

**T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**PREEKLAMPTİK HASTALARDA SELENOPROTEİN W
(SEPW1) POLİMORFİZMİNİN ÖNEMİ**



Y ÜKSEK LİSANS TEZİ

Elif İSKENDER

Enstitü Anabilim Dalı: Biyofizik

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Birsen AYDEMİR

MAYIS-2019

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PREEKLAMPTİK HASTALARDA SELENOPROTEİN W
(SEPW1) POLİMORFİZMNİN ÖNEMİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Elif İSKENDER

Enstitü Anabilim Dalı: Biyofizik

“Bu tez ^{12.06}...../2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Oy birliği / Oy çokluğu ile kabul edilmiştir.”

JÜRİ ÜYESİ	KANAATİ	İMZA
Prof. Dr. Yunus Korkmaz	Basarılı	
Dr. Öğr. Üyesi Erden Çelik	Basarılı	
Prof. Dr. Bülent Aydemir	Basarılı	

BEYAN

Bu çalışma T.C.Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 16214662/050.01.04/65 sayılı 17/03/2015 tarihinde onay olarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığına, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğime ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

02/ 05/ 2019

Elif İSKENDER

ÖNSÖZ/ TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyofizik Yüksek Lisans programında eğitim öğretim sürecinde bilgileri, fikir ve deneyimleri ile bana ışık tutan, akademik ve tez çalışmalarımın her aşamasında yardımcı olan danışman hocam Sayın Prof. Dr. Birsen AYDEMİR'e, lisansüstü eğitimimde, akademik ve tez çalışmalarında yoğun destek ve tecrüberinden faydalandığım Sayın Doç. Dr. Fatma Behice CİNEMRE ve Prof. Dr. Hakan CİNEMRE hocalarıma, akademik ve tez çalışmalarımda vaka örneklerinin temin edilmesinde emeği geçen Sayın Doç. Dr. Abdullah TÜTEN ve ekibine, deneysel çalışmalarım süresince yardımlarını esirgemeyen Sayın Dr. Sevgin DEĞİRMENCİOĞLU'na, ayrıca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen başta eşim Mustafa Selman İSKENDER, canım kızım Zeynep Sare İSKENDER'e, merhum babam Saffet ERDOĞAN ve ailemin tüm fertlerine gönülden teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla

Elif İSKENDER

İÇİNDEKİLER

BEYAN	i
ÖNSÖZ/ TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMA VE SİMGELER.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
TABLO LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
SUMMARY	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. PREEKLAMPSİ.....	3
2.1.1.Tanımı ve Sınıflandırılması	3
2.1.2.İnsidans	4
2.1.3. PreeklampsininEtiyolojisi ve Patofizyolojisi.....	5
2.2. OKSİDATİF STRES VE PREEKLAMPSİ	8
2.2.1.Oksidatif Stres.....	9
2.2.2. Eser Elementler	10
2.2.3.Selenyum	11
2.2.4.Serbest Radikaller	12
2.2.5.Antioksidanlar.....	13
2.2.6.Selenoproteinler	13
3.GEREÇ VE YÖNTEM	20
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	26
KAYNAKÇA.....	28
EKLER.....	32

KISALTMA VE SİMGELER

ASSHP	: Avustralya Gebelikte Hipertansiyon Çalışması Derneği
NHBPEP	: Ulusal Yüksek Tansiyon Eğitim Programı
ACOG	: Amerikan Jinekolojik ve Obstetrik Hekimler Birliği
PE	: Preeklampsi
IUGR	: Rahim İçi Gelişme Geriliği
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
SELW	: Selenoprotein W
SELW1	: Selenoprptein W1
ASPCR	: Allel-Özgü Polimeraz Zincir Reaksiyonu
CAT	: Katalaz
SOD	: Süperoksit distumaz
OR	: Odds ratio / Tahmini rölatif risk

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Preeklampsi patofizyolojisi için öne sürülen mekanizmalar	7
Şekil 2. Selenyum alımı U yanıt eğrisi	12
Şekil 3. Selenyum ve selenoprotein ilişkisi	16
Şekil 4. 19q13.3 kromozomunda bulunan Sel W1 in kodlandığı bölge	19



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Hafif ve ağır preeklampsisi için ayırım kriterleri.	4
Tablo 2. Serbest Radikal Kaynakları ve Antioksidanlar	10
Tablo 3. İnsanlarda Selenoproteinler.....	14
Tablo 4. SEPW1 (rs3786777) genetik PCR karışımı	22
Tablo 5. SEPW1 geninin elektrolizi sonucu oluşan bantlar	22
Tablo 6. Preeklamptik ve sağlıklı gebe gruplarına ait karakteristik özellikleri.....	24
Tablo 7. PE hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunda SEPW1(rs3786777) gen polimorfizminde genotip dağılımları ve allel frekansları.....	25

ÖZET

Preeklamps, gebelikte görülen hipertansiyon olup, proteinüri ve ödem ile karakterize edilmektedir. Anne ve fetüsün gelişiminde oldukça riskli olan komplikasyonlar görülmektedir. Eser elementler insan sağlığı açısından önemli bir role sahiptir. Bu elementlerden biri olan selenyum, insanda genellikle oksidoredüktaz aktivitesi olan selenoproteinlerin yapısında yer alır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda selenoprotein W'nin (SelW) embriyoda antioksidan bir rol oynadığı gösterilmiştir. Ayrıca fetüsün kas ve kalp dokusundaki SelW ekspresyonu ile kan selenyum seviyeleri arasında da bir ilişkinin varlığı gösterilmiştir. Çalışmamızda, selenoprotein W1'in (SEPW1) yaygın varyasyonunun (rs3786777) preeklampsinin (PE) etiyopatogenezinde olası hastalık riskini değiştirip değiştirmediğini belirlemeyi amaçladık. Aynı coğrafik bölgeden 82 preeklampitik ve 85 sağlıklı gebe çalışmaya alınmıştır. SelW1 geninin polimorfizmini (rs3786777) belirlemek için Allele Özgü Polimeraz Zincir Reaksiyonu (ASPCR) analizi yapılmıştır. Preeklampitik hasta grubunda, sağlıklı gebe grubu ile karşılaştırıldığında fetal ağırlık, serum total protein ve albumin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olarak azaldığı saptandı ($P<0.001$, her biri için). Diğer yandan preeklampitik hasta grubunda sistolik ve diyastolik kan basınçları, vücut kütle indeksi ve trigliserid düzeyleri sağlıklı gebe grubuna göre anlamlı olarak arttığı tespit edildi (sırasıyla $P<0.001$, $P<0.001$, $P<0.001$ ve $P<0.01$). rs3786777 geninin genotip dağılımları sıklığı preeklampitik hastalarda CC genotipinde %23, CA genotipinde %67 ve AA genotipinde %10; sağlıklı gebelerde, CC genotipinde %27, CA genotipinde %57 ve AA genotipinde %16 olarak bulunmuştur. Genotip ve allel dağılımları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P>0.05$). Bu veriler doğrultusunda SEPW1 genotiplerinin ve allellerinin dağılımının, preeklampitik olan ve olmayan sağlıklı gebe grupları arasında anlamlı bir farklılık olmadığını belirledik. SEPW1 polimorfizminin popülasyonumuzda PE riski ile ilişkilendiremeyeceğimizi düşündük. rs3786777 gen polimorfizminin preeklampsinin etiyopatogenezindeki moleküler mekanizmasının daha ileri ve daha geniş popülasyonları içeren çalışmalarla aydınlatılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Preeklamps, Selenoprotein W, Selenyum, Selenoprotein W1 gen, Polimorfizm

SUMMARY

The Importance of Selenoprotein W1 (rs3786777) Polymorphism in Preeclamptic Patients

Preeclampsia is a hypertension seen in pregnancy. Preeclampsia is characterized by proteinuria and edema. It is observed in the development of the mother and fetus of quite risky complications. Trace elements have an important role in human health. Selenium, which is one of these elements, is usually found in the structure of selenoproteins, which are usually oxydoreductase activity. Recent studies have shown that selenoprotein W (SelW) plays an antioxidant role in embryo. The presence of a relationship between SelW expression in the muscle and heart tissue and blood selenium levels of the fetus was demonstrated. In our study, we aimed to determine whether the common variation of selenoprotein W1 (SEPW1) (rs3786777) has changed the risk of possible disease in the etiopathogenesis of preeclampsia (PE). 82 preeclamptic and 85 healthy pregnant women were included in the study. Allele-Specific Polymerase Chain Reaction (ASPCR) analysis to determine the polymorphism of the SelW1 gene (rs3786777). The fetal weight, serum total protein and albumin levels of the healthy pregnant women were significantly decreased in the preeclamptic group ($P < 0.001$, for each). On the other hand, systolic and diastolic blood pressures, body mass index and triglyceride levels were significantly increased in preeclamptic pregnant group ($P < 0.001$, $P < 0.001$, $P < 0.001$ and $P < 0.01$, respectively). The frequency of genotype distributions of rs3786777 gene was found to be 23% in CC genotype, 67% in CA genotype and 10% in AA genotype in preclamptic pregnant. In healthy pregnant women, CC genotype was found to be 27%, CA genotype was 57% and AA genotype was 16%. Genotype and allele distribution were not statistically significant ($P > 0.05$). According to these data, we found that the distribution of SEPW1 genotypes and alleles was not significantly different between preeclamptic and non-preeclamptic groups. SEPW1 polymorphism did not change the risk of PE in our population. The molecular mechanism of rs3786777 gene polymorphism in the etiopathogenesis of preeclampsia needs to be elucidated by studies involving further and larger populations.

