik ilaç dışında ilaç kullananlar çalışmaya dahil edilmedi), aile tipi, çalışma durumu, gebelikte Covid-19 ve idrar yolu enfeksiyonu geçirip geçirmediği sorgulandı. Ayrıca vajinal bakıda enfeksiyon bulguları olmayan gebeler çalışmaya dahil edildi. Gebenin doğum şekli (sezaryen doğum / normal doğum) de kaydedildi.

3.6. Veri Toplama Prosedürü

3.6.1. Katılımcıların demografik özelliklerinin eldesi

Araştırmaya bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalayarak katılan annelere demografik bilgi formu verilerek yukarıda belirtilen kendi ve bebeği ile ilgili ifadelerin yanıtlanması öz-bildirim yolu ile sağlandı.

3.6.2. Kan ve tükürük örneklerinin toplanması ve hazırlanması

Araştırma için doğum öncesi servise yatışı sırasında hastadan rutin tetkikler için alınan kandan 1 cc kan örneği ve doğum sonrasında göbek kordonu klemplenip bebek ile plasenta arası bağ kesildikten ve plasenta ayrıldıktan sonra göbek kordonundan 1 cc kan örneği alınıp biyokimya tüpüne konularak 3000 rpm devirde 15 dakika santrifüj edilerek serumu ayrılmıştır. Ayrılan serum örneği boş bir eppendorf tüpüne aktarılarak ELISA ölçümlerinin yapılacağı güne kadar -80 santigrad derecede derin dondurucuda saklanmıştır. Yine aynı şekilde yenidoğan bebeklerden doğduktan sonra rutin muayenesi yapılırken yaklaşık 1cc ve doğum sonrası 24. saat kontrolünde de yaklaşık 1cc tükürük örneği alınıp eppendorf tüplerine aktarılarak ELISA ölçümlerinin yapılacağı güne kadar -80 santigrad derecede derin dondurucuda saklanmıştır. Derin dondurucu Manisa Celal Bayar Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarı 'nda, araştırma ekibinde bulunan ve biyokimyasal çalışmadan sorumlu araştırmacının (FK) sorumluluğunda saklanmıştır.

3.6.3. LL-37, D Vitamini, HNE VE Elafin düzeylerinin ELISA yöntemi ile ölçülmesi

ELISA'da antijen (hedef makromolekül) katı bir yüzey (mikroplaka) üzerinde hareketsiz hale getirilir ve daha sonra bir raportör enzime bağlı bir antikor ile kompleks haline getirilir. Tespit, ölçülebilir bir ürün üretmek için uygun substrat ile inkübasyon yoluyla raportör enzimin aktivitesinin ölçülmesiyle gerçekleştirilir. ELISA'nın en önemli unsuru, oldukça spesifik bir antikor-antijen etkileşimidir. Toplanan kan ve tükürük örneklerinde, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarı' nda D vitamini, Elafin, LL-37, HNE düzeyleri kantitatif sandwich enzim immunesay yöntemi ile ticari kit kullanılarak ölçüldü. Çalışma gününde serum numuneleri derin dondurucudan çıkarıldı. Kitler buzdolabından çıkarılarak serumlarla birlikte oda sıcaklığında bekletilerek çözünmeleri sağlandı. Daha sonra bu toplanan kanlarda, peptitler, proteinler, antikorlar ve hormonlar gibi çözünür maddeleri tespit etmek ve ölçmek için tasarlanmış plaka tabanlı bir analiz yöntemi olan

ELISA (enzime bağılı immünosorbent tahlili) ile ölçüm yapıldı. Burada kullandığımız ELISA sandwich yöntemi yakalama ve saptama için iki antikor kullanıldığından, hedef antijen için son derece duyarlı ve yüksek düzeyde özgüldür. Aynı yakalama antikoru ile farklı algılama yöntemleri kullanılabilir Çalışmamızda sandwich ELISA (ELK Biotechnology CO., LTD) kullanılarak D vitamini, Elafin, Cathecidilin, HNE düzeyleri ölçülmüştür.

3.7. Verilerin Değerlendirilmesi

Verilerin denetimi, yönetimi ve analizinde için *IBM Statistical Pack age for the Social Sciences SPSS* (26.0) programı kullanılmıştır. Veriler Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirilmiş normal dağılıma uymadığı saptanmış, bu nedenle nonparametrik analizler ile değerlendirilmiştir. Kadınların sosyo-demografik bilgileri ile ilgili bulgular tanımlayıcı tablolara dönüştürülmüş, sayı ve yüzde dağılımları yapılmıştır. Bağımsız iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi ile ve Wilcoxon testi ile değerlendirilmiştir. Sonuçlar %95 'lik güven aralığında ve anlamlılık $p < 0,05$ olacak şekilde kabul edilmiştir.

3.8. Araştırmanın Etik Kurul Onayı

Bu araştırma Manisa Celal Bayar Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 15.03.2021 tarihinde 152 numaralı onayını almıştır.

3.9. Araştırmanın Bütçesi

Mevcut olanaklar haricinde gerekli olan ticari LL-37, D vitamini, HNE ve Elafin ELISA kitleri için 49,677,79 TL olan araştırma bütçesi, 2021-026 Proje numarası ile Manisa Celal Bayar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Destekleme Birimi tarafından karşılanmıştır.

IV. BULGULAR

Bu bölümde araştırmaya katılan annelerin yaş, gebelik haftası, gravida, parite, yaşayan çocuk sayısı, ek hastalık durumu, annelerin LL-37, D vitamini, HNE ve Elafin düzeylerinin minimum-maksimum değerleri, ortalama değerleri ile dağılımları belirtildikten sonra, sezaryen ve normal doğum durumuna göre LL-37, D vitamini, HNE ve Elafin değerlerinin ilişkisi ve diğer parametreler ile ilişkisi istatistiksel olarak ele alınmıştır.

Araştırmaya katılan toplam 40 annenin yaşları 18 ile 40 arasında değişmekte olup ortalama 27,8 ($\pm 5,8$) değerindedir. Gravida dağılımları 1 ile 6 arasında değişmekte olup ortalama 2,4 ($\pm 1,6$) olarak hesaplanmıştır. Parite dağılımları 0 ile 5 arasında değişmekte olup ortalama 2,65 ($\pm 1,4$) olarak hesaplanmıştır. Tüm annelerin toplam gebelik hafta sayısı 37 ile 40 hafta arasında olup ortalaması 38,45 ($\pm 0,9$) olarak saptanmıştır. Araştırmaya katılan tüm annelere ait bu özelliklerin detaylı dağılımları Tablo 3 'te yer almaktadır.

Tablo 3. Araştırmaya Katılan Annelerin Yaş ve Gebelik ile İlgili Bilgi Dağılımları

	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart sapma
Yaş	18	40	27,8	5,8
Gravida	1	6	2,4	1,6
Parite	0	5	2,65	1,4
Doğum haftası	37	40	38,45	0,9

Araştırmaya katılan annelerin demografik özellikleri incelendiğinde 14 tanesi (%35) çalışırken 26 tanesi (%65) çalışmamaktadır. 7 kişi (%17,5) üniversite-lisansüstü mezunu, 21 tanesi (%52,5) lise mezunu 11 tanesi (%27,5) ilkokul-ortaokul mezunu ve 1 tanesi (%2,5) de okur yazardı. Çalışmamıza katılan annelerin 29 tanesi (%72,5) çekirdek ailede yaşarken 11 tanesi (%27,5)

kalabalık ailede yaşamaktaydı. 5 tanesi (%12,5) gebeliği boyunca hiç demir veya multivitamin kullanmamışken 35 tanesi (%87,5) ya demir ya multivitamin ya da her ikisini birden kullanmıştır. Bu özellikler Tablo 4'te sunulmuştur.

Tablo 4: Araştırmaya Katılan Annelerin Sosyodemografik Özellikleri

Demografik özellikler	Sayı	Yüzde (%)
Çalışıyor	14	35
Çalışmıyor	26	65
Total	40	100
Üniversite-Lisansüstü	7	17,5
Lise Mezunu	21	52,5
İlkokul- Ortaokul Mezunu	11	27,5
Okuryazar	1	2,5
Total	40	100
Çekirdek aile	29	72,5
Kalabalık aile	11	27,7
Total	40	100
Gebelikte demir/multivitamin kullanımı var	35	87,5
Gebelikte demir/multivitamin kullanımı yok	5	12,5
Total	40	100

Araştırmaya katılan normal doğum için yatışı yapılan 20 hastanın serum D vitamini ortalaması 25,5 ($\pm 3,3$), Elafin düzeyi ortalaması 12,7 ($\pm 1,2$), LL-37 düzeyi ortalaması 37,7 ($\pm 1,5$) ve HNE düzeyi ortalaması 1906,3 ($\pm 26,5$) olarak bulunmuştur. Sezaryen doğum için yatışı yapılan 20 hastanın serum D vitamini ortalaması ise 25,4 ($\pm 3,9$), Elafin düzeyi ortalaması 12,7 ($\pm 1,3$), LL-

37 düzeyi ortalaması 37,5 ($\pm 3,3$) ve HNE düzeyi ortalaması 1877,5 ($\pm 99,8$) olarak hesaplanmıştır. Normal doğum ve sezaryen doğum yatış kanlarında çalışılan bütün antimikrobiyal peptitler karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu veriler Tablo 5 'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Annelerin Yatış Kanlarındaki Antimikrobiyal Peptit Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Grup	Ort $\pm$ SD	Test
D vitamini	Normal Doğum	25,5 $\pm$ 3,3	MU*=198,500
	Sezaryen Doğum	25,4 $\pm$ 3,9	p=0,968
Elafin	Normal Doğum	12,7 $\pm$ 1,2	MU*=194,500
	Sezaryen Doğum	12,7 $\pm$ 1,3	p=0,882
LL-37	Normal Doğum	37,7 $\pm$ 1,5	MU*=174,000
	Sezaryen Doğum	37,5 $\pm$ 3,3	p=0,482
HNE	Normal Doğum	1906,3 $\pm$ 26,5	MU*=178,000
	Sezaryen Doğum	1877,5 $\pm$ 99,8	p=0,552

MU*= Mann-whitney U test

Araştırmaya katılan normal doğum yapmış 20 hastanın umbilikal kord kan örneklerine bakıldığında; D vitamini ortalaması 25,8 ($\pm 3,2$), Elafin düzeyi ortalaması 12,8 ($\pm 1,1$), LL-37 düzeyi ortalaması 36,7 ($\pm 4,7$) ve HNE düzeyi ortalaması 1916,2 ($\pm 38,9$) olarak bulunmuştur. Sezaryen doğum sırasında 20 hastanın umbilikal kord örneklerinde D vitamini ortalaması ise 25,4 ($\pm 3,5$), Elafin düzeyi ortalaması 12,5 ($\pm 1,3$), LL-37 düzeyi ortalaması 35,2 ($\pm 6,0$) ve HNE düzeyi ortalaması 1909,6 ($\pm 35,4$) olarak hesaplanmıştır. Umbilikal kord kanlarında çalışılan D vitamini, Elafin, LL-37 ve HNE doğum şekli açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış olup Tablo 6 'da gösterilmiştir ($p>0,05$).

