PERİNATOLOJİ DERGİSİ

Özgün Araştırma

Perinatoloji Dergisi 2021;29(1):8–12

Perinatal Journal 2021;29(1):8–12

künyeli yazının Türkçe sürümüdür.

©2021 Perinatal Tıp Vakfı

Sezaryen veya normal vajinal doğum yapan gebelerde amniyotik sıvı nükleer faktör-kappa B düzeylerinin karşılaştırılması

Suat Süphan Erşahin

Altınbaş Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul

Özet

Amaç: Doğum öncesi dönemde amniyotik membranlarda meydana gelen inflamatuvar değişiklikler zarların yırtılmasında ve doğum eyleminin başlamasında kritik bir öneme sahiptir. Normal vajinal doğumlar ile sezaryen (C/S) doğumların zarlarda yaptığı inflamatuvar değişiklikler birbirinden farklıdır. Nükleer faktör-kappa B (NF-κB) biyolojik sıvı ve dokularda inflamasyon değişiminin temel hücresel belirtecidir. Bu çalışma normal vajinal doğum olguları ile acil olmayan C/S doğum yapan olguların amniyotik sıvı NF-κB (AF-NF-κB) konsantrasyonlarını karşılaştırmak için planlanmıştır.

Yöntem: Ciddi fetal ve maternal problemi olmayan 100 tekil term gebelik olgusu çalışmaya dahil edildi. Gebeler her grupta 50 hasta olmak üzere iki gruba ayrıldı. Gebelik haftası son adet tarihi ve ultrasonografi ölçümlerine göre hesaplandı. Gruplar klinik koryoamniyonit ve erken membran rüptürü öyküsü olmayan ve normal vajinal doğum kararı verilen 50 hasta ve maternal veya perinatal nedenlerle sezaryen kararı verilen 50 term gebeden oluşmakta idi. Sezaryen veya normal vajinal doğum sırasında amniyotik sıvı örnekleri alındı. C/S olgularında zarların bistüri ile açılmasını takiben, vajinal doğum olgularında ise spontan veya artifisyel zar yırtılmasını takiben amniyotik sıvı örnekleri alındı. AF-NF-κB konsantrasyonları ELISA yöntemi ile değerlendirildi.

Bulgular: Normal vajinal doğum yapılan gruptaki hastaların AF-NF-κB düzeyleri, C/S grubundaki hastaların AF-NF-κB düzeylerinden anlamlı düzeyde yüksek bulundu. AF-NF-κB seviyeleri normal vajinal doğum grubunda yaklaşık 2 kat daha yüksekti (1.44±0.40 ng/ mL'ye karşı 0.71±2.60 ng/mL, p<0.001). Normal vajinal doğum yapan hastalarda fetal doğum ağırlığı ile AF-NF-κB seviyeleri arasında pozitif ancak anlamsız bir korelasyon saptandı. C/S ile doğum yapan hastaların AF-NF-κB düzeyleri ile demografik ve klinik özellikleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sonuç: Normal vajinal doğum C/S olgularına göre artmış AF-NF-κB konsantrasyonları ile ilişkilidir. AF-NF-κB düzeyleri spontan fetal membran rüptürünün potansiyel bir prediktörü gibi görünmektedir.

Anahtar sözcükler: Amniyotik sıvı, NF-κB, normal vajinal doğum, sezaryen.

Abstract: **The comparison of amniotic fluid nuclear factor-kappa B levels in pregnant women who underwent cesarean section or normal vaginal labor**

Objective: Inflammatory changes in the amniotic membranes during prenatal period have a critical important in the rupture of membranes and the onset of labor. The inflammatory changes in the membranes caused by normal vaginal labors and cesarean sections (C/S) are different than each other. Nuclear factor-kappa B (Nf- κB) is the basic cellular marker of the inflammation change in biological fluids and tissues. We planned this study to compare amniotic fluid NF-κB (AF-NF-κB) concentrations in normal vaginal labor cases and those who underwent non-emergency C/S.