Keywords: Preeclampsia, Selenoprotein W, Selenium, Selenoprotein W1 gene, Polymorphism



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Preeklamps, gebelik esnasında ortaya çıkan, proteinüri ve ödemin görüldüğü bir hipertansiyon çeşididir (Madazlı, <http://www.tjodistanbul.com/egitim/istanbul-kliniklerinden/obstetri/preeklamps> Erişim Tarihi: 27 Mart 2019). Gebelikte birçok sistemi etkileyen bir hastalık olan preeklamps gebeliklerin yaklaşık % 10 kadarında görülmektedir ve halk dilinde gebelik zehirlenmesi olarak adlandırılmaktadır (Akyol, Çakmak, Tekirdağ 2011). Gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkıp doğumla birlikte ortadan kalkar. En uygun tedavi gebeliğin sona ermesiyle olmaktadır (Bereketoğlu 2010). Preeklamps tanısı ASSHP (Avustralya Gebelikte Hipertansiyon Çalışması Derneği) ve NHBPEP (Ulusal Yüksek Tansiyon Eğitim Programı) kriterlerine göre uygulanmaktadır. Preeklamps için en riskli faktörler; çok genç veya ileri yaşta olanlar primigravida, diyabet veya hipertansiyon gibi sistemik hastalıklara sahip olma ve önceki gebelikteki preeklamps öyküsünün varlığıdır (Bereketoğlu 2010, Mütze, Rudnik, Zerres, Rath 2008). Patofizyolojide; maternal, fetal, plasental etkenler rol almaktadır. Hastalığın ilerlemesinden haftalar öncesinde, erken gebelikte plasental damarlanmanın gelişmesindeki anormallikler saptanmaktadır. Bu anormallikler plasental hipoperfüzyon, hipoksi ve iskemiye neden olmaktadır. Hastalığın ağırlığı primer olarak maternal ve gebeliğe özel faktörlerden etkilenmesine rağmen, paternal ve çevresel faktörler de rol oynayabilmektedir (Bukağıkıran 2015). Oksidatif stres, hem plasental, hem de maternal faktörlerin her ikisinde de yer alan preeklamps patofizyolojisinin bir bileşenidir. Ayrıca son zamanlarda yapılan çalışmalarda immün ve genetik faktörler üzerinde de yoğun bir şekilde durulmakta ve bu faktörlerin preeklampsinin ardında yatan faktörlerin başında yer alabileceği düşünülmektedir (Bereketoğlu2010). Genetik faktörler, insan hastalıklarının neredeyse tümünde etkili olmakta ve hastalıkta genetik faktörlerin üstlendiği rolün anlaşılması, çevresel faktörlerin de anlaşılmasını sağlamaktadır. Bu durumun doğası gereği preeklampsinin genetik araştırmasında ortaya çıkan engellere rağmen, bu alanda kayda değer gelişmeler sağlanmıştır. Preeklampsinin genetik yapısının anlaşılmasında aile çalışmaları, ikiz çalışmaları, fetüsteki genetik aberasyonun etkisi, paternal genotipin katkısı, paterniti ve gebelik aralığındaki değişiklik ve preeklampsideki moleküler genetik çalışmalar üzerine yoğunlaşmaktadır (Roberts and Cooper 2000).

Eser elementler biyolojik süreçlerde önemli rol alırlar. Esansiyel bir element olan selenyumun insan sağlığındaki önemi ile ilgili olarak literatürde çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Selenyum çeşitli proteinlerin ve enzimlerin yapısında yer alır. Bu proteinlerin, DNA sentezi, antioksidan sistemde, tiroid hormonlarının oluşumu ile çeşitli hastalıkların etiyopatogenezinde (kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve kanser) etkisi olduğu bilinmektedir. Selenyum kan seviyelerinin dışında, selenoproteinlerin kardiyovasküler hastalıklarda biyobelirteç olarak kullanıldığı görülmektedir. İlk çalışmalar, ateroskleroz ve koroner kalp hastalığı üzerindeki rolünü bildirmektedir (Liu, Xu, Huang 2017) Selenyum, genellikle oksidoredüktaz aktivitesine sahip selenoproteinlerde bulunur. Yapılan çalışmalarda selenoproteinlerin W'nin (SelW) fetal gelişim ile ilişkili olduğunu tespit edilmiştir. Fetüsün kas ve kalp dokusundaki SelW ekspresyonunun fetal kan selenyum düzeylerine bağlı olduğu gösterilmiştir. Literatürde, preeklampsinin etiyopatogenezinde oksidatif stres ve inflamasyonun yer aldığı süreçlerde bir selenoprotein olan SelW'in çeşitli hastalıklarla ilişkisinin varlığını gösteren çalışmalara rastlanmamıştır (Liu, Xu, Huang 2017, Strauss, Tomczak, Staniszewski, Oszkinis 2018, Alissa, Bahijri, Ferns 2003).

Bu bilgiler doğrultusunda çalışmamızın amacı, SEPW1'in yaygın varyasyonlarından olan rs3786777'in preeklampsi riski üzerine olası etkisini tespit etmektir. Ayrıca, çalışmamızda preeklampsinin etiyopatogenezindeki olası ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. PREEKLAMPSİ

2.1.1. Tanımı ve Sınıflandırılması

Preeklampsia gebeliğin 20. haftasından sonra proteinüriye hipertansiyonun eşlik etmesi durumudur. Preeklampsia, tüm sistemlerin etkilendiği bir hastalıktır (Madazlı, Preeklampsia Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği <http://www.tjodistanbul.com/egitim/istanbul-kliniklerinden/obstetri/preeklampsia> Erişim Tarihi: 27 Mart 2019). Tüm gebeliklere bakıldığında yaklaşık %8 oranında görülmekle birlikte ilk gebeliklerde ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir. Gebeliğin 20. haftası itibariyle kan basıncının 140/90 mmHg veya daha yüksek olması, sistolik kan basıncının 30 mmHg, diastolik kan basıncının 15 mmHg olması durumunda tanı koyulabilmektedir. Proteinüri tanısı için 6 saat ara ile alınan idrar örneğinde 30 mg/dl veya 24 saatlik idrar örneğinde 300 mg/dl protein olması gerekmektedir (Ökten ve Şen 2002). Gebelik süresince ortaya çıkan hipertansif bozukluklar; preeklampsia, eklampsia, gestasyonel hipertansiyon, kronik hipertansiyon ve HELLP sendromu olmak üzere beş kategori altında toplanmıştır.

Preeklampsia; Gebeliğin 20. haftası itibariyle ortaya çıkan yüksek kan basıncı (hipertansiyon), ödem ve proteinüri olarak tanımlanmaktadır. Hafif ve Ağır Preeklampsia için ayırım kriterleri Tablo 1 de verilmiştir.

Gestasyonel Hipertansiyon; Geçici hipertansiyon olarak da adlandırılmaktadır. Gebeliğin son aylarında ortaya çıkan ve yalnız tansiyon yüksekliği ile seyreden, gebeliğin sona ermesi ile tansiyon değerlerinin normale dönmesi ile tanısı konulan bir durumdur.

Eklampsia; Preeklampsik bir hastada epilepsi ve benzeri sebeplere dayanmayan nöbet ve koma gelişimidir (Bereketoğlu 2010).

Kronik Hipertansiyon; Gebelik öncesinde de görülen hipertansiyon olması, 20. Gebelik haftasından daha önce ortaya çıkması ve gebelik sonrasında tansiyonun devam etmesi durumudur.

HELLP Sendromu; Şiddetli preeklampsinin bir çeşididir. Hemoliz, karaciğer enzimlerinin yükselmesi ve trombosit sayısında azalma gelişmesi durumudur (Ökten ve Şen 2002).

Tablo 1. Hafif ve ağır preeklampsi için ayırım kriterleri (Güneş 2013).