Tablo 6. Sezaryen ve Normal Doğum Sonrası Umblikal Kord Antimikrobiyal Peptit Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Grup	Ort±SD	Test
D vitamini	Normal Doğum	25,8±3,2	MU=194,000
	Sezaryen Doğum	25,4±3,5	p=0,871
Elafin	Normal Doğum	12,8±1,1	MU=171,000
	Sezaryen Doğum	12,5±1,3	p=0,433
LL-37	Normal Doğum	36,7±4,7	MU=191,500
	Sezaryen Doğum	35,2±6,0	p=0,818
HNE	Normal Doğum	1916,2±38,9	MU=169,000
	Sezaryen Doğum	1909,6±35,4	p=0,402

MU*= Mann-whitney U test

Araştırmaya katılan ve normal doğum yapmış 20 hastanın yatışında alınan kanda ve doğum sonrası umblikal kord kanında çalışılan D vitamini, Elafin, LL-37 ve HNE düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamış olup değerler Tablo 7 'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Normal Doğum Yapan Kadınların Yatış ve Umblikal Kord Kanında Antimikrobiyal Peptitlerin Karşılaştırılması

	Grup	Ort±SD	Test
D vitamini	Yatış kanı	25,8±3,2	MU=-182,000
	Umblikal Kord kanı	25,5±3,3	p=0,640
Elafin	Yatış kanı	12,8±1,1	MU=178,500
	Umblikal Kord kanı	12,7±1,2	p=0,565
LL-37	Yatış kanı	36,7±4,7	MU=-184,500
	Umblikal Kord kanı	37,7±1,5	p=0,678
HNE	Yatış kanı	1916,2±38,9	MU=141,500
	Umblikal Kord kanı	1906,3±26,5	p=0,114

MU*= Mann-whitney U test

Araştırmaya katılan ve sezaryen doğum yapmış 20 hastanın yatışında alınan kanda ve sezaryen doğum sonrası umbilikal kord kanında çalışılan D vitamini, Elafin, LL-37 ve HNE düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamış olup değerler Tablo 8 'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Sezaryen Doğum Yapan Kadınların Yatış ve Umbilikal Kord Kanında Antimikrobiyal Peptitlerin Karşılaştırılması

	Grup	Ort±SD	Test
D vitamini	Yatış kanı	25,4±3,5	MU=-196,000
	Umbilikal Kord kanı	25,4±3,9	p=0,914
Elafin	Yatış kanı	12,5±1,3	MU=186,500
	Umbilikal Kord kanı	12,7±1,3	p=0,715
LL-37	Yatış kanı	35,2±6,0	MU=-170,500
	Umbilikal Kord kanı	37,5±3,3	p=0,425
HNE	Yatış kanı	1909,6±35,4	MU=163,500
	Umbilikal Kord kanı	1877,5±99,8	p=0,323

MU*= Mann-whitney U test

Normal doğum ile doğmuş 20 sağlıklı bebekten doğum sonrasında alınan tükürük örnekleri ve anne sütü aldıktan 24 saat sonra alınan tükürük örneklerine bakıldığında; doğum sonu alınan tükürük örneğindeki D vitamini ortalaması 23,4 (±4,7), Elafin düzeyi ortalaması 10,7 (±3,6), LL-37 düzeyi ortalaması 37,4 (±5,7) ve HNE düzeyi ortalaması 1872,7 (±371,3) bulunmuştur. Normal doğum sonrası 24 saat anne sütü alan 20 bebeğin tükürük örneklerindeki D vitamini ortalaması 24,5 (±5,8), Elafin düzeyi ortalaması 12,9 (±1,9), LL-37 düzeyi ortalaması 35,9 (±5,4) ve HNE düzeyi ortalaması 1804,6 (±312,1) olarak hesaplanmıştır. Doğum sonrası ve doğumdan 24 saat sonrası alınan tükürük örneklerindeki D vitamini, Elafin ve LL-37 arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmazken HNE değerinde istatistiksel bir fark bulunmuştur (p<0,05). İstatistiksel analiz verileri Tablo 9 'da yer almaktadır.

Tablo 9. Normal doğum ile doğan bebeklerin doğum sonrası ve 24 saat sonrası tükürük örneklerinde antimikrobiyal peptit düzeylerinin karşılaştırılması

	Grup	Ort±SD	Test
D vitamini	Doğum sonu tükürük	23,4±4,7	Z=-0,806
	24.saat tükürük	24,5±5,8	p=0,420
Elafin	Doğum sonu tükürük	10,7±3,6	Z=-1,524
	24.saat tükürük	12,9±1,9	p=0,127
LL-37	Doğum sonu tükürük	37,4±5,7	Z=-0,980
	24.saat tükürük	35,9±5,4	p=0,327
HNE	Doğum sonu tükürük	1872,7±371,3	Z=-2,199
	24.saat tükürük	1804,6±312,1	<u>p=0,028</u>

Z*: Wilcoxon testi

Sezaryen doğum ile doğmuş 20 sağlıklı bebekten doğum sonrasında alınan tükürük örnekleri ve anne sütü aldıktan 24 saat sonra alınan tükürük örneklerine bakıldığında; sezaryen doğum sonrası alınan tükürük örneğindeki D vitamini ortalaması 24,5 (±5,6), Elafin düzeyi ortalaması 12,1 (±2,5), LL-37 düzeyi ortalaması 36,9 (±4,6) ve HNE düzeyi ortalaması 1869,7 (±321,0) bulunmuştur. Sezaryen doğum sonrası 24 saat anne sütü alan 20 bebeğin tükürük örneklerindeki D vitamini ortalaması 23,4 (±7,5), Elafin düzeyi ortalaması 13,1 (±4,5), LL-37 düzeyi ortalaması 37,5 (±3,2) ve HNE düzeyi ortalaması 1754,6 (±328,8) olarak hesaplanmıştır. Sezaryen doğum sonrası ve doğumdan 24 saat sonrası alınan tükürük örneklerindeki antimikrobiyal peptit değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. İstatistiksel analiz verileri Tablo 10 'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Sezaryen doğum ile doğan bebeklerin doğum sonrası ve 24 saat sonrası tükürük örneklerinde antimikrobiyal peptit düzeylerinin karşılaştırılması

	Grup	Ort±SD	Test
D vitamini	Doğum sonu tükürük	24,5±5,6	Z*=-0,241
	24.saat tükürük	23,4±7,5	p=0,809
Elafin	Doğum sonu tükürük	12,1±2,5	Z*=-1,288
	24.saat tükürük	13,1±4,5	p=0,198
LL-37	Doğum sonu tükürük	36,9±4,6	Z*=-0,282
	24.saat tükürük	37,5±3,2	p=0,778
HNE	Doğum sonu tükürük	1869,7±321,0	Z*=-1,408
	24.saat tükürük	1754,6±328,8	p=0,159

Z*: Wilcoxon testi

Normal doğum ve sezaryen doğum ile doğmuş bebeklerin doğumdan hemen sonra alınan tükürük örneklerinden çalışılan D vitamini (p=0,183), Elafin (p=0,883), LL-37 (p=0,495) ve HNE (p=0,779) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. İstatistiksel analiz ise Tablo 11 'de görülmektedir.

Tablo 11. Normal ve sezaryen doğum ile doğmuş bebeklerin doğum sonrası tükürüklerinde antimikrobiyal peptit düzeylerinin karşılaştırılması

	Grup	Ort±SD	Test
D vitamini	Normal doğum sonrası tükürük	22,9±4,7	MU=150,000 p=0,183
	Sezaryen doğum sonrası tükürük	24,6±5,4	
Elafin	Normal doğum sonrası tükürük	11,1±3,6	MU=194,000 p=0,883
	Sezaryen doğum sonrası tükürük	11,9±2,6	
LL-37	Normal doğum sonrası tükürük	37,7±5,5	MU=174,000 p=0,495
	Sezaryen doğum sonrası tükürük	37,0±4,5	
HNE	Normal doğum sonrası tükürük	1865,7±352,2	MU=189,500 p=0,779
	Sezaryen doğum sonrası tükürük	1877,1±314,1	

MU*: Mann-Whitney U test

Normal doğum ve sezaryen doğum ile doğmuş, 24 saat anne sütü almış bebeklerin kontrol tükürük örneklerinden çalışılan D vitamini (p=0,915), Elafin (p=0,523), LL-37(p=0,309) ve HNE(p=0,927) düzeylerinin karşılaştırılması sonucunda iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç saptanmamıştır (Tablo 12).

Tablo 12. Normal ve sezaryen doğum ile doğmuş bebeklerin anne sütü aldıktan sonra tükürüklerinde antimikrobiyal peptit düzeylerinin karşılaştırılması

	Grup	Ort±SD	Test
D vitamini	Normal doğum 24 saat sonrası tükürük	24,5±5,8	MU=167,500 p=0,915
	Sezaryen doğum 24 saat sonrası tükürük	23,4±7,5	
Elafin	Normal doğum 24 saat sonrası tükürük	12,9±1,9	MU=150,000 p=0,523
	Sezaryen doğum 24 saat sonrası tükürük	13,1±4,5	
LL-37	Normal doğum 24 saat sonrası tükürük	35,9±5,4	MU=137,500 p=0,309
	Sezaryen doğum 24 saat sonrası tükürük	37,5±3,2	
HNE	Normal doğum 24 saat sonrası tükürük	1804,6±312,1	MU=168,000 p=0,927
	Sezaryen doğum 24 saat sonrası tükürük	1754,6±328,8	

MU*: Mann-Whitney U test

Araştırmaya katılan annelerin 22'si (%55) 27 yaş ve altında iken, 18 tanesi 28 yaş ve üzerindedir (%45). Yatış anne kanındaki antimikrobiyal peptitlerin yaşa göre analizine bakıldığında 27 yaş ve altında D vitamini ortalaması 26,1 (±3,3), 28 yaş ve üzerinde D vitamini ortalaması 25,1 (±3,4) olarak saptanmıştır. 27 yaş ve altında Elafin değerinin ortalaması 12,9 (±1,1) iken 28 yaş ve üzerinde bu ortalama 12,4 (±1,2) 'tür. LL-37 antimikrobiyal peptit düzeyinin 27 yaş ve altındaki ortalaması 37,0 (±4,6) iken 28 yaş ve üzerinde 34,6 (±6,1) bulunmuştur. HNE düzeyi ortalaması ise 27 yaş ve altında 1926,2 (±24,5) iken 28 yaş ve üzerinde 1896,7 (±43,2) olarak hesaplanmıştır. D

vitamini ve Elafin için anlamlı istatistiksel bir değer bulunmazken LL-37 ve HNE için yaşa göre düzeylerinde anlamlı istatistiksel fark saptanmıştır (Sırasıyla $p=0,004$, $p=0,020$). Yaş dağılımı ve yaşa göre antimikrobiyal peptitlerin analizi Tablo 13 ve Tablo 14 'te yer almaktadır.