Methods: One-hundred singleton term pregnant women who did not have any serious fetal and maternal problems were included in the study. The pregnant women were separated into two groups, which contained 50 cases each. The week of gestation was calculated according to the last menstrual period and ultrasonography measurements. The groups included 50 patients who did not have the history of clinical chorioamnionitis and preterm premature rupture of membranes and were decided to have normal vaginal labor, and 50 term pregnant women who were decided to have cesarean section due to maternal or perinatal reasons. The amniotic fluid samples were collected during cesarean section or normal vaginal labor. After opening the membranes by scalpel in C/S cases and following spontaneous or artificial membrane rupture in vaginal labor cases, the amniotic fluid samples were collected. AF-NF-κB concentrations were evaluated by ELISA method.

Results: AF-NF-κB levels of the patients in the group of normal vaginal labor were significantly higher than AF-NF-κB levels of the patients in C/S group. AF-NF-κB levels were about 2 times higher in the group of normal vaginal labor (1.44±0.40 ng/ mL vs. 0.71±2.60 ng/mL, p<0.001). There was a positive but insignificant correlation between the fetal birth weight and AF-NF-κB levels in the patients who underwent normal vaginal labor. There was no significant correlation between AF-NF-κB levels and demographic and clinical characteristics of the patients who underwent labor by C/S.

Conclusion: Normal vaginal labor is associated with the increased AF-NF-κB concentrations compared to C/S cases. AF-NF-κB levels seem to be a potential predictor for the spontaneous fetal membrane rupture.

Keywords: Amniotic fluid, NF-κB, normal vaginal labor, cesarean section.

Yazışma adresi: Dr. Suat Süphan Erşahin. Altınbaş Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul.
e-posta: suphanersahin@hotmail.com / **Geliş tarihi:** 9 Kasım 2020; **Kabul tarihi:** 4 Ocak 2021

Bu yazının atıf künyesi: Erşahin SS. The comparison of amniotic fluid nuclear factor-kappa B levels in pregnant women who underwent cesarean section or normal vaginal labor. Perinatal Journal 2021;29(1):8–12. doi:10.2399/prn.21.0291002

Bu yazının orijinal İngilizce sürümü: www.perinataljournal.com/20210291002

ORCID ID: S. S. Erşahin 0000-0003-3879-3571

deomed

Giriş

İnflamasyon ve nükleer faktör-kappa B (NF-κB) arasındaki ilişki birçok fizyolojik sürecin nasıl işlediğine dair bilgilerimizin değişmesine yol açmıştır. NF-κB tüm hücreler ve biyolojik sıvılarda fizyolojik miktarda bulunan ve hücresel inflamasyonun temel belirteci olan bir moleküldür. Amniyotik sıvıdaki varlığı da bilinen bir gerçektir. NF-κB, homodimerler ve heterodimerlerden oluşan ve beş alt ünitesi bulunan bir moleküldür. Alt üniteleri sırasıyla p50/p105 (NF-κB1), p52/p100 (NF-κB2), p65 (RelA), c-Rel ve RelB'den oluşmaktadır.[1,2] Herhangi bir alt birimin lokal veya sistemik uyaranlar tarafından aktivasyonu, birçok enflamatuvar genin transkripsiyonunu aktive eder. NF-κB dimerleri, NF-κB'nin nükleer translokasyonunu bloke eden kappa B protein a (IκBa) inhibitörüne bağlı bir şekilde ve hücre sitoplazmasında bulunurlar. Hücre dışı sinyalleri veya enflamatuvar uyaranı takiben, NF-κB1 (p105) çekirdeğe geçer ve DNA'ya bağlanarak p50'ye dönüştürülür. Bu bağlanma, IκBa fosforilasyonuna neden olarak NF-κB[2–4] salınımına olanak sağlar. Serbest bırakılan dimerler DNA'ya bağlanır, çekirdeğe ulaşır ve çeşitli inflamatuvar yolları aktive ederler.[5,6]