Anormal Bulgu	Hafif	Ağır
Diastolik kan basıncı	<100 mm Hg	>110 mm Hg
Proteinüri	Eser-1+ arası	Sebat eden 2+ ve üzeri
Baş Ağrısı	Yok	Var
Görme bozukluğu	Yok	Var
Üst karın Ağrısı	Yok	Var
Oligoüri	Yok	Var
Konvülsiyon	Yok	Var(eklampsi)
Cre	Normal	Artmış
Trombositopeni	Yok	Var
Karaciğer enzim artışı	Minimal	Belirgin
*IUGR	Yok	Var
Pulmoner ödem	Yok	Var

*Rahim içi gelişme geriliği

2.1.2. İnsidans

Gebe kadınların ortalama %10'u doğum yapmadan önce, gebeliğin belli bir evresinde yüksek kan basıncına sahip olmaktadır. Dünya genelinde ise gebelerin yaklaşık %3-5'inde preeklampsi olgusu gelişir. Preeklampsi görülme sıklığı, ülkelerin gelişme durumu ve toplumlar arasındaki farklılıklara göre değişim göstermektedir (Bereketoğlu 2010, Gezginç, Yazıcı, Sayal 2013).

Son yirmi yıldır yapılan çalışmalarda preeklampsinin görülme sıklığının %40 oranında arttığı ileri sürülmektedir. Dünya genelinde artmakta olan obezite hastalığı, ileri anne yaşı sayısındaki ve çoğul gebelik sıklığındaki artış bu oranın artmasına neden olmuştur. Kalp krizi, böbrek yetmezliği, felç, karaciğer yetmezliği gibi hastalıkların hepsi preeklampsi ve eklampsiyle bağlantılıdır ve bu durumdan etkilenmiş kadınlar mutlaka yoğun bakıma gereksinim duymaktadır (Bereketoğlu 2010). Preeklampsinin psikolojik etkileri araştırılmış ve erken doğumla sonuçlanması ve fetal ölümlere yol açması nedeniyle post-travmatik stres bozukluğu riskini de arttırdığı öne sürülmüştür (Bereketoğlu 2010).

Preeklampsi gebeliğe bağlı bir hastalıktır ve gebelik sonlandıktan sonra ortadan kalkmaktadır. Tedavisindeki temel problem, patofizyolojisinin tam olarak anlaşılmamış olmasından kaynaklanmaktadır (Gezginç ve ark 2013).

2.1.3. Preeklampsinin Etiyolojisi ve Patofizyolojisi

Son yirmi yıldır yapılan birçok çalışmalarda preeklampsinin etiyopatogenezi tam olarak açıklanamamasına rağmen bu durumun maternal ve plasental kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Preeklampsi, birçok faktörün etkilediği, daha çok genç primigravidlerde görülen çoklu sistemleri etkileyen bir hastalık olup patofizyolojisinin temelini vazospazm olduğu düşünülmektedir (Güneş 2013, Gezginç ve ark 2013).

Etiyolojide güncel olarak beş faktörden bahsedilmektedir.

- 1) Anormal trofoblastik invazyon
- 2) Maternal ve fetoplasental dokular arasındaki immünolojik intolerans
- 3) Gebelikteki inflamatuvar ve kardiyovasküler değişikliklere annenin maladaptasyonu
- 4) Nutrisyonel faktörler
- 5) Genetik faktörler (Gezginç ve ark 2013).

Normal bir plasenta gelişiminde, ekstravillöz trofoblastlar maternal spiral arterlerin kas tabakasını işgal ederek yapılaşırlar, bu şekilde yapılanmaları yüksek kapasiteli, düşük dirençli uteroplental damarlar haline gelmelerine olanak sağlar. Böylelikle gebelik öncesi boyutlarından yaklaşık 6 kat daha geniş boyuta ulaşan spiral arterler gelişen fetüs

ve plasenta için gerekli kan akımını sağlamış olur. Preeklampitik hastalarda ise plasenta yatak biyopsilerinde spiral arterlerde fizyolojik değişikliğin oluşmadığı gözlenmektedir.

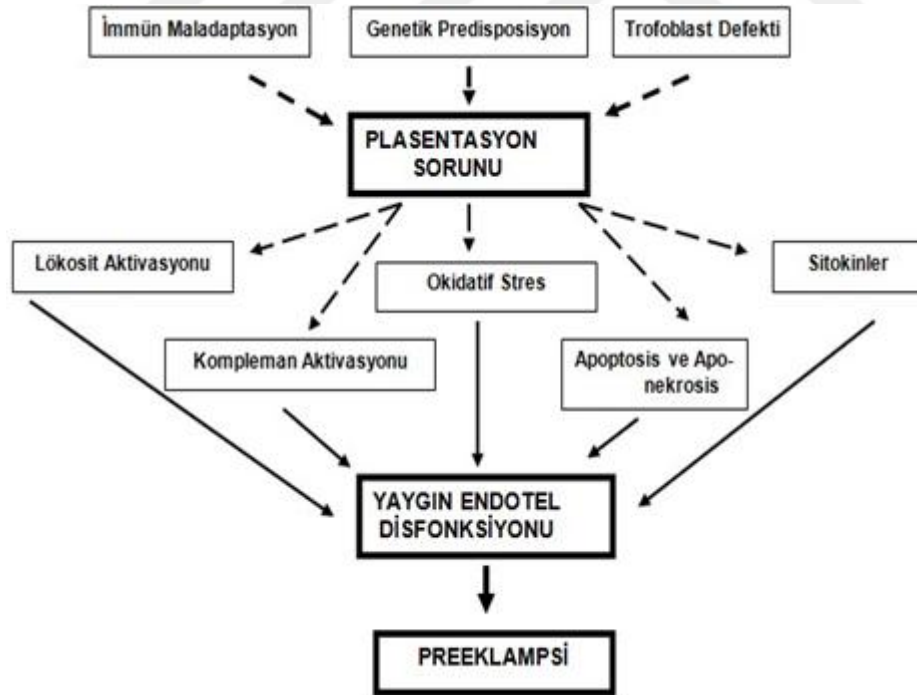
Yapılan birçok çalışma preeklampside plasenta kaynaklı oksidatif strese artışın olduğu, maternal dolaşımda oksidatif ürünlerinin yükseldiği bu nedenle de antioksidan aktivitenin azaldığı gösterilmektedir (Madazlı, Benian, Aylin, Uzun, Tolun 2002). Oksidatif stres sonucu açığa çıkan serbest radikaller sistematik dolaşıma katılarak bütün vücudun damar endotelinde lipid peroksidasyona ve yaygın oksidatif hasara yol açmaktadırlar. Bu nedenle yaygın endotel hasarı da preeklampsie yol açmaktadır.

Plasenta oluşum ve gelişiminde sitokinlerinde önemli fonksiyonları vardır. Trofoblastlar, endotel hücreleri ve implantasyon aşamasında endometriumda bulunan immun hücreler birçok sitokini sentezleyebilirler. Bu yüzden sağlıklı plasenta oluşumu hücreler arasındaki sağlıklı ilişkiye bağlıdır. Sitokinler yoluyla bu ilişki sağlanmış olur. Trofoblastların görevlerini doğru yapmalarına, sağlıklı plasenta oluşumuna ve gebeliğin sorunsuz devam etmesine sitokinler olanak sağlar. Sitokin ortamındaki bozukluk plasenta oluşum sorunlarına yol açabilir diğer bir yandan da endotel disfonksiyonuna yol açarak preeklampsinin gelişmesine neden olabilmektedir (Madazlı, Preeklampsisi Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği <http://www.tjodistanbul.com/egitim/istanbul-kliniklerinden/obstetri/preeklampsisi> Erişim Tarihi: 27 Mart 2019).

İmmün sistem ve preeklampsisi arasında ilişki olabileceği epidemiyolojik bulgulara mevcuttur. Preeklampsisi hakkındaki diğer bir teori immünolojik uyumsuzluk durumudur. Burada lokalantijen bloke edici faktörlerin yetersizliğinden dolayı fetüse karşı maternal bir immün yanıt oluşmaktadır. Bu durumun sonucunda, plasenta hasar görmektedir. Sonuç olarak, farklı dokular arasında uyumsuzluk ortaya çıkmaktadır (Güler2005). Preeklampsisi de immünolojik maladaptasyon, yetersiz trofoblastik invazyon, plasentadan anormal sitokin salınımı, serbest oksijen radikallerinin açığa çıkması, oksidatif stres, lökosit ve makrofajların uyarılması, kompleman sisteminin aktivasyonu, apoptozis ve mikropartiküllerin maternal dolaşıma salınımı gibi etkenler de yaygın endotelial hasara sebep olmaktadır.

Preeklampside iki önemli patoloji bulunmaktadır; yetersiz trofoblastik invazyon veya plesanta sorunu, bir diğeri de yaygın endotel hasarıdır. Genetik faktörler, immünolojik maladaptasyon veya primer trofoblastdefekti öncelikle plesantasyon sorununa yol açmaktadır. Diğer aşamada ise plesanta oluşum sonu, plesantadan anormal sitokin salınımı, oksidatif stres ve serbest radikallerin açığa çıkması, lökosit ve makrofajların uyarılması, kompleman sistemin aktivasyonu, mikropartiküllerin maternal dolaşıma salınımı ile yaygın endotel hasarına neden olur. Yaygın endotel hasarı da preeklampsinin ortaya çıkmasıyla sonuçlanır (Şekil 1) (Madazlı, Preeklampsisi Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği <http://www.tjodistanbul.com/egitim/istanbul-kliniklerinden/obstetri/preeklampsisi> Erişim Tarihi: 27 Mart 2019).