Tablo 13. Araştırmaya katılan annelerin yaşa göre dağılımları

Yaş Grubu	N	%
27 yaş ve altı	22	55,0
28 yaş ve üzeri	18	45,0

Tablo 14. Annelerin Yaş Dağılımına Göre Antimiktobiyal Peptit Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Grup	Ort $\pm$ SD	Test
D vitamini	27 yaş ve altı	26,1 $\pm$ 3,3	MU=162,000
	28 yaş ve üzeri	25,1 $\pm$ 3,4	$p=0,338$
Elafin	27 yaş ve altı	12,9 $\pm$ 1,1	MU=135,000
	28 yaş ve üzeri	12,4 $\pm$ 1,2	$p=0,089$
LL-37	27 yaş ve altı	37,0 $\pm$ 4,6	MU=94,500
	28 yaş ve üzeri	34,6 $\pm$ 6,1	<u>$p=0,004^*$</u>
HNE	27 yaş ve altı	1926,2 $\pm$ 24,5	MU=113,500
	28 yaş ve üzeri	1896,7 $\pm$ 43,2	<u>$p=0,020^*$</u>

MU*: Mann-Whitney U test

Araştırmaya katılan annelerin gravida sayısına göre analizine bakıldığında 24 tanesinin (%60) 1. veya 2. gebeliği olduğu 16 tanesinin (%40) ise 3 ve üzerinde gebeliği olduğu ortaya çıkmıştır. Gebelik sayısı ile antimikrobiyal peptit düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığının analizinde ise; 1 ve 2 gebeliği olanlarda D vitamini düzeyi ortalaması 26,6 ($\pm 3,2$), 3 ve üzeri gebeliği olanlarda 24,2 ($\pm 3,0$) 'dir. Elafin için 1 ve 2 gebeliği olan kadınlarda

ortalama 12,9 ($\pm 1,2$) iken 3 ve üzeri gebeliği olanlarda ortalama 12,4 ($\pm 1,1$)'tür. LL-37 düzeyi ortalaması 1 ve 2 gebeliği olan kadınlarda 36,4 ($\pm 5,2$), 3 ve üzeri gebeliği olanlarda 35,3 ($\pm 5,8$) bulunmuştur. HNE için 1 ve 2 gebeliği olan kadınlarda ortalama 1919,2 ($\pm 30,9$) iken 3 ve üzeri gebeliği olan kadınlarda ortalama 1903,5 ($\pm 43,6$) olarak tespit edilmiştir. Gebelik sayısı ile antimikrobiyal peptit düzeyi karşılaştırıldığında yalnızca D vitamini ile istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p=0,017$). İstatistiksel analizler Tablo 15 ve Tablo 16 'da gösterilmiştir.

Tablo 15. Araştırmaya Katılan Annelerin Gravidaya Göre Dağılımları

Gravida	N	%
1-2	24	60,0
3 ve üzeri	16	40,0

Tablo 16. Annelerin Gravida Dağılımına Göre Antimiktobiyal Peptit Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Grup	Ort $\pm$ SD	Test
D vitamini	1-2	26,6 $\pm$ 3,2	MU=106,000
	3 ve üzeri	24,2 $\pm$ 3,0	<u>p=0,017*</u>
Elafin	1-2	12,9 $\pm$ 1,2	MU=132,000
	3 ve üzeri	12,4 $\pm$ 1,1	p=0,101
LL-37	1-2	36,4 $\pm$ 5,2	MU=156,000
	3 ve üzeri	35,3 $\pm$ 5,8	p=0,331
HNE	1-2	1919,2 $\pm$ 30,9	MU=156,500
	3 ve üzeri	1903,5 $\pm$ 43,6	p=0,331

V. TARTIŞMA

Dünya çapında sezaryen oranı yirmi yıldan daha kısa bir sürede dört katına çıkarak, sezaryeni doğurganlık çağındaki kadınlarda uygulanan en yaygın cerrahi işlem haline getirdi. Dünya Sağlık Örgütü, ulusal sezaryen oranlarının %10-15 'i geçmemesini önerdi. Buna rağmen, birçok ülkede sezaryen doğum oranları bu seviyeyi aşmaktadır, bu da birçok kadının muhtemelen tıbbi bir endikasyon olmadan sezaryen geçirdiğini düşündürmektedir (110). Düşük gelirli ülkeler de dahil olmak üzere tüm dünyada sosyoekonomik durum arttıkça, kadınların eğitim düzeyi yükseldikçe, şehirleşme oranı arttıkça ve kadınların total fertilitesi azaldıkça sezaryen oranları artmaktadır (111). 2017 yılında OECD ülkelerinde ortalama sezaryen doğum oranı %27 olarak hesaplanmıştır. En düşük sezaryen oranları %15-17 ile İsveç, Norveç, Finlandiya ve İzlanda'dadır. En yüksek oranlar ise %47-53 arası oranlara sahip Şili, Kore, Meksika ve Türkiye'ye aittir, Türkiye %53,1 ile ilk sırada yer almaktadır (112). Sağlık Bakanlığı tarafından en son yayınlanan Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2019 ve 2020 verilerini içermektedir. Sezaryen ameliyatının canlı doğumlar içindeki oranı %54,4 'ten 2020'de %57,3 'e yükselmiştir. Primer sezaryen ameliyatının canlı doğumlar içindeki oranı %26,6 'dan %28,8 'e çıkmıştır. En yüksek sezaryen oranına sahip bölgeler %67 ile Akdeniz bölgesi ve %65,7 ile Batı Karadeniz bölgesidir (113).

Vajinal doğum ile karşılaştırıldığında sezaryen ile doğum, astım ve allerjiler (114,115), tip 1 diabetes mellitus (116), inflamatuvar bağırsak hastalıkları (117), obezite (118) riskleri ile ilişkili bulunmuştur. Bu ilişkiler için olası mekanizmalar tanımlanmıştır. Hijyen hipotezine göre yenidoğanların ilk maruz kaldıkları bakteriyel ortam bağışıklık gelişimlerini değiştirebilir. Normal doğum ve sezaryen ile doğum sırasında yenidoğanların karşılaştıkları flora farklı olduğundan farklı bağırsak kolonizasyonuna sahip olacaklardır ki bu da bağışıklık sisteminde T Helper 1 ve T Helper 2 arasındaki dengeyi değiştirir. Başka bir mekanizma ise doğumda değişen stres hormonları seviyeleridir. Vajinal doğum sırasında uterusun kasılması ve fetal hipoksi yüksek

katekolamin ve kortizol konsantrasyonlarını artırır bu da hipotalamik-hipofiz-adrenal aksın aktivasyonuna neden olur. Glukokortikoidlerin yükselmesi bağırsak başta olmak üzere organ olgunlaşması ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca yaşanan stres sezaryen ile doğan bebeklerde doğumda hemen gerçekleşirken vajinal doğumda yavaş yavaş gelişir. Başka bir mekanizma ise DNA dizisini değiştirmeden çevresel maruziyete yanıt olarak erken gen ekspresyonunun değiştirilebildiği epigenetik düzenlemedir. En iyi çalışılmış epigenetik mekanizma DNA metilasyonudur, sezaryen ile dünyaya gelen yenidoğanların kordon kanı hücrelerinde vajinal yolla doğanlara kıyasla daha yüksek DNA metilasyonu saptanmıştır. Bu da yenidoğan epigenomunun doğum şekline duyarlı olduğunu göstermektedir. Erken olumsuz gen metilasyonu, T Helper 1 ve T Helper 2 arasındaki dengeyi düzenleyen yolun susturulmasında rol oynayabilir ve bağışıklık hastalıkları geliştirme riskine katkıda bulunabilir (119).

Yenidoğanın içine doğacağı zararlı mikroorganizmalarla dolu bir ortamda enfeksiyondan korunmak için olgunlaşmış bir bağışıklık sistemine ve mikrobiyotaya sahip olması büyük önem taşımaktadır. Doğumda özellikle adaptif bağışıklık olgunlaşmamıştır, mevcut hipoteze göre antimikrobiyal peptitler gibi efektör moleküllere sahip bazı doğal immun hücrelerin bu eksikliği bir dereceye kadar telafi ettiği ve yaşamın erken dönemlerinde mikroorganizmalara karşı korunmada önemli bir rol oynadığıdır. Doğum, fetüste çeşitli bağışıklık mekanizmalarını harekete geçirir. Vajinal ve elektif sezaryen ile doğurtulan yenidoğanlarda çok sayıda immünolojik farklılık tespit edilmiştir. Örneğin yenidoğanlar, vajinal doğumdan sonra elektif sezaryen doğuma kıyasla NK ve PMN 'lerin daha yüksek frekanslarını barındırır. Bunun aksine, vajinal olarak doğan yenidoğanlarda daha düşük T hücre seviyeleri vardır. Hem kord plazmasındaki hem de PMN 'lerin sitoplazmasındaki LL-37 seviyesinin, vajinal yolla doğan yenidoğanlarda elektif sezaryen ile doğanlara göre daha yüksek olduğu bildirildi, bu da doğum stresinin LL-37 mobilizasyonunu tetiklediğini gösterir (120).

Literatürde prematür yenidoğanların kord kanlarında LL-37 konsantrasyonlarının erken başlangıçlı sepsis ile ilişkisi kanıtlanmış, bir

marker olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (121). Başka bir çalışmada spontan term doğumdan sonra amniyon epiteli, desidua ve koryonik trofoblastlarda ve myometriumda LL-37 ekspresyonu gösterilmiştir (122). Başka bir çalışmada da term doğum eylemi sırasında, eylemsiz döneme kıyasla LL-37 seviyelerinde bir artış saptanmış, doğum yapmış myometriumdaki nötrofil infiltrasyonuna sekonder LL-37 artışının gerçekleştiğini yayınlamışlardır (123).