Doğum öncesi dönemde amniyotik zarlarda meydana gelen inflamatuvar değişiklikler, zarların yırtılmasında ve doğum eyleminin başlamasında kritik bir öneme sahiptir. Amniyotik zarların yırtılmasında rol alan temel enzimler matriks metalloproteinaz ürokinaz-tipi plazminojen aktivatör ve doku plazminojen aktivatördür.[7,8] Bu enzimler ile NF-κB düzeyleri arasındaki ilişki diğer sistemlerde gösterilmiştir.[1–4] Öte yandan, literatür gözden geçirildiğinde normal doğum ve sezaryen (C/S) doğum olgularında amniyotik sıvı NF-κB (AF-NF-κB) düzeylerindeki değişimi ele alan bir çalışmaya rastlanmamıştır.[9,10] Normal doğum ve C/S doğumun amniyotik sıvı ve membranlarda meydana getirdiği değişiklikler birbirinden farklılık arz eder. Normal doğumun başlaması için amniyotik zarlarda hem enzimatik yıkımın hem de inflamatuvar reaksiyonların artması gerekmektedir.[10] Öte yandan C/S doğumların çoğu doğum eylemi başlamadan önce yapıldığı için amniyotik sıvı ve zarlarda meydana gelen değişiklikler daha az belirgin olacaktır.

Amniyotik zarlarda meydana gelen inflamatuvar reaksiyonlar servikal dilatasyon ve zarların yırtılmasında ve doğum eyleminin başlamasında temel mekanizmadır. Normal vajinal doğumlar ile C/S doğumların zarlarda yaptığı inflamatuvar değişiklikler birbirinden farklıdır. NF-κB, biyolojik sıvı ve dokularda inflamasyon değişiminin temel hücresel belirtecidir. Bu çalışma normal vajinal doğum olguları ile acil olmayan C/S doğum yapan olguların AF-NF-κB konsantrasyonlarını karşılaştırmak için planlanmıştır. Bu şekilde amniyotik zarlarda meydana gelen inflamatuvar reaksiyonların normal doğumlar ile C/S doğumlar arasında nasıl bir değişim gösterdiği ilk kez araştırılmış olacaktır.

Yöntem

Çalışmaya klinik koryoamniyonit ve preterm erken membran rüptürü (PPROM) öyküsü olmayan ve normal vajinal doğum kararı verilen 50 hasta ve maternal veya perinatal nedenlerle C/S kararı verilen 50 term gebe dahil edildi. Çalışmaya katılan tüm hastalar tekil gebeliği olanlar arasından seçildi. Çoğul gebelik olguları çalışma dışı bırakıldı. Gebelik yaşı, kadının son adet tarihine ve gebeliğin ilk 14 haftasındaki doğum öncesi ultrason muayenesine göre iki farklı yöntem kullanılarak belirlendi. PPROM öyküsü olanlar, acil C/S olguları, plasenta previa veya ablasyo plasentalı hastalar, diabetes mellitus veya gestasyonel diabetes mellitus öyküsü olan hastalar ve preeklampsi ve eklampsi nedeniyle C/S kararı alınanlar çalışmaya dahil edilmedi. Sistemik inflamatuvar hastalığı veya tekrarlayan üriner enfeksiyon öyküsü olan hastalar da çalışmanın dışında tutuldu. Normal vajinal doğum kararı alınmasına rağmen obstetrik veya perinatal nedenlerle C/S'ye geçilen olgular da çalışma dışı bırakıldı. Normal vajinal doğum olgularında spontan zar rüptürü veya yapay membran rüptürünü takiben amniyotik sıvı örnekleri alındı. Olguların çoğunda örnek alımını standardize etmek için zarlar artifisyel olarak yırtıldı. Evde spontan zar rüptürü olup doğum için başvuran hastalar çalışma dışında tutuldu. Normal vajinal doğum olgularının çoğunda zar rüptürü, servikal dilatasyon 5–6 cm iken gerçekleşti ve bu esnada kaydedilen efasman yaklaşık olarak %70–80 olarak saptandı. Makat geliş olgularında servikal kanal değişimleri, baş gelişe göre farklı olduğu için çalışmaya dahil edilmedi. C/S olgularında fetal membranlar kesildikten sonra ve fetal kısım elle çıkarılmadan önce amniyotik sıvı örnekleri alındı. Örneklerin kanla kontamine olmamasına özen gösterildi. Yüksek kan ve verniks kazeoza içerikli örnekler çalışmaya dahil edilmedi. Hafif ila orta derecede kan ve verniks içeren numuneler santrifüj işleminden sonra çalışmaya dahil edildi.