Şekil 1. Preeklampsisi patofizyolojisi için öne sürülen mekanizmalar (Madazlı R, <http://www.tjodistanbul.com/egitim/istanbul-kliniklerinden/obstetri/preeklampsisi> Erişim Tarihi: 27 Mart 2019)



2.2. OKSİDATİF STRES VE PREEKLAMPSİ

Preeklampsinin kesin nedeni tam olarak bilinmemektedir fakat ana nedenlerinden birinin oksidatif stres olduğu çalışmalarda gösterilmektedir. Preeklampsinin etiyolojisinde ve patogenezinde serbest radikallerin neden olduğu oksidan sistem ile antioksidan savunma sistemini arasındaki dengenin bozulduğu yapılan çalışmalarda görülmektedir. Metabolizma sonucu oluşan serbest radikallere karşı vücudu koruyan Süperoksit dismutaz (SOD) ve Glutasyon peroksidaz (GPx) gibi antioksidan enzimler ile selenyum, çinko, magnezyum gibi elementlerin düzeyleri ve bu antioksidant enzim aktivitelerinin azaldığı çalışmalarda rapor edilmiştir (Doğanlar ve ark, 2019, Barneo-Caragol, 2019, Bhat, Vinod, Priyanka, Kamath, 2019, Genç ve ark 2011, Madazlı, Benian, Aylin, Uzun, Tolun 2002). Preeklampside oksidatif stres artmaktadır. Serbest oksijen radikalleri lipid peroksitlerin oluşmasına neden olur. Oluşan bu peroksitler membran lipidleri, diğer hücrelere zarar vererek membran geçirgenliğini, işlevini bozmakta ve hücre ölümlerine neden olmaktadır. Preeklampside artmış lipid peroksidasyon ürünlerinin esas kaynağının plasenta olduğu düşünülmektedir (Zeteroğlu ve ark 2004).

Preeklampsinin patogenezinde, oksidan antioksidan dengenin bozulması ile damar endotelinin oksidatif hasara uğradığı ve preeklampsinin klinik semptomlarına yol açtığı ileri sürülmektedir. Kanda serbest radikallerdeki artışla birlikte antioksidan sistem parametrelerindeki azalmanın sonucu olarak preeklampsisi gelişimi ile beraber bazı maternal ve fetal komplikasyonların ortaya çıkma riski söz konusudur. Erken doğumlarda, serbest radikallerdeki artışla birlikte antioksidan sistem parametrelerindeki azalmanın yoluyla kollajen dokusunda bozulmaya yol açtığı da düşünülmektedir. Oksidatif hasarın sonucunda, plasental iskemi ile ilişkili gebelikte ortaya çıkan hastalıkların patogenezinde rol oynadığını gösteren çalışma mevcuttur (Çelik ve ark 2012).

Antioksidan aktivitenin azaldığı preeklampside, oksidatif strese bağlı aterosiz, lipid yüklü makrofaj köpük hücreleri, trombositopeni, mikrovasküler koagülasyonun aktivasyonu, ödem ve proteinüri ile kendini gösteren kapiller permeabilite artışı görülmektedir (Taşcan 2014).

Gebelik süresince anneye verilen antioksidan ve mineral takviyelerinin fetüsün gelişiminde önemli rol oynadığı belirtilmektedir. Bu takviyelerin gebelik esnasında muhtemel patofizyolojik durumların ortaya çıkma olasılığını azalttığı düşünülmektedir (Taşcan 2014, Siddiqui and Obstet 2010). Oksidatif stresin son yıllardaki araştırmalarda büyük önem kazanmasının nedeni, hücresel yıkım, hücre hasarı ve hücre ölümünde rol oynayan önemli bir mekanizma olduğuna inanılmasıdır. Birçok tıbbi hastalıkta oksidatif metabolizmanın bozukluğuna rastlanmaktadır. Son çalışmaların sonuçlarına göre, oksidatif stres birçok hastalığın patogenezinde de önemli bir role sahiptir (Doğanlar ve ark, 2019).

2.2.1. Oksidatif Stres

Bir elektronunu kaybetmiş bir oksijen atomu içeren serbest radikaller, enerji oluşumu sırasında besinlerin oksijenle yakılması sonucu meydana gelen reaktif ve kararsız moleküllerdir. Oksijen molekülleri, metabolizma sırasında reaktif olan serbest radikal kaynağı olarak bilinen ürünler oluşturmaktadır. Reaktif oksijen türleri (ROT), protein, lipid ve DNA gibi hücre bileşenlerine zarar vermektedir. Reaktif oksijen türlerinin biyomoleküller üzerinde göstermiş olduğu bu etkiye oksidatif stres denir. Oksidatif stres canlılarda belirli bir seviyenin üstünde olduğu durumlarda ve antioksidan aktivitenin yetersiz kaldığında farklı patolojik durumlar görülmektedir (Yeşilyurt 2010, Narin 2012). Serbest radikal oluşumu; UV ışınları, ilaçlar, yağ oksidasyonu, immunolojik reaksiyonlar, radyasyon, stres, sigara, alkol ve biyokimyasal redoks reaksiyonları gibi birçok yolla meydana gelmektedir (Tablo 2). Oluşan reaktif oksijen türleri, kanser, ateroskleroz, kalp hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar, diyabet, akciğer hastalıkları, anfizem, bronşit ve alkolik karaciğer hastalıkları gibi yaşlanmaya bağlı dejeneratif bozuklukların meydana geldiği hastalık durumlarının oluşmasına neden olduğu gözlenmektedir (Narin 2012).

Tablo 2. Serbest Radikal Kaynakları ve Antioksidanlar (Narin 2012)

Serbest Radikal Kaynakları	Antioksidan Moleküller
❖ Aşırı alkol tüketimi ❖ Sigara kullanımı ❖ Elektromanyetik radyasyon ❖ Güneş ışınları(UV) ❖ Kronik inflamasyonlar ❖ Aşırı demir yüklemesi ❖ Aşırı fiziksel egzersiz ❖ Yaşlanma ❖ Doğum kontrol hapları	❖ Enzimler (SOD, Katalaz, GSH-Px) ❖ Proteinler (Albumin, serüloplazmin) ❖ Selenyum ❖ Askorbik asit (C vitamini) ❖ Tokoferoller (E vitamini) ❖ Karotenoidler ❖ Flavonoidler ❖ Glutasyon ve tiyoller ❖ Koenzim Q, ubiquinon ve türevleri

2.2.2. Eser Elementler

Canlı organizmada düşük miktarda bulunan inorganik moleküllere eser elementler denir. Eser elementlerin insan vücudundaki yaklaşık miktarı 10 gr kadardır. Eser elementler, invivo işlemleri için spesifiktirler ve bunların yerine muadilleri kimyasallar geçemez. Enzim aktivitesinde katalizör olarak yer alırlar. Normal doku işlevleri için gereklidirler. Ham besinlerdeki düzeylerinden yararlanmak önemlidir. Enzimileri aktivatörü olarak metal içeren bir metalloenzim olmasından nedeniyle önemlidir. Atılım yolu feçesdir fakat idrarla atılan eser elementler de bulunmaktadır. Demir, çinko, manganez, bakır, kobalt, molibden, selenyum, iyot, flor eser elementlerden bazılarıdır.

Demir

Doğada en fazla bulunan elementlerdendir. 70 kg bir insan da yaklaşık olarak 4-5 gr demir bulunmaktadır. Hemoglobin yapısında yer alan demir oksijen taşınmasında sorumludur. Vücuttaki demir eksikliği halsizlik, hastalıklara dirençte azalma, yorgunluk, kalp atışı ve solunum hızında yükselme, baş ağrısı gibi etkilere yol açtığı çalışmalarla gösterilmiştir (Uslu 2017).

Bakır

Birçok enzim için esansiyel kofaktör olarak görev almaktadır. Redoks reaksiyonlarında yer almaktadır. Cu içeren enzimler oksijeni doğrudan bağlamaktadır. Emilimi tükürük

ve mideden özel bir proteine bağlanarak olmaktadır. Melanin pigmenti oluşumu esnasında, sinir kılıfı, kas damar ve tendon gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Bakırın vücuda alımının yetersiz olduğu durumlarda tat alma bozukluğu, zayıflık, kan damarları ve kemiklerde hassasiyet olduğu bilinmektedir.