Çalışmamıza benzer literatürdeki tek çalışma, anne plazma ve kord nötrofillerinde LL-37 seviyelerini ve dağılımını, doğum şekli ile ilişkisini incelemiştir. Toplamda 115 yenidoğan n = 68 'i normal doğum ve n = 47 'si elektif sezaryen olan, bunların bir alt kümesi 50 anne-yenidoğan çifti (n= 27 normal doğum ile n=23 sezaryen doğum) içeriyordu. Kord plazma LL-37 seviyeleri sezaryenle karşılaştırıldığında normal doğumdan sonra daha yüksekti, bu da doğum stresinin LL-37 mobilizasyonunu tetiklediği düşündürülebilir. Maternal plazma LL-37 seviyeleri, sezaryen kord plazma LL-37 seviyelerinden daha yüksekti, ancak normal doğumdan sonra daha düşüktü (124).

Çalışmamızda; aktif doğum eyleminde olup normal doğum için yatışı yapılan ve aktif travayda olmayan, elektif sezaryen doğum için yatışı yapılan annelerin kanlarındaki LL-37 düzeyi karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Sezaryen ve normal doğum sonrası alınan kord kanlarında da bakılan LL-37 düzeyleri arasında da bir fark bulunamamıştır. Maternal kan ile kord kanındaki LL-37 düzeylerine baktığımızda anlamlı bir sonuç alınamadığı yani LL-37 seviyesinin doğum şeklinden etkilenmediği görülmüştür. Kısıtlı literatür ile uyumsuz sonuç alınmıştır.

D vitamininin proinflamatuvar mediatörlerin üretimi, sitokin ve kemokinlerin üretimi, antmikrobiyal peptitlerin ekspresyonu gibi farklı yollarla doğal immun sistemi düzenlediği raporlanmıştır. Önemli olarak, 1,25D3'ün çok çeşitli insan hücre tiplerinde LL-37 geni için güçlü bir transkripsiyon faktörü olduğunu göstermektedir (125,126,127). Yapılan bir çalışmada ilk trimester D vitamini

düzeyi ile doğum şekli arasındaki ilişki incelenmiş elektif/acil sezaryen doğum ve normal doğum yapanlar arasında bir fark bulunmamıştır (128). Başka bir çalışma, 94 adet term, tekil, doğum yapmış kadınların kanları ve umbikal kord kanları D vitamin açısından incelendiğinde, maternal kan ile kord kanı arasında korelasyon olduğunu saptanmıştır (129).

Çalışmamıza benzer literatürdeki bir çalışma doğum şekline göre umbikal kord kanında LL-37 seviyeleri ile birlikte değerlendirilen D vitamini seviyesi, doğum şeklinden bağımsız olarak her iki doğum şeklinde de umbikal kordaki seviyesi anne plazmasından yüksekti. Ancak kordon kanı ve maternal kan vitamin D seviyeleri doğum şeklinden etkilenmemiş olarak bulundu (124). Biz de çalışmamızda D vitamininin LL-37 'nin ekspresyonundaki artış ile pozitif korelasyon göstermesini saptamayı amaçladık. Ancak ne maternal sezaryen ve normal doğum kanları arasında ne de sezaryen ve normal doğum sonrası umbikal kord kanındaki D vitamini düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptayamadık. LL-37 seviyelerinde de anlamlı farklılık saptanmamasına bağlı olarak bu sonuç ortaya çıkmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Elafinin, diğer birçok AMP ile birlikte kadın reproduktif sisteminde (endometrium, fallop tüpleri, serviks, vajina ve over) ekprese edildiği saptanmıştır (130). Aynı zamanda term gebeliklerde desidua, plasental sinsiyotrofoblastlar, koryon ve amniyon epitelinde de elafin ekspresyonu gösterilmiştir (131). Yapılan bir çalışmada (n=6) PPRM (preterm prematür membran rüptürü) ile (n=6) term doğum plasental zarlarındaki elafin düzeyleri karşılaştırılmış, her iki olguda da elafin ekspresyonu görülürken PPRM olgularında term doğuma kıyasla elafin ekspresyonun 2 kat arttığı saptanmıştır (132). PPRM, çeşitli proteaz türleri tarafından doku yıkımı ile karakterize olup elafin ise güçlü bir proteaz inhibitörüdür. Elafin düzeylerinin bu hastalarda artması proteaz enzimlerinin aşırı doku yıkımını engellemek için olduğu düşünülebilir. Yine bazı raporlarda da erken doğum eyleminde, kısa servikse sahip hastalarda servikovajinal sekresyonda elafin ekspresyonunun arttığına dair bilgiler mevcuttur, spontan preterm eylem riskini tahmin etmede biyobelirteç olarak kullanılma potansiyelinden bahsedilir (133,134).

Doğum şekline bağlı maternal gen ekspresyonundaki farklılıkları inceleyen bir çalışmada, 181 'i normal doğum 143 'ü sezaryen doğum yapan anne doğum sonrası incelenmiştir. Toplamda 91 tane farklı gen ekspresyonu, bunların da 27 tanesinin vajinal doğum sonrası upregülasyonu saptanmıştır. Bunlar içinde de en yüksek upregülasyona sahip gen elafini kodlayan PI3 olarak bulunmuştur. Doğum öncesi alınan örneklerin bağımsız bir analizinde, doğum şekilleri arasında eksprese edilen genler arasından farklılık bulunmamış böylece bu değişikliklerin doğum öncesinde mevcut olmadığı desteklenmiştir (135).

Biz ise servikovajinal saptanan elafin düzeyinin preterm doğum eylemini öngörmede marker olarak kullanmak yerine doğum şeklinin etkisini karşılaştırmak amacıyla maternal kan ve umbilikal kanda çalıştık. Anti proteaz etkisiyle normal doğum sürecinde ekspresyonunu daha fazla saptamayı amaçladık. Ancak bulgularımızda ne anneden doğum öncesi alınan kanlar arasında ne de umbilikal kord düzeyleri arasında bir farklılık saptayamadık. Doğum şekline bağlı da yine bir fark saptayamadık.

Nötrofil elastaz, hücre dışı matriks bileşenlerini parçalayan serin proteazdır. İnflamatuar süreçte inflamasyon şiddeti ile orantılı inflamasyon bölgesine göç eden lökositlerden salgınır. Koryoamniyonit durumunda desiduada, amniyon epitelinde ve koryon trofoblastlarında ekspresyonu gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda koryoamniyonit tanısı alan kadınların intrauterin inflamasyon şiddeti ile doğru orantılı olarak enfeksiyonu sınırlamak için nötrofil elastaz seviyelerinin arttığı saptanmıştır (136,137).

Doğumda servikal olgunlaşma sırasında makrofaj ve nötrofiller servikse gelir ve proteaz, kollajenaz ve elastaz üretirler, bu enzimler ise hücre dışı matriksi sindirir. Özellikle nötrofil elastaz serviksteki kollajeni depolimerize ederek bozar, böylece kollajen gücünü kaybeder. İkinci trimestrda kısa servikal uzunluğa sahip kadınların servikovajinal sekresyonlarında nötrofil elastaz düzeyleri artmış saptanmıştır. Servikovajinal sıvıda yüksek nötrofil elastaz düzeyleri olan kadınların daha erken doğum (<34hafta) yaptığına dair bir çalışma mevcuttur (138).

Biz çalışmamızda enfeksiyon gibi proinflamatuvar bir süreç olan doğum sırasında maternal kanda ve umbilikal kanda nötrofil elastaz düzeylerinin yükselmiş olmasını bulmayı amaçladık. Ancak annelerin doğum öncesi yatış kanlarında ve doğum sonrası umbilikal kord kanlarında HNE düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Doğum şekilleri karşılaştırıldığında da anlamlı bir farklılık bulunamadı.

Araştırmamızda annelerin yaş ortalamasına göre ≤ 27 yaş ve ≥ 28 yaş olarak iki ayrı gruba ayırıp yatış kanındaki antimikrobiyal peptit düzeyleri karşılaştırıldığında D vitamini ve Elafin anlamlı bir farklılık göstermezken, LL-37 ve HNE düzeyleri 27 yaş ve altında daha yüksek düzeylerde saptanmıştır. Genç kişilerin bağışıklık sisteminin daha güçlü olduğu düşünülebilir ancak çalışmamız bağışıklık sistemi, yaş, beslenme durumu arasındaki ilişkileri araştırarak yönde planlanmamıştır.

Araştırmaya katılan annelerin gebelik sayısı ile antimikrobiyal peptit düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığının analizinde ise; Elafin, LL-37 ve HNE için anlamlı bir fark saptanmazken D vitamin düzeyi 1 ve 2 gebeliği olan grupta istatistiksel olarak 3 ve üzeri gebeliği olan gruba oranla daha yüksek bulunmuştur. Doğum sayısı arttıkça kadınların demir depoları, D vitamini depoları ve vücut toplam kalsiyum miktarları eğer yeterli besin desteği almazlar ise azalır. Artan gebelik sayısı ile orantılı olarak D vitamin düzeyinin düşük çıkması beklenen bir sonuçtur.

Literatürde 284 gebe ve yenidoğanı karşılaştıran kesitsel bir çalışmada maternal ve umbilikal kord kanlarında kalsiyum ve D vitamini düzeyleri incelenmiş, gravida sayısı ile anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (139).

Dünya Sağlık Örgütü, ilk 6 ay sadece anne sütü ve 2 yıla kadar tamamlayıcı gıdalarla birlikte emzirmenin sürdürülmesini önermektedir (140). Anne sütünün bebeklerde gastrointestinal enfeksiyonlar, solunum yolu hastalıkları, obezite, diyabet, lösemi, ani bebek ölüm sendromu ve preterm bebeklerde NEK riskini azalttığı gösterilmiştir (141).

Biz çalışmamızda maternal kan ve umbilikal kord kanında çalıştığımız antimikrobiyal peptitleri, doğum sonrası ve yaklaşık 24 saat anne sütü ile beslenen bebeklerin tükürük örneklerinde çalışarak, anne sütünün antimikrobiyal etkisini göstermeyi amaçladık. Ancak doğum sonrası alınan tükürük örnekleri ile 24 saat anne sütü aldıktan sonraki tükürük örnekleri karşılaştırıldığında antimikrobiyal peptit düzeyleri arasında bir farklılık saptanmadı. Doğum sonrası ve emzirildikten sonraki tükürük antimikrobiyal peptit düzeylerinin doğum şekline bağlı da farklılık göstermediğini saptadık. Daha önce literatürde emzirme ile yenidoğan tükürüğündeki antimikrobiyal peptit düzeyleri çalışılmamış olup biz bu konuda literatüre katkı sağlamayı amaçladık. Emzirme koşulları, emzirme süresinin 24 saat ile sınırlı tutulması, bazı yenidoğanlarda anne sütüne destek olarak mama kullanılması, örnek alınan saatte emzirmenin yeni bitirilip bitirilmediği gibi nedenler sonuçlarımızda farklılık oluşmamasına sebep olmuş olabilir.