ELISA yöntemi ile amniyotik sıvıda NF-κB1 (p105) analizi

Tüm normal doğum yapanlarda ve C/S olgularında, amniyotik sıvı NF-κB1 (p105) alt birim konsantrasyonları enzime bağlı immünosorbent testi (ELISA) ile ölçüldü. Bu immünolojik test kiti (USCN Life Sci Inc, Wuhan, Çin) serum, plazma, idrar, doku homojenatları ve diğer biyolojik sıvılarda insan NF-κB1 (p105) konsantrasyonlarının in vitro kantitatif tayininde kullanılır. Amniyotik sıvı numunesi, verniks kazeoza ve kanı uzaklaştırmak için fosfat tamponlu salin ile muamele edildi. Daha sonra, AF örnekleri 5 dakika 3000 rpm'de santrifüj edildikten sonra analiz süresine kadar -20°C'de saklandı. AF-NF-κB düzeyleri kitin içinde belirtilen yönteme uyularak analiz edildi. Kitin tespit aralığı 0.312 ila 20 ng/mL'dir. AF-NF-κB1 (p105) için intra-assay (gün içi) ve inter-assay (günler arası) varyasyon katsayıları sırasıyla <%10 ve <%12 olarak belirtildi. Sonuçlar ng/mL olarak ifade edildi.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz için SPSS Statistics 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) paketi kullanıldı. Verilerin dağılımının normal olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak test edildi ve tüm değişkenler normal olarak saptandı. Sürekli değişkenler posthoc Tukey prosedürü, varyans analizi testi ve Mann-Whitney U testi ile analiz edilirken, kategorik veriler Pearson ki-kare testi ile analiz edildi. AF-NF-κB düzeyleri ile diğer parametreler arasındaki korelasyonu saptamak için Pearson'ın korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık sınırı için p<.05 değeri kabul edildi. Sonuçlar ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi.

Bulgular

Normal vajinal yolla veya C/S ile doğum yapan hastaların demografik ve laboratuvar özellikleri **Tablo 1**'de gösterilmiştir. Her iki grup arasında yaş, gebelik haftası, fetal doğum ağırlığı, gravida ve parite açısından fark yoktu. Normal vajinal doğum yapan gruptaki hastaların AF-NF-κB düzeyleri, C/S grubundaki hastaların AF-NF-κB düzeylerine göre anlamlı olarak yüksek saptandı (p<0.001). AF-NF-κB düzeyleri normal vajinal doğum grubunda, C/S grubundaki hastalara göre yaklaşık olarak 2 kat daha fazla idi (1.44±0.40 ng/mL'ye karşı 0.71±2.60 ng/mL, p<0.001). Normal vajinal doğum grubunda fetal doğum ağırlığı ile AF-NF-κB düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon saptandı. Ancak bu korelasyonun hem r değeri küçük hem de istatistiksel olarak anlamsızdı (r=0.34, p<0.40). Benzer şekilde, C/S grubunda da AF-NF-κB düzeyleri ile maternal ve fetal parametreler arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Tartışma