Çinko

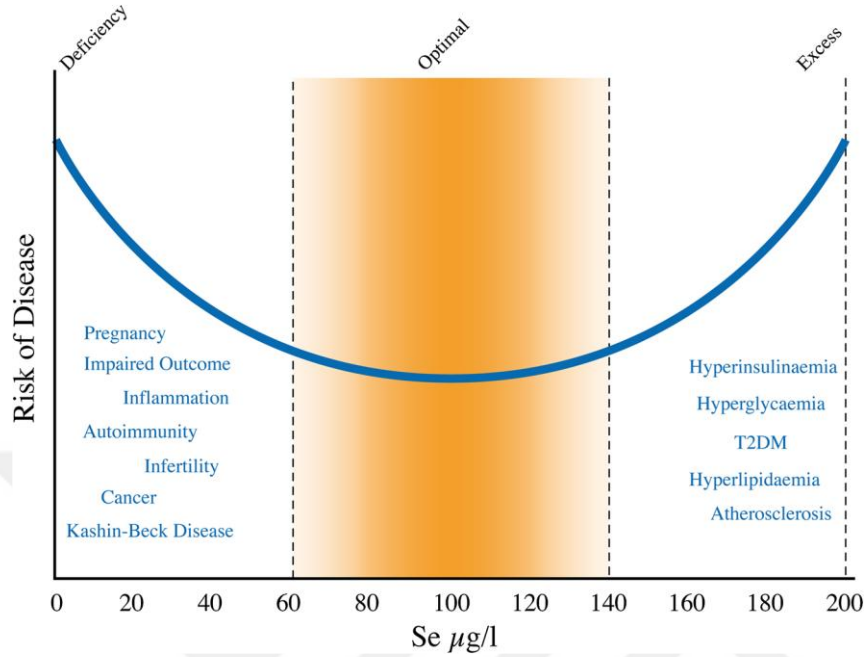
Anne karnında gelişmekte olan fetüsün gelişimi sırasında DNA oluşumunda etkindir. Gebelikte alımının azlığı gelişim bozukluğu ve kalıtsal hastalılara yol açarak çocukluk çağında cüceliğe yol açabilmektedir. Bunların yanı sıra saç dökülmesi, şeker döngüsünde bozukluklar görülebilmektedir (Uslu 2017).

2.2.3. Selenyum

Vücut için esansiyel bir eser element olan selenyum yüksek konsantrasyonları toksiktir. Selenyumun, insan sağlığı açısından immün yanıt, tiroid fonksiyonu, erkek infertilitesi gibi çeşitli fizyolojik süreçlerde önemli rol oynadığı belirtilmiştir (Şekil 2). Selenyum alımı U yanıt eğriğinde selenyum eksikliğinin hamilelik, inflamasyon, otoimmünite, infertilite, kanser ve Kashin-Beck hastalığında, selenyum artışının ise hiperinsülinemi, hiperglisemi, T2DM, hiperlipidemi ve ateroskleroz hastalıkları ile ilişkili olduğu görülmektedir. Kanda selenyum, 60-140 µg/l arasında optimum değerdedir. Temel olarak antioksidan fonksiyonuyla bilinen selenyum vücudumuzda birçok enzimin kofaktörüdür. Selenyum, canlı organizmayı oksidatif hasardan koruyan glutatyon peroksidazların, deiyodinazların, immunregülatör ve endokrin fonksiyonların düzenlenmesi için gereklidir. Yapılan çalışmada selenyumun kanser tiplerine karşı koruyucu olarak etkili olabileceği, erkek fertilisini artırdığı, kardiyovasküler mortalitede azalma sağladığı belirlenmiştir (Özgen 2010).

Selenyumun antikarsinojenik etkileri ile ilgili yapılan ilk araştırmalar büyük ilgi görmüştür. Daha sonra 1990'lı yıllarda tiroid hormon metabolizması üzerindeki etkileri üzerinde çalışılmaya başlanmıştır. Selenyumla ilgili yapılan araştırmalar da, dünyada ve Türkiye'de uzun yıllardır devam eden iyot suplementasyonu yanında, özellikle gebelere selenyum suplementasyonu yapılıp yapılmaması gerektiği konularının aydınlatılması amaçlanmaktadır (Lalabunskyy, Hatfiel, Gladyshev 2014).

Şekil 2. Selenyum alımı U yanıt eğrisi (Duntas and Benvenista 2015).



2.2.4. Serbest Radikaller

Dış orbitallerinde bir ya da daha fazla eşlenmemiş elektron taşıyan moleküller veya atomlar serbest radikal olarak adlandırılırlar. Serbest radikallerde bulunan eşlenmemiş elektron diğer maddelerle kolay reaksiyona girmesine neden olmaktadır (Karabulut ve Gülay, 2016). Serbest radikaller ve antioksidanlar arasında bir denge mevcuttur. Bu denge bozulduğunda, oksidanların arttığı antioksidanların azaldığı durumda hücresel metabolizma işleyişi bozulur ve kalp, karaciğer, mide, akciğer ve beyin gibi yaşamsal öneme sahip dokularda hasar meydana gelmektedir (Taşcan 2014).

Oksijen yaşamın devamı için vazgeçilmez bir element olduğu için bilim insanlarının serbest radikallere karşı olan ilgisi de artmıştır. Enerji üretimi için kullanılan oksijen, reaktif oksijen türlerinin ve reaktif nitrojen türlerinin oluşumuna sebep olmaktadır. Reaktif oksijen türleri, oksijen kullanımı sırasında mitokondri tarafından sürekli bir şekilde üretilmektedir. Üretilen bu serbest radikallerde lipidlerin, proteinlerin yapısında deformasyona neden olmaktadır (Karabulut ve Gülay 2016).

2.2.5. Antioksidanlar

Organizmada serbest radikallerin zararlı etkilerini önlemek, serbest radikallerin toksisitesini azaltmak için antioksidan sistemler devreye girer. Antioksidanlar serbest radikallerin meydana getirdiği hasarı önler ve karbonhidrat, protein, DNA, lipid gibi hedef biyomoleküllerin oksidan hasarını geciktirir (Özcan ve ark 2015, Taşcan 2014).

Antioksidanların etki mekanizmaları;

- a) Oksijeni ortamdan uzaklaştırmada rol oynarlar veya oksijenin bulunduğu yerde konsantrasyonunu azaltırlar.
- b) Ortamdan katalitik metal iyonlarını uzaklaştırmakta görevlidirler.
- c) Hidrojen peroksit ve süperoksit gibi önemli işleve sahip Reaktif Oksijen Türleri (ROT)'u ortamdan uzaklaştırırlar.
- d) Reaktif oksijen türlerinin oluşturduğu hasara yol açan zincirleme reaksiyonların başlamasını engellemektedirler
- e) Serbest radikallere bağlı oluşan hasarı önlemede ve onarmada etkilerini gösterirler (Özcan ve ark 2015).

2.2.6. Selenoproteinler

Selenyum bileşikleri özellikle selenot, selenite, selenosistein ve selenometionin olarak vücuda alınırlar. Besinlerle alınan selenosistein haricindeki bu selenyum bileşikleri öncelikle selenofosfata daha sonra da selenosisteine dönüştürülerek selenoproteinlerin yapısına dahil olmaktadır (Rayman 2000).

Selenoproteinlerin antioksidan mekanizması yoluyla T hücre immunitesine aracılık ettiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Selenoproteinlerin eksikliği T hücrelerinin oksidan yapımına yol açmaktadır (Whanger 2009). İnsan vücudunda, selenyum selenosistein aminoasidi olarak 25 selenoproteinde bulunmaktadır. Birçok selenoprotein oksireduktaz aktivitesi sergilemektedir. Temel Selenoproteinler Tablo 3’de verilmiştir (Meplan ve Hesketh 2012).

Tablo 3. İnsanlarda Selenoproteinler (Meplan ve Hesketh 2012)

Selenoproteinler	Kısa İsmi	Ana işlevi	Konum
GlutasyonPeroksidaz 1	GPx1	Antioksidan	Sitoplazma
Glutasyon Peroksidaz2	GPx2	Antioksidan	Sitoplazma
Glutasyon Peroksidaz3	GPx3	Antioksidan	Gizli
Glutasyon Peroksidaz4	GPx4/PH	Antioksidan	Sitoplazma, mitokondri
Glutasyon Peroksidaz6	GPx6	Antioksidan	Gizli
TioredoksinReduktaz 1	TR1	Tioredoksin ve diğer substratların azaltılması	Sitoplazma
Tioredoksin Reduktaz2	TR2	Tioredoksindisülfit bağını azaltma	Mitokondri
Tioredoksin Reduktaz3	TR3	---	ER membrane
Deiyodinaz tip1	Dio1	Troid hormon metabolizma	Membrane
Deiyodinaz tip2	Dio2	Troid hormon metabolizma	Hücre
Deiyodinaz tip 3	Dio3	Troid hormon metabolizma	Bilinmiyor
Selenoprotein P	SePP	Se taşıma ve teslimat/antioksidan	Gizli
Selenoprotein W	SelW	Antioksidan	Sitoplazma
Selenoprtein K	SelK	Antioksidan, Ca akı düzenleme	ER
Selenoprotein S	SepS	Regulasyonstokin üretimi, inflamasyon yanıt	ER