VI. SONUÇ

Sezaryen doğum, vajinal doğumda anne ve/veya bebek için komplikasyon riskinin arttığı, vajinal doğumun sağlıklı tamamlanamayacağı durumlarda uygulanmaktadır. Sezaryen doğum 20. yüzyılın başlarında yüksek anne morbidite ve mortalitesi nedeniyle kaçınılan bir operasyonken gelişen cerrahi ve anestezi teknikleri, antibiyotik kullanımının yaygınlaşması, tıbbi bakım, yoğun bakım ve kan transfüzyon olanaklarının artması ile düşük riskli bir operasyon haline gelmiştir. Son 30 yıldır ise doğum korkusu, anne isteği, pelvik tabanı doğum travmasından koruma, hekimin medikolegal kaygısı gibi rölatif endikasyonlarla sezaryenle doğum oranları artmıştır. Kısa ve uzun dönem risklerinin normal doğuma göre daha fazla olması, sezaryen oranlarının hızla artışına rağmen maternal ve neonatal mortalite oranlarının değişmemesi sezaryen endikasyonlarının sorgulanmasına sebep olmuştur. Çalışmamız mevcut literatüre göre daha kapsamlı ve prospektif bir çalışma olarak planlanmış, tıbbi literatürde elektif sezaryenin maternal ve fetal açıdan yan etkilerine değinerek endikasyon dışı sezaryenin önüne geçilebilmesi adına literatüre katkı sağlamayı amaçlamıştır.

Normal doğum ile sezaryen doğumu karşılaştırmak adına doğal immun yanıtta görevli, inflamatuvar ve epitelyal hücreler tarafından üretilen, antibakteriyel, antiviral ve antifungal aktivite gösteren, aynı zamanda immunmodülasyondan sorumlu antimikrobiyal peptitlerden LL,37, D vitamini, HNE ve Elafin düzeyleri 20 adet normal doğum ve 20 adet sezaryen doğum öncesi yatırılan hastaların kanında, doğum sonrası ise umbilikal kord kanında çalışılmış ancak düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanamamış mevcut literatür ile uyum göstermemiştir. Ancak bu bulguların literatür ile uyumlu olmaması çalışmanın örneklem büyüklüğünün azlığı, materyallerin çalışma kitlerinin farklılığı, membran rüptür zamanlarının dahil edilmemesi, hastanın indüksiyon alıp almadığının içermemesi, plasentanın histopatolojik incelenmemesinden kaynaklanmış olabilir. Daha önce literatürde emzirme ile yenidoğan tükürüğünde antimikrobiyal peptit düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirilmemiş olup biz bu konuda literatüre katkı sağlamayı

amaçlamıştık. Çalışmamızda tükürük örneklerindeki AMP düzeylerinde emzirmeye ve doğum şekline bağlı farklılık saptanmamıştır. Emzirme koşulları, emzirme süresinin 24 saat ile sınırlı tutulması, bazı yenidoğanlarda anne sütüne destek olarak mama kullanılması, örnek alınan saatte emzirmenin yeni bitirilip bitirilmediği gibi nedenler sonuçlarımızda farklılık oluşmamasına sebep olmuş olabilir. Daha geniş olgu serilerinde çalışılması önerilir.



VII.ÖZET

DOĞUM ŞEKLİNİN MATERNAL VE FETAL BAZI ANTİMİKROBİYAL PEPTİTLER ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ

AMAÇ: Antimikrobiyal peptitler, inflamatuvar hücreler ve epitelyal hücreler tarafından üretilen, doğal bağışıklık sisteminde immun yanıtını düzenleme yeteneğine sahip proteinlerdir. Çalışmamızda kadın reproduktif sisteminde ve fetal membranlarda ekspresyonu gösterilmiş LL-37, Elafin, HNE ve D Vitamin düzeylerinin öncelikle plasental geçişini kanıtlamak, normal doğum eylemi sırasında tetiklenen proinflamatuvar süreç ile ilişkili sezaryen doğuma kıyasla daha yüksek seviyede antimikrobiyal peptit seviyesini kanıtlamayı amaçladık. Ayrıca doğum sonrasında ve doğumdan bir gün sonra bebek tükürüğünde antimikrobiyal peptit düzeyini ölçerek emzirerek anne sütü aracılığı antimikrobiyal peptitlerin geçiş düzeylerini karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi 'nde , 18 yaş üstü, ek hastalığı olmayan, gebelik haftası 37 hafta ve üzeri, antianemik ve multivitamin dışında ilaç kullanmamış, perinatal konjenital tanısı olmayan 20 adet vajinal doğum yapmış, 20 adet sezaryen doğum yapmış gebeden yatış sırasında ve doğum sonrası umbilikal kord kanından 1cc örnek alınıp santrifüj ile serumu ayrıldıktan sonra tüm materyaller toplanana kadar -80 derecede saklanmıştır. Yenidoğan bebeklerin tükürüğünden doğumda ve doğumdan 24 saat sonra rutin kontrollerinde alınan örneklerden 1 cc ayrılıp -80 derecede saklanmıştır. Daha sonra bu toplanan kanlarda ve tükürüklerde Elisa cihazı sandwich yöntemi kullanılarak D vitamini, Elafin, LL-37, HNE düzeyleri ölçülmüştür.

BULGULAR: Maternal kanlarda ve umbilikal kord kanlarında doğum şekline bağlı antimikrobiyal peptit düzeyleri arasında bir fark saptayamadık. Yine doğum sonrası tükürük örneklerinde hem doğum şekline bağlı hem de emzirmeye bağlı antimikrobiyal peptit düzeylerinde bir farklılık saptayamadık.

SONUÇ: Çalışma bulgularımız normal doğum sürecinin maternal ve fetal immun sistemi harekete geçiren inflamatuvar bir süreç olduğunu desteklemese de daha geniş olgu kontrol çalışmalarına ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

ANAHTAR KELİMELEER: antimikrobiyal peptit, katelisidin, elafin, insan nötrofil elastaz, D vitamini, normal doğum, sezaryen doğum



VIII. ABSTRACT

THE EFFECT OF DELIVERY MODE ON MATERNAL AND FETAL ANTIMICROBIAL PEPTIDES

OBJECTIVE: Antimicrobial peptides are proteins produced by inflammatory cells and epithelial cells that have the ability to regulate the immune response in the innate immune system. In our study, we aimed to prove the placental transmission of LL-37, Elafin, HNE and Vitamin D levels, which have been shown to be expressed in the female reproductive system and fetal membranes, and to prove a higher level of antimicrobial peptide levels associated with the proinflammatory process triggered during normal labor compared to cesarean section. In addition, we aimed to compare the transmission levels of antimicrobial peptides through breast milk by breastfeeding by measuring the antimicrobial peptide level in infant saliva after birth and one day after birth.

MATERIALS AND METHODS: In Celal Bayar University Hafsa Sultan Hospital Gynecology and Obstetrics Service, over 18 years of age, no additional disease, 37 weeks of gestation and above, no medication other than antianemic and multivitamin, 20 vaginal deliveries without perinatal congenital diagnosis, 20 cesarean deliveries 1cc sample was taken from the umbilical cord blood during hospitalization and postpartum from the pregnant woman who had had pregnancy, and after separating the serum by centrifugation, all the materials were stored at -80 degrees until they were collected. 1 cc was separated from the saliva of newborn babies at birth and 24 hours after birth from the samples taken at routine controls and stored at -80 degrees. Then, vitamin D, Elafin, LL-37, HNE levels were measured in the collected blood and saliva using the Elisa device sandwich method.

CONCLUSION: We couldn't detect any difference between the presence of antimicrobial peptides in maternal blood and umbilical cord blood depending on the mode of delivery. Again, we couldn't detect a variable in postpartum

saliva samples in the antimicrobial peptide levels, depending on both the mode of delivery and breastfeeding.

RESULTS: Although our findings don't support that the normal birth process is an inflammatory process that activates the maternal and fetal immune system, we think that broader case control studies are needed.

KEYWORDS: antimicrobial peptides, cathelicidin, elafin, human neutrophil elastase, vitamin D, normal birth, cesarean birth

X.EKLER

10.1. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ETİK KURUL
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU



CALIŞMANIN ADI: Doğum şeklinin maternal ve fetal bazı antimikrobiyal peptitler üzerine etkisinin incelenmesi

Bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını bilgilerinizin nasıl kullanılacağını çalışmanın neleri içerdiğini ve olası yararlarını risklerini ve rahatsızlık verebilecek konuları anlamamız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız ve eğer istiyorsanız özel veya aile doktorunuzla konuyu değerlendiriniz. Eğer çalışmaya katılmaya karar verirsiniz imzalamanız için size bu Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu verilecektir. Çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Eğer isterseniz, bu çalışmaya katılımınızla ilgili olarak hekiminiz / aile doktorunuz bilgilendirilecektir. Çalışma amacıyla yapılan normal muayeneler sırasında istenilen tetkikleriniz dışındaki tüm laboratuvar testleri çalışma destekleyicisi tarafından karşılanacak; size veya bağlı bulunduğunuz özel sigorta veya resmi sosyal güvenlik kurumuna ödetilmeyecektir.

CALIŞMANIN KONUSU VE AMACI:

Antimikrobiyal peptitler, inflamatuvar hücreler ve epitelyal hücreler tarafından üretilen, doğal bağışıklık sisteminde görevli, immün yanıtı düzenleme yeteneğine sahip proteinlerdir. Antimikrobiyal peptitler mikrobiyal membranların bozulmasına sebep olarak antibakteriyel, antiviral ve antifungal aktivite sergilerler. Eksikliği, enfeksiyon ve enflamasyona karşı artan duyarlılıkla sonuçlanır.

Çalışmamızda; annedeki bağışıklık koruyucu peptitlerin plasental geçişini kanıtlamak, normal doğum ve sezaryen doğum ile bebeğe geçiş düzeyleri farkını karşılaştırmayı amaçladık. Normal doğum sırasında tetiklenen proinflamatuvar kaskad ile antimikrobiyal peptit seviyesinin yükselmesini ve normal doğum sırasında elektif sezaryene kıyasla daha yüksek seviyelerde üretimini kanıtlamayı amaçladık. Ayrıca doğum sonrasında bebek tükürüğünde antimikrobiyal peptit düzeyini ölçerek annenin bebeğini emzirerek anne sütü ile antimikrobiyal peptitin düzeyinin yükselmesini bulmayı amaçladık.