İnsanda doğum eylemini başlatan mekanizmalar net olarak açığa kavuşmamıştır. Ancak bilinen bir gerçek vardır ki doğum eylemi birden fazla sistemin koordineli çalışması ile gerçekleşen bir süreçtir. Anne, fetüs ve eklerinin ortaklaşa eylemleri tek bir yolakta birleşir ki buna inflamatuvar yolak denir. Plasental kortikotropin serbestleştirici hormonun sentez ve salınımında gebeliğin sonuna doğru belirgin bir artış saptanır. Bu artış prostaglandinler başta olmak üzere birçok inflamatuvar molekülün sentezini uyarır. İnflamatuvar reaksiyonların aktive edilmesi fetal zarlarda yoğun miktarda bulunan MMPs, uPA ve tPA enzimlerini uyararak fetal zarların zayıflamasına ve rüptürüne yol açar.[7,8] Doğum öncesi dönemde hücre sitoplazmasında inhibe bir şekilde bulunan NF-κB, doğumu başlatan hormonal ve lokal uyarılara bağlı olarak aktive olur.[1–4] Fetal zarlar ve amniyon sıvısında doğum öncesi dönemde yoğunluğu artan sitokinler, prostaglandinler, nitrik oksit ve steroid hormonlar NF-κB'nin fetal zarlarda lokal sentezinin artmasını sağlayan

Tablo 1. Normal vajinal yolla ve sezaryen (C/S) ile doğum yapan hastaların demografik ve laboratuvar özellikleri.

	Normal vajinal doğum (n=50)	C/S doğum (n=50)	p değeri
Yaş (yıl)	29.13±0.33	28.02±1.09	0.33
Gravida	3.17±0.40	2.23±0.40	0.13
Parite	2.30±9.43	1.77±0.40	0.09
Gebelik haftası	37.60±9.77	37.11±9.42	0.54
Fetal ağırlık (gram)	2987.12±123.1	2885.34±233.4	0.59
AF-NF-κB (ng/mL)	1.44±0.40	0.71±2.60	0.001

temel uyaranlardır.[11] Fetal zarlar ve amniyon sıvısındaki sitokinlerin artışı sitoplazmik NF-κB'yi uyararak nükleusa göçüne olanak sağlar.[4–7] Nükleusa ulaşan NF-κB bazı proteinler aracılığı birçok hedef genin aktivasyonuna ve inflamasyonun pik yapmasına yola açar. Tüm bu reaksiyonların ortak ve nihai sonucu fetal zarların yıkılmasıdır. Bizim çalışmamızda normal doğum olgularının AF-NF-κB düzeyleri C/S grubundaki olguların AF-NF-κB düzeylerine göre iki kat daha yüksek bulunmuştur. C/S grubundaki olguların NF-κB düzeylerinin normal vajinal doğum grubuna göre daha düşük olmasının sebebi aktif doğum eylemine maruz kalmamış olmaları olabilir. Bu bilgi fetal zarlarda ve amniyotik sıvıda inflamatuvar sürecin başlayabilmesi için doğum eyleminin başlamış olması gerektiğini kuvvetle düşündürür.

Bu çalışmamızda, normal vajinal doğum yapan olguların amniyotik sıvılarında temel inflamatuvar belirteç olan NF-κB düzeylerinin, C/S doğum olgularına göre anlamlı olarak yüksek olduğunu açık bir şekilde gösterdik. NF-κB düzeylerindeki bu yükseklik normal doğum eyleminin inflamatuvar bir süreç sonu gerçekleştiğinin açık bir göstergesidir. AF-NF-κB düzeyleri ile obstetrik ve demografik parametreler arasında herhangi bir korelasyon olmaması NF-κB sentez ve salınımının kendine has ve bağımsız bir işlevselliği olduğunu düşündürmektedir.