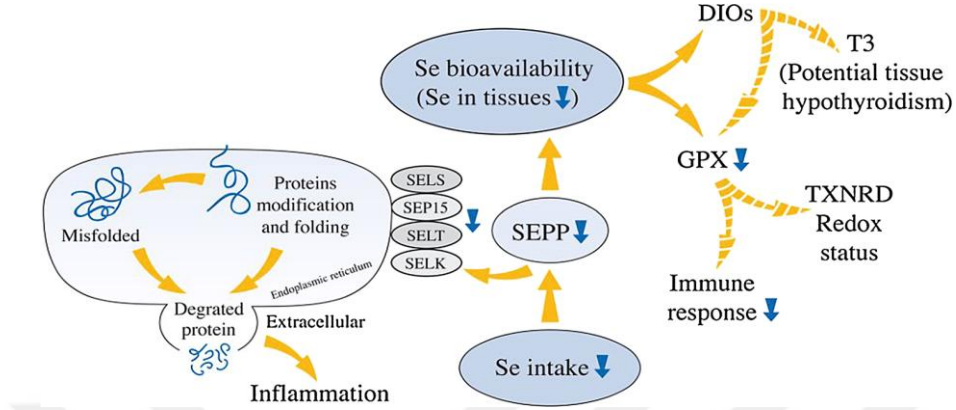
Selenoprotein M	SelM	Antioksidan	ER
Selenoprotein N	Sel N	Antioksidan	ER
Selenoprotein T	SelT	Bilinmiyor	Golgi /ER
Selenoprotein H	SelH	Nükleer oksiredüktaz	Nükleer
Selenoprotein I	SelI	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Selenoprotein O	SelO	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Selenoprotein V	SelV	Bilinmiyor	Bilinmiyor

Selenoproteinlerin Biyosentezi

Selenyum canlılarda etkisini selenoproteinler üzerinden göstermektedir. Ana biyolojik formu selenosisteindir ve bunun sentezi de serin aminoasidinin tRNA' ya bağlanmasıyla başlamaktadır. Selenosistein, sisteine birebir benzemektedir, fakat yapısında sülfür yerine selenyum atomu vardır ve fizyolojik pH'da iyonize halde bulunur. Yapılan çalışmada selenosisteinin yerine sisteinin geçmesi enzim aktivitesini dramatik bir şekilde azaltmaktadır (Metanis and Hilvert 2014).

Bu da iyonize selenyum atomunun kritik bir rolü olduğunu destekleyen bir durumdur. Selenoproteinler primer yapılarında bir veya daha fazla selenosistein rezidüleri bulundurulur. Günümüzde edinilen bilgilere göre Selenoprotein P hariç tüm selenoproteinler redoks reaksiyonlarında yer alırlar, enzimlerin katalitik bölgelerinde bulunurlar ve enzimatik aktivite gösterirler. Selenoproteinlerin genel anlamda benzer birçok işlevleri olmasına rağmen aminoasit dizilimleri, enzimatik aktivitelerinin doku dağılımları ve diğer moleküllerle etkileşimleri çok çeşitlilik göstermektedir (Şekil 3) (Metanis and Hilvert 2014).

Şekil 3. Selenyum ve selenoprotein ilişkisi (Duntas and Benvenga 2015).



Glutasyon Peroksidaz

Oksidatif hasara karşı hücreleri koruyan Glutasyon peroksidaz, hücrelerin sitoplazmasında bulunup Hidrojen Peroksit (H_2O_2)’den kaynaklanmaktadır. Bu şekilde H_2O_2 ’den OH^- ’nin oluşmasını engeller. Glutasyon peroksidazın, dört protein alt birimi mevcuttur. Alt birimlerin her biri bir selenyum atomu içermektedir. Glutasyon peroksidaz enziminin iki temel tipi belirlenmiştir. İlk olarak aktif bölgesinde selenyum bulunduran selenyuma bağımlı glutasyon peroksidaz (Se-GPx)’dır. Selenyuma bağımlı glutasyon peroksidaz, organik hiperoksitlere ve H_2O_2 karşı etkin bir role sahiptir. Selenyumdan bağımsız glutasyon peroksidaz (GST) ise daha çok organik hidroperoksitlerin oluşumunda faaliyet gösterdiği bilinmektedir (Karabulut ve Gülay 2016).

İyodotironin Deiyodinaz

Esansiyel bir element olanselenyum tiroid için önemlidir. Tirosin’den triyodotironin üretiminden sorumlu olan iyodotironin deiyodinaz-I selenyum bulunduran bir enzimdir. İnsanlarda büyüme ve gelişme doğrudan veya dolaylı olarak tiroid hormonlarının kontrolü altındadır. Tiroid hormonlarının eksiksiz olarak işlevini yerine getirmesi için tirosinin (T_4) triyodotironine (T_3) arınmış olması gerekmektedir (Bal ve ark. 2015).

Selenoprotein W (SEPW)

SEPW' nin biyolojik fonksiyonu tam olarak belirlenmemiştir. Bir antioksidan olarak görev yaptığı, oksidatif strese karşı cevap verdiği ve tirozinaz gibi bir işleve sahip olduğuna dair kanıtlar elde edilmiştir (Whanger 2009). Selenyum, kanser, kalp ve kas hastalıklarının önlenmesinde görev alır, bağışıklık fonksiyonu, doğurganlık ve yaşlanma sürecini geciktirir. Selenyum eksikliği beyin, kalp ve iskelet kaslarına zarar vermektedir Selenoprotein ailesinin bir üyesi olan Selenoprotein W, sinir sistemi, iskelet kası ve farelerde kalp gelişiminde rol oynadığı görülmektedir (Loflin et al 2006).

Selenyum eser elementi selenoproteinlerin etkili olduğu savunma sistemlerinde önemli bir rol oynamaktadır. Selenyum kan seviyeleri, oksidatif strese bağlı hastalıklar için bir biyobelirteç olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Çeşitli gözlemsel çalışmalar, serum selenyum seviyelerinin kardiyovasküler hastalıkların gelişimi için önemli olduğunu göstermektedir. Selenyum kan seviyelerinin yanı sıra, selenoproteinlerin kardiyovasküler hastalıklarda biyobelirteçler olduğu gözlemlenmiştir. İlk çalışmalar, ateroskleroz ve koroner kalp hastalığı üzerindeki rolünü göstermektedir. Selenyum, canlı vücudunda genellikle oksidoredüktaz aktivitesi gösteren selenoproteinlerin yapısında yer almaktadır. Yapılan bazı çalışmalar selenoprotein W'nin (SelW) fetal gelişim ile ilişkili olduğunu bildirmektedir (Raman, Pitts, Seyedali, Hashimoto, Bellinger 2013). SelW işlevi henüz tam olarak belirlenmemiş olmasına rağmen fetal kastaki ve kalp dokusundaki ekspresyon seviyesi fetal selenyum seviyelerine bağlı olduğu çalışmalarla gözlemlenmiştir. Selenoproteinler, selenosisteinin bulunduğu yere göre üç gruba ayrılmıştır. İlk grup, en bol olan ve selenosisteinin, SelW gibi nispeten kısa bir fonksiyonel alanın N-terminal kısmında bulunan proteinleri içerir. İkinci ökaryotik selenoprotein grubu, C-terminal dizilerindeki selenosistein varlığı ile karakterize edilir. Kalan selenoproteinler de üçüncü gruba yerleştirilir. Fetüslerin doku selenyum içeriğinin, özellikle kas, beyin ve kalp dokularında, selenyum toprak içeriği ile yakından ilgili olduğu bildirilmektedir. Fetüs kas ve kalp SelW içeriği, fetüsün selenyum durumunu yakından yansıtmaktadır (Erdoğan ve ark 2017).

Selenoprotein W ve Hastalıklarla İlişkisi

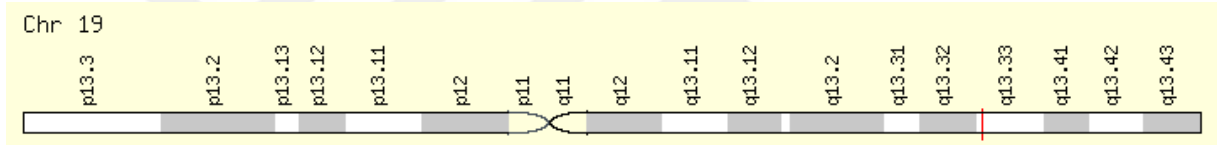
Sel W en küçük memeli selenoproteinidir ve tüm yaşam alanındaki türler arasında en yaygın şekilde kullanılan selenoproteinlerden biridir (Raman, Pitts, Seyedali, Hashimoto, Bellinger2013). SelW insan dokularında tespit edildiğinden beri selenyum düzeyleri üzerine etkisi araştırılmaktadır (Whanger 2009). Selenyum eksikliği memelilerde ve insanlarda iskelet ve kalp kas dokularının farklı formlarında etkili olduğu gözlenmiştir. Kas bozukluklarıyla ilişkili olan ilk selenoprotein SelW'dir. Selenyum eksikliğiyle ilgili yapılan çalışmalarda başlıca rol almaktadır (Yao et al2014).