CALIŞMA İŞLEMLERİ:

Doğum sonrasında göbek kordonu klemplenip bebek ile plasenta arası bağ koparıldıktan ve plasenta ayrıldıktan sonra göbek kordonundan 5 ml (1 tatlı kaşığı) kan alınacaktır. Kan örneği alınacağı sırada plasenta atık durumunda olup bebek ve anne ile bağlantısı kalmayacağından örnek alınması sırasında herhangi bir zarar görülmesi söz konusu değildir. Ayrıca doğum öncesi hastadan rutin tetkikler için istenen kandan 5 mL (1 tatlı kaşığı) kan örneği alınacaktır. Yenidoğan bebeklerden doğduktan sonra rutin muayenesi yapılırken yaklaşık 1mL (20 damla) ve doğum sonrası 24. saat kontrolünde de yaklaşık 1mL (20damla)

tükürük örneği alınacaktır. Örnek alma işlemi rutin muayene sırasında toplanan örneklerden ayrıştırılacak olup yenidoğana herhangi bir zarar vermesi söz konusu değildir.

CALISMAYA KATILMAMIN OLASI YARARLARI NELERDİR?

Annedeki bağışıklık sistemindeki koruyucu proteinlerin normal doğum ve sezaryen doğum ile yenidoğan bebeğe bağışıklık sistemini koruyucu proteinlerine geçişi, düzeyi, etkisi ve normal doğum stresinin bağışıklık sistemi üzerindeki koruyucu etkisi araştırılacaktır.

GÖNÜLLÜYE UYGULANACAK İŞLEMLERİN OLASI ZARARLARI NELERDİR?

Bu işlemin size veya bebeğinize bir zarar vermesi söz konusu değildir.

KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?

Size ait kişisel bilgiler çalışma veya yayım aşamasında kullanılmayacak olup, yaşıınız ve tıbbi bilgileriniz, kesinlikle isim veya kimlik bilgileriniz paylaşılmaksızın çalışma içinde yer alacaktır.

SORU VE PROBLEMLER İÇİN BAŞVURULACAK KİŞİLER:

Dr. Ayça İBİŞ-

Doç. Dr. Aslı GOKER-

Çalışmaya Katılma Onayı

Yukarıdaki bilgileri doktorumla ayrıntılı olarak tartıştım ve kendisi bütün sorularımı cevapladı. Bu bilgilendirilmiş olur belgesini okudum ve anladım. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyor ve bu onay belgesini kendi hür irademle imzalıyorum. Bu onay, ilgili hiçbir kanun ve yönetmeliği geçersiz kılmaz. Doktorum saklamam için bu belgenin bir kopyasını çalışma sırasında dikkat edeceğim noktaları da içerecek şekilde bana teslim etmiştir.

Gönüllü Adı Soyadı:		Tarih ve İmza:
Adres ve Telefon:		

Veli / Vasinin Adı Soyadı:		Tarih ve İmza:
Adres ve Telefon:		

Tanık ¹ Adı Soyadı:		Tarih ve İmza:
Adres ve Telefon:		

Araştırmacı ² Adı Soyadı:		Tarih ve İmza:
Adres ve Telefon:		

1: Gönüllünün bilgilendirilme işlemine başından sonuna dek tamamlık eden kişi

2: Gönüllüyü araştırma hakkında bilgilendiren kişi

IX. KAYNAKLAR

1. Care in normal birth: a practical guide. Technical Working Group, World Health Organization. Birth 1997; 24:121.
2. Romero R, Espinoza J, Goncalves LF, Kusanovic JP, Friel LA, Nien JK. Inflammation in preterm and term labour and delivery. Semin Fetal Neonatal Med. 2006;11:317–26
3. Amir Hussein Asgari safdar, Hussein Daghigh Kia ,Ramin Farhadi(2013). Physiology of parturition, International journal of Advanced Biological and Biomedical Research, ISSN: 2322 - 4827, Volume 1, Issue 3, 2013: 214-221.
4. Liao, J. B., Buhimschi, C. S., & Norwitz, E. R. (2005). Normal Labor: Mechanism and Duration. Obstetrics and Gynecology Clinics of North America, 32(2), 145–164.
5. Zakar, T., & Hertelendy, F. (2007). Progesterone withdrawal: key to parturition. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 196(4), 289–296.
6. Mesiano, S. (2004). Myometrial Progesterone responsiveness and the Control of Human Parturition. Journal of the Society for Gynecologic Investigation, 11(4), 193–202.
7. Mesiano, S. (2001). Roles of Estrogen and Progesterone in Human Parturition. The Endocrinology of Parturition, 86–104.
8. Ferguson, JKW. A study of the motility of the intact uterus at term. Surg Gynecol Obstet 1941; 73:359.
9. Oxytocin and its receptor in pregnancy and parturition: current concepts and clinical implications. Zeeman GG, Khan-Dawood FS, Dawood MY Obstet Gynecol. 1997;89(5 Pt 2):873.

- 10..Endocrinology of human parturition: a review.Fuchs AR, Fuchs F Br J Obstet Gynaecol. 1984;91(10):948.
- 11.Parathyroid hormone-related peptide (1 to 34) inhibits in vitro oxytocin-stimulated activity of pregnant baboon myometrium.
12. Ziecik, A.J., Kaczmarek, M.M., Blitek, A., Kowalczyk, A.E., Li, X., Rahman, N.A., Novel biological and possible applicable roles of LH/hCG receptor, Molecular and Cellular Endocrinology (2007).
13. Serum relaxin in pregnancy.MacLennan AH, Nicolson R, Green RC Lancet. 1986;2(8501):241.
14. Maternal inflammation in spontaneous term labor.Unal ER, Cierny JT, Roedner C, Newman R, Goetzl L Am J Obstet Gynecol. 2011;204(3):223.e1.
15. Prostaglandins in the control of animal and human reproduction.Karim SM, Hillier K Br Med Bull. 1979;35(2):173.
16. Keirse MJNC. Endogenous prostaglandins in human parturition. In: Human Parturition, Keirse MJNC, Anderson ABM, Bennebroek-Gravenhorstm J (Eds), Leiden University Press, Leiden 1979. p.101.
- 17.Casey, M. L., & MacDonald, P. C. (1988). Biomolecular Processes in the Initiation of Parturition: Decidual Activation. Clinical Obstetrics and Gynecology, 31(3), 533–552.
- 18.Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ, Driscoll AK,Mathews TJ. Births: final data for 2015 Natl Vital Stat Rep 2017;66(1):1
- 19.Gurol-Urganci, I., Cromwell, D., Edozien, L., Mahmood, T., Adams, E., Richmond, D., ... van der Meulen, J. (2013). Third- and fourth-degree perineal tears among primiparous women in England between 2000 and 2012: time trends and risk factors. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 120(12), 1516–1525.
- 20.O'Mahony, F., Hofmeyr, G. J., & Menon, V. (2010). Choice of instruments for assisted vaginal delivery. Cochrane Database of Systematic Reviews.

21. Johanson RB, Heycock E, Carter J, Sultan AH, Walklate K, Jones PW. Maternal and child health after assisted vaginal delivery: five-year follow up of a randomised controlled study comparing forceps and ventouse. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:544–9.
22. Werner, E. F., Janevic, T. M., Illuzzi, J., Funai, E. F., Savitz, D. A., & Lipkind, H. S. (2011). Mode of Delivery in Nulliparous Women and Neonatal Intracranial Injury. *Obstetrics & Gynecology*, 118(6), 1239–1246.
23. Jiang, H., Qian, X., Carroli, G., & Garner, P. (2017). Selective versus routine use of episiotomy for vaginal birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
24. Bricker, L., & Luckas, M. (2000). Amniotomy alone for induction of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
25. Turan, A. , Yılmaz, T. "DOĞUMUN İKİNCİ EVRESİNİN SÜRESİ, UZAMASI VE YÖNETİMİ". *Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi* 1 (2019): 102-119.
26. Smyth, R. M., Aldred, S. K., & Markham, C. (2013). Amniotomy for shortening spontaneous labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
27. World Health Organization. (2018). WHO recommendations on intrapartum care for a positive childbirth experience. World Health Organization. ISBN 978-92-4-155021.
28. Hofmeyr G, Vogel JP, Cuthbert A, et al. Fundal pressure during the second stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3:CD006067.
29. Malvasi, A., Zaami, S., Tinelli, A., Trojano, G., Montanari Vergallo, G., & Marinelli, E. (2018). Kristeller maneuvers or fundal pressure and maternal/neonatal morbidity: obstetric and judicial literature review. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 1–10
30. Finucane, E. M., Murphy, D. J., Biesty, L. M., Gyte, G. M., Cotter, A. M., Ryan, E. M., ... Devane, D. (2020). Membrane sweeping for induction of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.

31. Managing Complication in Pregnancy and Childbirth: A Guide for Midwives and Doctors. 2nd ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2017.
32. Word RA, Li X-H, Hnat M, et al. Dynamics of cervical remodeling during pregnancy and parturition: mechanisms and current concepts. *Semin Reprod Med* 2007;25(1):69–79.
33. Tang, J., Kapp, N., Dragoman, M., & de Souza, J. P. (2013). WHO recommendations for misoprostol use for obstetric and gynecologic indications. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 121(2), 186–189.
34. Thomas J, Fairclough A, Kavanagh J, et al. Vaginal prostaglandin (PGE2 and PGF2a) for induction of labour at term. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(6):CD003101
35. Tsakiridis, I., Mamopoulos, A., Athanasiadis, A., & Dagklis, T. (2020). Induction of Labor. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 75(1), 61–72.
36. The American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin Number 107. Induction of Labor. August 2009.
37. Penfield, C. A., & Wing, D. A. (2017). Labor Induction Techniques. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 44(4), 567–582.
38. McMaster K, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Evaluation of a transcervical Foley catheter as a source of infection. *Obstet Gynecol* 2015;126(3):539–51.
39. Wu JM, Hundley AF, Visco AG. Elective primary cesarean delivery: attitudes of urogynecology and maternal-fetal medicine specialists. *Obstet Gynecol*. 2005; 105: 301-6.
40. World Health Organization. Appropriate technology for birth. *Lancet* 1985;2:436-7.

- 41.Demirbas M, Karabel M P, Inci M B (2017) Türkiye’de ve Dünya’da Değişen Sezaryen Sıklığı ve Olası Nedenleri .Sakarya Tıp Dergisi 2017;7(4):158-163
- 42.OECD (2022), Caesarean sections (indicator). doi: 10.1787/adc3c39f-en (Accessed on 09 March 2022)
- 43.Barber, E. L., Lundsberg, L. S., Belanger, K., Pettker, C. M., Funai, E. F., & Illuzzi, J. L. (2011). Indications Contributing to the Increasing Cesarean Delivery Rate. *Obstetrics & Gynecology*, 118(1), 29–38.
- 44.Boyle, A., Reddy, U. M., Landy, H. J., Huang, C.-C., Driggers, R. W., & Laughon, S. K. (2013). Primary Cesarean Delivery in the United States. *Obstetrics & Gynecology*, 122(1), 33–40.
- 45.American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 761 Summary. (2019). *Obstetrics & Gynecology*, 133(1), 226–227.
- 46.Sandall, J., Tribe, R. M., Avery, L., Mola, G., Visser, G. H., Homer, C. S., ... Temmerman, M. (2018). Short-term and long-term effects of caesarean section on the health of women and children. *The Lancet*, 392(10155), 1349–1357.
- 47.Häger, R. M. ., Daltveit, A. K., Hofoss, D., Nilsen, S. T., Kolaas, T., Øian, P., & Henriksen, T. (2004). Complications of cesarean deliveries: Rates and risk factors. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 190(2), 428–434.
- 48.Guise JM, Denman MA, Emeis C, et al. Vaginal birth after cesarean:new insights on maternal and neonatal outcomes. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 1267–78.
- 49.Sandall, J., Tribe, R. M., Avery, L., Mola, G., Visser, G. H., Homer, C. S., ... Temmerman, M. (2018). Short-term and long-term effects of caesarean section on the health of women and children. *The Lancet*, 392(10155), 1349–1357.