AF-NF-κB düzeylerinde görülen yoğun artışın ne zaman başladığını ve tetiği çeken temel mekanizmanın ne olduğunu bilmiyoruz. Sitokinler, prostaglandinler, nitrik oksit ve cinsiyet steroidlerinin doğum eylemi öncesi sentez ve salınımındaki artış ekstrasellüler matriks ve kollajen yıkımının başlangıcı olabilir.[7,8,11] Bu enzimler doğum eylemi öncesi hem fetal zarlarda hem de amniyotik sıvıda NF-κB sentez ve salınımının tetiğini çeker. Fizyolojik düzeyde lokal infeksiyon ve mikrobiyota invazyonu da koryoamniyonite yol açarak NF-κB sentezini uyarır.[2–4] Fetal eklerde ve amniyon sıvısında kritik eşiğe ulaşan NF-κB zarların rüptürüne ve doğum eyleminin başlamasına yol açar.[5,6]

Çalışmanın temel kısıtlılıklarından birisi normal vajinal doğum kararı alınmasına rağmen obstetrik veya perinatal nedenlerle C/S'ye geçilen olguların çalışma dışı bırakılmasıdır. Aslında bu olguların ayrı bir grup olarak değerlendirilmesi mümkün olsaydı travayda geçirilen süre ile AF-NF-κB düzeyleri arasındaki korelasyon ortaya konabilirdi. Travay boyunca servikste ve zarlarda meydana gelen enzimatik değişiklikler ve inflamatuvar olayların NF-κB düzeylerine etkisini saptamak için C/S'ye geçilmek zorunda kalınan bu grup hastaların değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu sayede NF-κB düzeylerindeki değişimin travaya bağlı olup olmadığı ortaya konulabilir.

NF-κB ekspresyon düzeyleri term doğumlarda amniyotik zarların yırtılmasından sorumlu ise aynı mekanizma erken doğum ve erken membran rüptürlerinde de geçerli olabilir. Hem erken doğum hem de erken membran rüptürlerinde altta yatan en önemli nedenlerin başında koryoamniyonit gelmektedir. Gerek desidua gerekse amniyo-koryonik zarların enfeksiyonu NF-κB ekspresyonunu uyararak zarlarda inflamasyona ve takiben rüptüre yol açabilir. Zar rüptürü artmış inflamatuvar sitokinlere bağlı kollajen yapıdaki hasara bağlı olabileceği gibi sitokinler progesteron reseptörlerini bloke edip prostaglandin sentezini uyararak erken doğuma veya zarların erken rüptürüne yol açabilir. PPROM olgularında AF-NF-κB düzeylerini araştıran çalışma yoktur. Eğer erken doğum ve erken membran rüptürü olgularında AF-NF-κB düzeylerinin arttığı konfirme edilirse bu durum olguların takip ve tedavilerinde yeni seçeneklerin klinik pratiğimize girmesine olanak sağlar. NF-κB inhibitörleri bu amaçla erken doğum ve erken membran rüptüründe kullanım olanağı bulabilir.

Sonuç

Bu çalışmamız ile normal vajinal doğum olgularında C/S olgularına göre inflamatuvar yolakların daha aktif olarak çalıştığı ve fetal zarların spontan rüptürüne olanak sağlayarak doğum eylemini başlattıkları hipotezinin bilimsel veriler eşliğinde doğruluğunu gösterdik. NF-κB düzeyleri ile postterm gebelikler ve PPROM olguları arasındaki ilişkileri araştıran çalışmaların yapılması NF-κB'nin insan doğumundaki rolünün daha iyi anlaşılır olmasını sağlayacaktır. NF-κB yolağı ve doğum eylemi arasındaki ilişkinin daha açık hale gelmesi obstetrisyene şu olanakları sunacaktır: *(i)* Postterm gebeliklerin yönetiminde NF-κB aktivatörlerinin kullanımı, *(ii)* PPROM olgularında NF-κB yolağının erken aktivasyonun önüne geçilmesi, *(iii)* gebeliklerin indüklenmesinde NF-κB analoglarının kullanımının gündeme getirilmesi. Sonuç olarak; AF-NF-κB düzeylerinin normal doğum, C/S, PPROM ve komplike olmuş gebeliklerde rutin olarak kullanılabilmesi için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Fon Desteği: Bu çalışma herhangi bir resmi, ticari ya da kar amacı gütmeyen organizasyondan fon desteği almamıştır.