Selenoprotein W1 Gen Polimorfizm

SelW'nin tam işlevi bilinmemektedir. Kore de yapılan çalışmalarda SelW antioksidan fonksiyonu kanıtlanmıştır (Whanger 2009). Farelerde yapılan çalışmaların başlangıç ürünü SelW nin büyük bir çoğunluğu kas ve beyin ile birlikte testislerde ve dalak da bulunmuştur (Whanger 2009). İnsan SelW lokusunun 19q13.3 kromozomuna eşlendiği, yaklaşık 6.3kb'lik bir alana yayıldığı ve altı ekzondan oluştuğu gösterilmiştir (Şekil 4).

Bu lokus henüz hiçbir hastalık belirtisinde veya kas rahatsızlığında tanımlanmamış olmakla birlikte özellikle kas gelişimi ve ilgili hastalıkların çoğalması sırasında kaslardan eksprese edildiği gözlenmiştir. Gen, standart TATA ve CAAT kutularından yoksundur, ancak çoklu transkripsiyon başlangıç alanlarının üstündeki çok sayıda Sp1 bağlanma yerine sahiptir. SelW test edilen 22 insanın dokusunda bulunduğu ve iskelet kası ve kalpte en yüksek olduğu bilinmektedir. SelW, bir redoks fonksiyonuna sahip özellik göstermektedir. Aşırı eksprese edilmiş SelW seviyelerine ve mRNA'sına sahip olan glial hücrelerin, kontrol hücrelerine veya radikal üretici bir bileşiğe tabi tutulan glial hücrelere kıyasla daha yüksek hayatta kalma oranlarına sahip olduğu çalışmalarla gösterilmiştir. SelW'nin, çoğalan miyoblastlarda hidrojen peroksite maruz kaldıktan hemen sonra verilen bir tepki ile ilgili olduğu bilinmektedir. Fetusun gelişiminde SelW önemli bir rol oynamaktadır. Selenoproteinler oksidatif stres, redoks dengesizliği ve çeşitli metabolik düzenlemeler gibi gelişimsel süreçlerde etkin olması nedeniyle önemlidir. Dolaşımdaki artan Se düzeyleri, mesane kanserinde % 33 risk azaltma etkisine sahip olduğu görülmektedir. Öte yandan, hem insan hem de hayvan çalışmalarında protein ve genetik düzeyde selenoprotein ekspresyonu hakkında çok az veri bulunmaktadır. Loflin ve arkadaşları, SelW'in miyoblastları oksidatif strese karşı

koruyarak kas büyümesi ve farklılaşmasında rol oynadığını öne sürmektedirler (Loflin et al 2006). SelW gen varyasyonlarının ve ekspresyon seviyelerinin çeşitli kanserlerde önemi araştırılmaktadır. Halen literatürde, kolorektal ve mesane kanserlerinde SEPW1 gen polimorfizmi ve mRNA ekspresyon seviyeleri arasındaki ilişkiyi gösteren birkaç çalışma bulunmaktadır (Slattery, Lundgreen, Welbourn, Corcoran, Wolf, 2012, Reszka 2012). Her ne kadar preeklampsinin patofizyolojik mekanizması açıklığa kavuşmamış olsa da, bir sebep veya sonuç olarak oksidatif stres ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. PE'de maternal ve fetal komplikasyonların görülme sıklığına büyük ölçüde katkıda bulunacağı ileri sürülmektedir. Selenyum ve selenoproteinlerin antioksidan rolleri nedeniyle, dolaşımdaki düzeyleri ve gen polimorfizimleri PE'nin etiyopatogenezinde rol alabileceği düşünülmektedir (Erdoğan ve ark 2017). Çalışmamızda rs3786777 tek nükleotit polimorfizmi intronik enhancerdir.



Şekil 4.19q13.3 kromozomunda bulunan Sel W1 in kodlandığı bölge

(<https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=SELENOW&keywords=selenoprotein,W>)

Erişim Tarihi:08.03.2019

3. GEREÇ VE YÖNTEM

2014 Temmuz- 2016 Nisan tarihleri arasında muayene edilen 167 primer gebe kadın ile çalışıldı. Gebelik yaşı adet tarihlerine göre belirlenmiş ve ilk trimester ultrasonografi ile doğrulanmıştır. PE'nin ayırıcı tanısı mevcut Amerikan Jinekolojik ve Obstetrik Hekimler Birliği (ACOG) kılavuzlarına göre konuldu (ACOG practice bulletin, 2002). PE, hamileliğin tetiklediği proteinüri ile birlikte sürekli hipertansiyon olarak tanımlamaktadır. PE tarama ve tanı protokolüne göre İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Gebe Polikliniğinde takip edilen gebe kadınlardan, sağlıklı gebe olanlardan kontrol grubu ve preeklampsi tanısı konan gebe kadınlardan hasta grubu oluşturuldu. Hipertansiyon tanısı için $\geq 140/90$ mmHg kan basıncı değerleri kabul edildi (okuma > 6 saat aralıklarla). ACOG, proteinüriyi, 4 saatten fazla toplanan iki veya daha fazla rastgele örnek üzerinde idrar protein konsantrasyonları ≥ 300 mg / gün (veya idrar çubuğu üzerinde 1+) olarak tanımlamaktadır. Tüm gönüllüler 24. gebelik haftasında uterin arter Doppler ve maternal ekokardiyografiye alındı. Tüm hastalar ve sağlıklı kontroller Marmara Bölgesi İstanbul ilinden temin edildi. Çalışmaya katılan bireylerin dışlanma kriterleri; sigara kullanımı, ikiz gebelikler, önceden var olan maternal kronik tıbbi problemler, kromozomal veya şüpheli ultrasonfetal anormallikleri, maternal kalp hastalığı ve 1 yıllık takip ziyaretinde antihipertansif ilaç kullanımı, diabetes mellitus ve böbrek hastalıkları ve diğer kronik hastalıkların mevcut olmasıdır. Fetoneonatal ve maternal sonuçları doğrulamak için hastalar 2.trimester sonuna kadar, tüm gebelik süresi boyunca olası komplikasyonlar için doğuma kadar takip edildi. Tüm gönüllüler çalışma hakkında detaylı bir şekilde bilgilendirildi ve çalışmaya dahil edilen gönüllülerin onay formlarını imzalayarak çalışmaya alındılar. Çalışma, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından etik onayı alınarak, Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak gerçekleştirildi (Tarih-Sayı:17/03/2015-16214662/050.01.04/65).

Kan Toplama

Çalışmaya dahil edilen bireylerin kan alma işlemleri için kullandıkları ilaçların alınması en az 24 saat önceden kesildi. Kan örnekleri EDTA içeren tüplere ve antikoagölansız tüplere alındı. Kan örnekleri 4 ° C'de 10 dakika boyunca santrifüj (3000 rpm) edilerek kan plazması ve serum örnekleri ependorf tüplere alınarak analiz edilinceye kadar -80 ° C'de derin dondurucuda muhafaza edildi. Rutin biyokimyasal parametreler ticari kitlerle enzimatik kolorimetrik yöntemlerle otoanalizörlerde ölçülmüştür.

Genotipleme

DNA izolasyonu için kan, EDTA içeren tüplere toplandı ve DNA, ticari bir kit (Invitrogen Life Technologies Corporation, Carlsbad, CA, ABD) kullanılarak periferik kan lökositlerinden izole edilmiştir. İzole edilmiş DNA örnekleri -80 ° C'de saklanmıştır. SEPW1 (rs3786777) gen polimorfizmi için genotipleme, Allel'e özgü PCR (ASPCR) yöntemi ile yapılmıştır. Bu yöntem, DNA'daki tek nükleotid değişikliklerini tespit etmek için kullanılan eşsiz bir yöntemdir. Diğer benzer yöntemlerden daha hızlı ve daha spesifik bir açıklama sağlar. Yöntem, spesifik primerlerin mutasyonun dayandığı bölgeye bağlanmasına dayanır. PCR karışımındaki primer ve DNA şablonu arasında bir eşleşme bulunması, mutasyon olup olmadığını gösterir. İncelenen numunede mutasyon varsa, amplifikasyon mutasyona özgü bölge için pozitifdir; mutasyon yoksa bant görünmez.