50. Berghella V. Cesarean delivery: postoperative issues. July 12, 2018. <http://www.uptodate.com/contents/cesarean-delivery-postoperative-issues> (accessed Sept 14, 2018)
51. Abenhaim HA, Tulandi T, Wilchesky M, et al. Effect of cesarean delivery on long-term risk of small bowel obstruction. *Obstet Gynecol* 2018; 131: 354–59.
52. O'Neill SM, Kearney PM, Kenny LC, et al. Caesarean delivery and subsequent pregnancy interval: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013; 13: 165.
53. Kwee A, Bots ML, Visser GHA, Bruinse HW. Emergency peripartum hysterectomy: a prospective study in The Netherlands. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 124: 187–92.
54. Silver, R. M., Landon, M. B., Rouse, D. J., Leveno, K. J., Spong, C. Y., Thom, E. A., ... Mercer, B. M. (2006). Maternal Morbidity Associated With Multiple Repeat Cesarean Deliveries. *Obstetrics & Gynecology*, 107(6), 1226–1232.
55. Mascarello, K. C., Horta, B. L., & Silveira, M. F. (2017). Maternal complications and cesarean section without indication: systematic review and meta-analysis. *Revista de Saúde Pública*, 51, 105.
56. Gregory, K., Jackson, S., Korst, L., & Fridman, M. (2011). Cesarean versus Vaginal Delivery: Whose Risks? Whose Benefits? *American Journal of Perinatology*, 29(01), 07–18.
57. Evangelista, M., Slompo, K., & Timi, J. (2018). Venous Thromboembolism and Route of Delivery – Review of the Literature. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia / RBGO Gynecology and Obstetrics*, 40(03), 156–162.
58. Wax JR, Herson V, Carignan E, Mather J, Ingardia CJ. Contribution of elective delivery to severe respiratory distress at term. *Am J Perinatol* 2002;19;81–86

59. Sandall, J., Tribe, R. M., Avery, L., Mola, G., Visser, G. H., Homer, C. S., ... Temmerman, M. (2018). Short-term and long-term effects of caesarean section on the health of women and children. *The Lancet*, 392(10155), 1349–1357.
60. Tribe RM, Taylor PD, Kelly NM, Rees D, Sandall J, Kennedy HP. Parturition and the perinatal period: can mode of delivery impact on the future health of the neonate? *J Physiol* 2018; published online March 13.
61. Martikainen MV, Keski-Nisula L, Jakupović H, et al. The lack of natural processes of delivery and neonatal intensive care treatment lead to impaired cytokine responses later in life. *Am J Reprod Immunol* 2017; 77: e12621.
62. Zanardo, V., Simbi, A., Franzoi, M., Soldá, G., Salvadori, A., & Trevisanuto, D. (2004). Neonatal respiratory morbidity risk and mode of delivery at term: influence of timing of elective caesarean delivery. *Acta Paediatrica*, 93(5), 643–647.
63. Trowsdale, J., & Betz, A. G. (2006). Mother's little helpers: mechanisms of maternal-fetal tolerance. *Nature Immunology*, 7(3), 241–246.
64. Mor, G., & Cardenas, I. (2010). The Immune System in Pregnancy: A Unique Complexity. *American Journal of Reproductive Immunology*, 63(6), 425–433.
65. Goedert, J. J. (2016). Intestinal microbiota and health of adults who were born by cesarean delivery. *JAMA Pediatr.* 170:1027 .
66. Shao, Y., Forster, S. C., Tsaliki, E., Vervier, K., Strang, A., Simpson, N., et al. (2019). Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth. *Nature* 574, 117–121.
67. Akagawa, S., Tsuji, S., Onuma, C., Akagawa, Y., Yamaguchi, T., Yamagishi, M., et al. (2019). Effect of delivery mode and nutrition on gut microbiota in neonates. *Ann. Nutr. Metab.* 74, 132–139.
68. Rutayisire, E., Huang, K., Liu, Y., and Tao, F. (2016). The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota

during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC Gastroenterol.* 16:86.

69. Mitselou, N., Hallberg, J., Stephansson, O., Almqvist, C., Melén, E., and Ludvigsson, J. F. (2018). Cesarean delivery, preterm birth, and risk of food allergy: nationwide Swedish cohort study of more than 1 million children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 142, 1510–1514.e2.

70. Chen, C., Chen, K., Kong, M., Chang, H., and Huang, J. (2016). Alterations in the gut microbiotas of children with food sensitization in early life. *Pediatr. Allergy Immunol.* 27, 254–262.

71. Stokholm, J., Thorsen, J., Blaser, M. J., Rasmussen, M. A., Hjelmsø, M., Shah, S., et al. (2020). Delivery mode and gut microbial changes correlate with an increased risk of childhood asthma. *Sci. Transl. Med.* 12:eaax9929.

72. Moya-Pérez, A., Luczynski, P., Renes, I. B., Wang, S., Borre, Y., Ryan, C. A., et al. (2017). Intervention strategies for cesarean section-induced alterations in the microbiota-gut-brain axis. *Nutr. Rev.* 75, 225–240.

73. Fujimura, K. E., Sitarik, A. R., Havstad, S., Lin, D. L., Levan, S., Fadrosch, D., et al. (2016). Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. *Nat. Med.* 22, 1187–1191.

74. Pei, Z., Heinrich, J., Fuertes, E., Flexeder, C., Hoffmann, B., Lehmann, I., et al. (2014). Influences of lifestyle-related factors on the immune system and the development of allergies in childhood plus air pollution and genetics (LISAplus) study group. Cesarean delivery and risk of childhood obesity. *J. Pediatr.* 164, 1068–1073.e2.

75. Eduardo B. da Fonseca, Rievani Damião, Daniela Aires Moreira, Preterm birth prevention, *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, Volume 69, 2020, Pages 40-49.

76. Menon, R. Fetal inflammatory response at the fetomaternal interface: A requirement for labor at term and preterm. *Immunol Rev.* 2022; 308: 149–167.

77. Zha Y, Liu H, Lin X, Yu L, Gao P, Li Y, Wu M, Gong X, Bian X, Kang Q, Zhi P, Dang X, Wang J, Feng L, Qiao F, Huang Y and Zeng W (2022) Immune Deviation in the Decidua During Term and Preterm Labor. *Front. Immunol.* 13:877314
78. Lei J, Sun L, Huang S, et al The antimicrobial peptides and their potential clinical applications *Am J Transl Res.* 2019; 11(7): 3919–3931.
79. Mookherjee N, Anderson MA, Haagsman HP, Davidson DJ. Antimicrobial host defence peptides: functions and clinical potential. *Nat Rev Drug Discov.* 2020;19(5):311–32.
80. Huan, Y., Kong, Q., Mou, H., & Yi, H. (2020). Antimicrobial Peptides: Classification, Design, Application and Research Progress in Multiple Fields. *Frontiers in Microbiology*, 11.
81. Geitani, R., Moubareck, C. A., Xu, Z., Karam Sarkis, D., & Touqui, L. (2020). Expression and Roles of Antimicrobial Peptides in Innate Defense of Airway Mucosa: Potential Implication in Cystic Fibrosis. *Frontiers in Immunology*, 11.
82. Otvos L. Antibacterial peptides and proteins with multiple cellular targets. *J Pept Sci* 2005; 11: 697–706.
83. Jakimiuk, K., Gesek, J., Atanasov, A. G., & Tomczyk, M. (2021). Flavonoids as inhibitors of human neutrophil elastase. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 36(1), 1016–1028.
84. Voynow, J. A., & Shinbashi, M. (2021). Neutrophil Elastase and Chronic Lung Disease. *Biomolecules*, 11(8), 1065.
85. Talapko J, Meštrović T, Juzbašić M, Tomas M, Erić S, Horvat Aleksijević L, Bekić S, Schwarz D, Matić S, Neuberg M, Škrlec I. Antimicrobial Peptides- Mechanisms of Action, Antimicrobial Effects and Clinical Applications. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Oct 16;11(10):1417.

- 86.Kuroda, K., Okumura, K., Isogai, H., & Isogai, E. (2015). The Human Cathelicidin Antimicrobial Peptide LL-37 and Mimics are Potential Anticancer Drugs. *Frontiers in Oncology*, 5.
- 87.Chen, X., Zou, X., Qi, G., Tang, Y., Guo, Y., Si, J., & Liang, L. (2018). Roles and Mechanisms of Human Cathelicidin LL-37 in Cancer. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 47(3), 1060–1073.
- 88.Majewska, M., Zamlynny, V., Pieta, I. S., Nowakowski, R., & Pieta, P. (2021). Interaction of LL-37 human cathelicidin peptide with a model microbial-like lipid membrane. *Bioelectrochemistry*, 141, 107842.
89. Lu F, Zhu Y, Zhang G and Liu Z (2022) Renovation as innovation: Repurposing human antibacterial peptide LL-37 for cancer therapy. *Front. Pharmacol.* 13:944147.
- 90.Chung,C., Silwal,P., Kim, I., Modlin R., Jo, E. (2020). Vitamin D-Cathelicidin Axis: at the Crossroads between Protective Immunity and Pathological Inflammation during Infection. *Immune Netw.* 2020 Apr;20(2):e12.
- 91.Cristelo, C., Machado, A., Sarmiento, B., Gama, F.M.(2021). The roles of vitamin D and cathelicidin in type 1 diabetes susceptibility. *Endocrine Connections* (2021) 10, R1–R12.
- 92.Verrier, T., Solhonne, B., Sallenave, J.-M., & Garcia-Verdugo, I. (2012). The WAP protein Trappin-2/Elafin: A handyman in the regulation of inflammatory and immune responses. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 44(8), 1377–1380.
- 93.Bellemare, A., Vernoux, N., Morin, S., Gagné, S. M., & Bourbonnais, Y. (2010). Structural and antimicrobial properties of human pre-elafin/trappin-2 and derived peptides against *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC Microbiology*, 10(1), 253.
94. WHO/UNICEF. Global strategy for infant and Young Child feeding. Geneva: World Health Organization; 2003.