Etik Standartlara Uygunluk: Yazar bu makalede araştırma ve yayın etiğine bağlı kalındığını, Kişisel Verilerin Korunması Kanunu'na ve fikir ve sanat eserleri için geçerli telif hakları düzenlemelerine uyulduğunu ve herhangi bir çıkar çakışması bulunmadığını belirtmiştir.

Kaynaklar

1. Beinke S, Ley SC. Functions of NF-kappaB1 and NF-kappaB2 in immune cell biology. Biochem J 2004;382:393–409. [PubMed] [CrossRef]
2. Chen LF, Greene WC. Shaping the nuclear action of NF-kappaB. Nat Rev Mol Cell Biol 2004;5:392–401. [PubMed] [CrossRef]
3. Pahl HL. Activators and target genes of Rel/NF-kappaB transcription factors. Oncogene 1999;18:6853–66. [PubMed] [CrossRef]
4. Renard P, Raes M. The proinflammatory transcription factor NFkappaB: a potential target for novel therapeutical strategies. Cell Biol Toxicol 1999;15:341–4. [PubMed] [CrossRef]
5. Karin M, Yamamoto Y, Wang QM. The IKK NF-kappa B system: a treasure trove for drug development. Nat Rev Drug Discov 2004;3:17–26. [PubMed] [CrossRef]
6. Hoffmann A, Baltimore D. Circuitry of nuclear factor kappa B signaling. Immunol Rev 2006;210:171–86. [PubMed] [CrossRef]
7. Novak U, Cocks BG, Hamilton JA. A labile repressor acts through the NFkB-like binding sites of the human urokinase gene. Nucleic Acids Res 1991;19:3389–93. [PubMed] [CrossRef]
8. Aggarwal BB. Nuclear factor-kappa B: the enemy within. Cancer Cell 2004;6:203–8. [PubMed] [CrossRef]
9. Arpacı H, Yapca OE. Amniotic fluid NF-kB concentration in pregnant women with a high risk of prenatal screening test results. Ginekol Pol 2018;89:577–80. [PubMed] [CrossRef]
10. Bredeson S, Papaconstantinou J, Deford JH, Kechichian T, Syed TA, Saade GR, et al. HMGB1 promotes a p38MAPK associated non-infectious inflammatory response pathway in human fetal membranes. PLoS One 2014;9:e113799. [PubMed] [CrossRef]
11. Ribeiro ML, Farina M, Aisemberg J, Franchi A. Effects of in vivo administration of epidermal growth factor (EGF) on uterine contractility, prostaglandin production and timing of parturition in rats. Reproduction 2003;126:459–68. [PubMed] [CrossRef]

Bu makalenin kullanım izni Creative Commons Attribution-NoCommercial-NoDerivs 4.0 Unported (CC BY-NC-ND4.0) lisansı aracılığıyla bedelsiz sunulmaktadır.

Yayıncı Notu: Yayıncı, bu makalede ortaya konan görüşlere katılmak zorunda değildir; olası ticari ürün, marka ya da kurum/kuruluşlarla ilgili ifadelerin içerikte bulunması yayıncının onayladığı ve güvence verdiği anlamına gelmez. Yayının bilimsel ve yasal sorumlulukları yazar(lar)ına aittir. Yayıncı, yayınlanan haritalar ve yazarların kurumsal bağlantıları ile ilgili yargı yetkisine ilişkin iddialar konusunda tarafsızdır.