95. Gonzalez-Jimenez E, Garcia PA, Aguilar MJ, Padilla CA, Alvarez J. Breastfeeding and the prevention of breast kanser; a retrospective review of clinical histories. *J Clin Nurs* 2014; 23: 2397-403.
96. Ip S, Chung M, Raman G, Trikalinos TA, Lau J. A summary of the Agency for Helathcare Research and Quality's evidence report on breastfeeding in developed countries. *Breastfeed Med* 2009; 4(Suppl 1): S17-30.
97. Haiek LN, Kramer MS, Ciampi A, Tirado R. Postparum weight loss and infant feding. *J Am Board Fam Pract* 2001; 14:85-94.
98. Ebina S, Kashiwakura I. Influence of breastfeeding on maternal blood pressure at one month postpartum *Int J Womens Health* 2012; 4: 333-9.
99. Pinho-Gomes, A., Morelli, G., Jones, A., & Woodward, M. (2021). Association of lactation with maternal risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 23(8), 1902–1916.
100. Horta BL, Victora CG. World Health Organization. Short-term effects of breastfeeding: a systematic review on the benefits of breastfeeding on diarrhoea and pneumonia mortality. 2013. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/95585>.
101. Khan, J., Vesel, L., Bahl, R. et al. Timing of Breastfeeding Initiation and Exclusivity of Breastfeeding During the First Month of Life: Effects on Neonatal Mortality and Morbidity—A Systematic Review and Meta-analysis. *Matern Child Health J* 19, 468–479 (2015).
102. Zotter, H., & Pichler, G. (2012). Breast feeding is associated with decreased risk of sudden infant death syndrome. *Evidence Based Medicine*, 17(4), 126–127.
103. Patel AL, Kim JH. Human milk and necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg*. 2018 Feb;27(1):34-38.

104. Ma J, Qiao Y, Zhao P, Li W, Katzmarzyk PT, Chaput JP, Fogelholm M, Kuriyan R, Lambert EV, Maher C, Maia J, Matsudo V, Olds T, Onywera V, Sarmiento OL, Standage M, Tremblay MS, Tudor-Locke C, Hu G; ISCOLE Research Group. Breastfeeding and childhood obesity: A 12-country study. *Matern Child Nutr.* 2020 Jul;16(3):e12984.
105. Horta BL, de Lima NP. Breastfeeding and Type 2 Diabetes: Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Diab Rep.* 2019 Jan 14;19(1):1.
106. Su Q, Sun X, Zhu L, Yan Q, Zheng P, Mao Y, Ye D. Breastfeeding and the risk of childhood cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis. *BMC Med.* 2021 Apr 13;19(1):90.
107. Andreas, N. J., Kampmann, B., & Mehring Le-Doare, K. (2015). Human breast milk: A review on its composition and bioactivity. *Early Human Development*, 91(11), 629–635.
108. Martin, C., Ling, P.-R., & Blackburn, G. (2016). Review of Infant Feeding: Key Features of Breast Milk and Infant Formula. *Nutrients*, 8(5), 279.
109. Lyons, K. E., Ryan, C. A., Dempsey, E. M., Ross, R. P., & Stanton, C. (2020). Breast Milk, a Source of Beneficial Microbes and Associated Benefits for Infant Health. *Nutrients*, 12(4), 1039.
110. Althabe, F., Sosa, C., Belizán, J. M., Gibbons, L., Jacquerioz, F., & Bergel, E. (2006). Cesarean Section Rates and Maternal and Neonatal Mortality in Low-, Medium-, and High-Income Countries: An Ecological Study. *Birth*, 33(4), 270–277
111. Boerma T, Ronsmans C, Melesse DY, Barros AjD, Barros FC, Juan L, et al. Global epidemiology of use of and disparities in caesarean sections. *Lancet.* 2018;392(10155):1341-8.
112. OECD (2019), *Health at a Glance 2019: oeCD Indicators*. Paris: oeCD Publishing; (Cited: 01.07.2022).

113. T.C. Sağlık Bakanlığı. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2020 Haber Bülteni. 2020
114. Almqvist C, Cnattingius S, Lichtenstein P, Lundholm C. The impact of birth mode of delivery on childhood asthma and allergic diseases—a sibling study. *Clin Exp Allergy*. 2012; 42(9):1369–76.
115. Renz, H., & Skevaki, C. (2020). Early life microbial exposures and allergy risks: opportunities for prevention. *Nature Reviews Immunology*, 21(3), 177–191.
116. Andersen, V., Möller, S., Jensen, P. B., Møller, F. T., & Green, A. (2020). Caesarean Delivery and Risk of Chronic Inflammatory Diseases (Inflammatory Bowel Disease, Rheumatoid Arthritis, Coeliac Disease, and Diabetes Mellitus): A Population Based Registry Study of 2,699,479 Births in Denmark During 1973–2016. *Clinical Epidemiology*, Volume 12, 287–293.
117. Sevelsted, A., Stokholm, J., Bonnelykke, K., & Bisgaard, H. (2014). Cesarean Section and Chronic Immune Disorders. *PEDIATRICS*, 135(1), e92–e98.
118. Keag, O. E., Norman, J. E., & Stock, S. J. (2018). Long-term risks and benefits associated with cesarean delivery for mother, baby, and subsequent pregnancies: Systematic review and meta-analysis. *PLOS Medicine*, 15(1), e1002494.
119. Cho, C. E., & Norman, M. (2013). Cesarean section and development of the immune system in the offspring. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 208(4), 249–254.
120. Kai-Larsen, Y., Gudmundsson, G. H., & Agerberth, B. (2014). A review of the innate immune defence of the human foetus and newborn, with the emphasis on antimicrobial peptides. *Acta Paediatrica*, 103(10), 1000–1008.
121. Miao J, Ren Z, Zhong Z, Xu F, Wang J and Yang J (2022) The Correlation of Antibacterial Peptides Concentration in Umbilical Cord Blood and Early Onset Sepsis in Preterm Infants. *Front. Pediatr.* 10:903319.

122. Lim, R., Barker, G., & Lappas, M. (2015). Human cathelicidin antimicrobial protein 18 (hCAP18/LL-37) is increased in foetal membranes and myometrium after spontaneous labour and delivery. *Journal of Reproductive Immunology*, 107, 31–42.
123. Boeckel, S.R.v., Hrabalkova, L., Baker, T.L. et al. Cathelicidins and the Onset of Labour. *Sci Rep* 9, 7356 (2019).
124. Mandic Havelka, A., Yektaei-Karin, E., Hultenby, K., Sørensen, O., Lundahl, J., Berggren, V., & Marchini, G. (2010). Maternal plasma level of antimicrobial peptide LL37 is a major determinant factor of neonatal plasma LL37 level. *Acta Paediatrica*, 99(6), 836–841.
125. Svensson, D., Nebel, D., & Nilsson, B.-O. (2015). Vitamin D3 modulates the innate immune response through regulation of the hCAP-18/LL-37 gene expression and cytokine production. *Inflammation Research*, 65(1), 25–32.
126. Dixon, B.M., Barker, T., McKinnon, T. et al. Positive correlation between circulating cathelicidin antimicrobial peptide (hCAP18/LL-37) and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy adults. *BMC Res Notes* 5, 575 (2012).
127. Son GH, Lee JJ, Kim Y, Lee KY. The Role of Antimicrobial Peptides in Preterm Birth. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug 18;22(16):8905.
128. Savvidou MD, Makgoba M, Castro PT, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester maternal serum vitamin D and mode of delivery. *Br J Nutr*. 2012 Dec 14;108(11):1972-5.
129. Ariyawatkul, K., Lersbuasin, P. Prevalence of vitamin D deficiency in cord blood of newborns and the association with maternal vitamin D status. *Eur J Pediatr* 177, 1541–1545 (2018).
130. Yarbrough VL, Winkle S, Herbst-Kralovetz MM. Antimicrobial peptides in the female reproductive tract: a critical component of the mucosal immune barrier with physiological and clinical implications. *Hum Reprod Update*. 2015 May-Jun;21(3):353-77.

131. Frew L, Stock SJ: Antimicrobial peptides and pregnancy. *Reproduction* 2011; 141:725–735.
132. Stalberg, C., Noda, N., Poletti, J., Jacobsson, B., & Menon, R. (2017). Anti-inflammatory Elafin in human fetal membranes. *Journal of Perinatal Medicine*, 45(2).
133. Abbott DS, Chin-Smith EC, Seed PT, Chandiramani M, Shennan AH, Tribe RM (2014) Raised Trappin2/elafin Protein in Cervico-Vaginal Fluid Is a Potential Predictor of Cervical Shortening and Spontaneous Preterm Birth. *PLoS ONE* 9(7): e100771.
134. Itaoka, N., Nagamatsu, T., Schust, D. J., Ichikawa, M., Sayama, S., Iwasawa-Kawai, Y., ... Fujii, T. (2015). Cervical Expression of Elafin and SLPI in Pregnancy and Their Association With Preterm Labor. *American Journal of Reproductive Immunology*, 73(6), 536–544.
135. Kothiyal, P., Schulkers, K., Liu, X., Hazrati, S., Vilboux, T., Gomez, L. M., ... Hourigan, S. K. (2020). Differences in maternal gene expression in Cesarean section delivery compared with vaginal delivery. *Scientific Reports*, 10(1).
136. Miura, H., Ogawa, M., Hirano, H., Sanada, H., Sato, A., Obara, M., & Terada, Y. (2011). Neutrophil elastase and interleukin-6 in amniotic fluid as indicators of chorioamnionitis and funisitis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 158(2), 209–213.
137. Kidokoro, K., Furuhashi, M., Kuno, N., & Ishikawa, K. (2006). Amniotic fluid neutrophil elastase and lactate dehydrogenase: association with histologic chorioamnionitis. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 85(6), 669–674.
138. Choi, S. R., Hong, S.-S., Kim, J., & Lee, K.-Y. (2018). Neutrophil elastase in cervical fluid in women with short cervical length. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 57(3), 407–410.

139. Abbasian, M., Chaman, R., Amiri, M., Ajami, M. E., Jafari-Koshki, T., Rohani, H., ... Raei, M. (2016). Vitamin D Deficiency in Pregnant Women and Their Neonates. *Global Journal of Health Science*, 8(9), 83.

140. WHO/UNICEF. Global strategy for infant and Young Child feeding. Geneva: World Health Organization; 2003

141. Mosca, F., & Gianni, M. L. (2017). Human milk: composition and health benefits. *La Pediatria Medica e Chirurgica*, 39(2).