Primer çiftleri; Ortak astar; 5 '- TCTGGACCATACTGGCTTAC- 3' Primer C (normal alel bağlama primer); 5 '- ATGAACCTCAGGAACAGC- 3' A Primer (mutantalel bağlayıcı primer); 5' - ATGAACCTCAGGAACAGA - 3 'kullanıldı. Bu primerler, 79 bp'lik bir PCR ürünüyle sonuçlanmaktadır. SEPW1 geni için PCR karışımı, Tablo 4'de verilmiştir. Her örnek için iki PCR tüpü hazırlandı. Ortak primer her iki tüpün içine pipetlendi, primer C sadece birinci tüpün içine, primer A sadece ikinci tüpün içine. Normal homozigot bireylerde (CC genotip) amplifikasyon ürünü sadece birinci tüpte (C tüpünde), mutant homozigot bireylerde (AA genotip), amplifikasyon ürünüde sadece ikinci tüpte (A tüpünde) amplifiye edildi, heterozigot bireylerde (CA genotipinde) .(Hem C hem de A tüpünde) (Tablo 5)

Tablo 4. SEPW1 (rs3786777) genetik PCR karışımı (son hacim 25µM)

	Molarite stok solüsyonu	Çalışılan Çözeltinin molaritesi	Son Molarite
PCR Buffer	10X	—	1X
Primers C, A, Common	100µM	10 µM	0,4 µM
dNTPs	100mM	2mM	0,2mM
TaqPolymerase	5U/ µM	—	1 U
DNA	—	—	-50ng

Tablo 5. SEPW1 geninin elektrolizi sonucu oluşan bantlar

Amplifikasyon PCR ürünü	Normal Homozigot (AA)		Heterozigot (AG)		Mutant Homozigot (GG)	
	A Tüp	G Tüp	A tüp	G tüp	A Tüp	G Tüp
Selenoprotein W1(79 bç)	—		—	—		—

Selenoprotein W1 geni için amplifikasyon sıcaklıkları; PCR koşulları aşağıdaki gibidir: 5 dakika boyunca 95 ° C'de ilk denatürasyon, ardından 30 saniye boyunca 94 ° C'de 35 denatürasyon döngüsü, 30 saniye boyunca 55 ° C'de bağlanma ve 30 saniye boyunca 72 ° C'de uzama. Son ampikon uzatısı 5 dakika boyunca 72 ° C'de gerçekleştirilmiştir. Amplifiye edilmiş PCR ürünleri, 1x Tris borat EDTA tamponunda %3 agaroz jeli üzerinde ayrıldıktan sonra etidyum bromür çözeltisi ile boyanmıştır. Rs3786777 genotipleri, ultraviyole ışık altında görselleştirme ile tanımlanmıştır.

İstatiksel Analiz

Hastaların analizlerinde ve kontrol değerlerinde SPSS Statistic17.0 programı kullanıldı. Hardy – Weinberg dengesi Ki-kare analizi ile test edildi. Genotip ve allel frekansları olgu ve kontroller arasında Ki-kare analizi ile karşılaştırıldı. Alel ve genotip dağılımı arasındaki farkın etkilerini değerlendirmek için oran oranı (OR) ve ilgili % 95 güven aralığı (CI) bildirildi. Klinik özelliklerin ve biyokimyasal parametrelerin analizinde Mann-Whitney U testi ve t testi uygulandı. İki taraflı P değeri < 0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Bu çalışmaya alınan gönüllü preeklampitik ve sağlıklı gebelerden oluşan çalışma gruplarımızın karakteristik özellikleri Tablo 6'te belirtilmektedir. Hasta ve kontrol gruplarına ait yaş ortalamaları ve standart sapmaları sırasıyla (36.19 ± 6.10) ve (35.87 ± 5.79) idi. Yaş ortalamaları arasında istatistiksel fark saptanmadı ($P>0.001$). Preeklampitik hastalıklarda serum total protein ve albümin düzeyleri ve fetal ağırlık değerleri sağlıklı gebelere göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı bulundu ($P<0.001$, her biri için). Hasta grubunda kontrol grubuna göre vücut kitle indeksi, sistolik ve diyastolik kan basınçları ve trigliserit değerlerinin anlamlı olarak arttığı saptandı (sırasıyla $P<0.001$, $P<0.001$, $P<0.001$ ve $P<0.01$).

Tablo 6. Preeklampitik ve sağlıklı gebe gruplarına ait karakteristik özellikleri
(Ortalama ve standart sapma) ($\mu \pm SD$), ($X \pm SD$)

	Sağlıklı gebe Kontrol grubu	PE Hastalar	P
Yaş	35.87 ± 5.90	36.19 ± 6.10	0.726
Sistolik kan basıncı (mm Hg)	107.73 ± 16.48	155.49 ± 13.82	0.001
Diastolik kan basıncı (mm Hg)	68.56 ± 11.73	101.41 ± 11.35	0.001
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	27.93 ± 4.01	31.42 ± 4.22	0.001
Fetal kilo (g)	3144.86 ± 547.03	1883.08 ± 1023.94	0.001
Total protein (g/dl)	6.78 ± 0.45	6.16 ± 0.69	0.001
Albumin (g/dl)	3.74 ± 0.27	3.33 ± 0.51	0.001
HDL-Kolestrol (mg/dl)	64.00 ± 14.52	67.04 ± 17.66	0.210
LDL-Kolestrol (mg/dl)	141.90 ± 28.88	147.73 ± 50.16	0.327
Total kolesterol (mg/dl)	230.54 ± 41.95	245.12 ± 64.19	0.052
Trigliserid (mg/dl)	196.82 ± 74.82	231.69 ± 108.82	0.01

SEPW1 (rs3786777) gen polimorfizmi PE ve 85 kontrol denekli 82 kadında başarıyla genotiplendi. PE'li ve gebe sağlıklı kadınlarda gözlenen SEPW1 genotipleri ve aleller sıklığı Tablo 7'de gösterilmektedir. CC, CA ve AA genotiplerinin sıklığı PE'li gebe kadınlarda %23, %67 ve %10 olarak bulundu. Sağlıklı gebe kadınlarda sırasıyla %27, %57 ve %16'dır. Elde ettiğimiz veriler doğrultusunda, rs3786777'nin genotip ve allel dağılımlarının, PE'li gebe grubunda ve sağlıklı gebe kontrol grubunda istatistiksel olarak bir farklılığın olmadığı tespit edildi ($P > 0.05$).

Tablo 7. PE hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunda SEPW1 (rs3786777) gen polimorfizminde genotip dağılımları ve allel frekansları

Gen	PE hasta grubu n(%)	Sağlıklı kontrol grubu n(%)	P	OR(CI 95%)
SEPW1 polimorfizm	82	85		
Geneotip				
CC	19(23)	23(27)		1
CA	55(67)	48(57)	0.479	0.71 (0.351-1.482)
AA	8(10)	14(16)	0.677	
Allel				
C	93(57)	94(55)		1
A	71(43)	76(45)	0.795	1.059 (0.687-1.632)

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada preeklampitik hasta grubunda serum total protein, serum albümin ve fetal ağırlık değerlerinin sağlıklı gebe grubuna göre azalmış olduğu görülmektedir. Erdoğan ve ark yapmış oldukları çalışmada, PE riski ile SEPW1 gen polimorfizminin ilişkisini araştırmışlar ve aldıkları örnekleme bu riski değiştirecek herhangi bir bulguya rastlamadıklarını bildirmektedirler (Erdoğan ve ark 2017). İn vivo çalışmalarda, tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNPs) selenyum ve SelW ekspresyon seviyeleri arasındaki ilişkiyi etkilediği ileri sürülmektedir. Selenoprotein sentezi, diyetle alınan selenyuma bağlı olup, SNP'lerin etkisinde Se alımı ile modifiye edilebileceği düşünülmektedir. Bundan dolayı, selenoprotein SNP'lerinin, selenyum ve selenoprotein düzeyleri ile ilişkilerinin varlığı nedeniyle, bu mekanizmanın ileri çalışmalarda desteklenmesi gerekmektedir. Bu tür gen-diyet etkileşimleri, kardiyovasküler hastalıklar, preeklampsi gibi bazı hastalıkların risk faktörleri arasında yer alması nedeniyle, selenoproteinlerin bu mekanizmadaki rolü önemli olabilir. Çalışmalarda, selenoproteinlerin düzeylerindeki azalma, T hücrelerinde oksidanların üretimindeki artışa bağlı olarak, T hücresi reseptör stimülasyonuna yanıtında T hücresi proliferasyonunu bastırdığı görülmektedir (Vendeland, Beilstein, Yeh, Ream, Whanger 1995, Schubert, Muth, Oldfield, Remmert, 1961, Gu, 1983). SelW'nin en yüksek konsantrasyonları selenyum eksikliği bozukluklarından etkilenen dokular olan kalp ve kas dokularında bulunduğu belirtilmektedir (Whanger, 2009). Bu bulgular selenoprotein SelW'nin bu dokularda önemli bir rol oynadığını göstermektedir ve bazı çalışmalarda, SelW'nin bir antioksidan veya redoks fonksiyonuna sahip olduğunu belirtmektedir. Selenoproteinlerin, T hücre bağışıklığına antioksidan mekanizmalar yoluyla aracılık ettiğini gösteren bazı bilgiler mevcuttur (Shrimali, Irons, Carlson et al, 2008). SEPW1 polimorfizmlerikolorektal ve mesane kanseri hastalarında çalışılmıştır (Reszka, 2012, Slattery, Lundgreen, Welbourn, Corcoran, Wolff, 2012). Selenoproteinlerin antikarsinojenik aktivite mekanizması, oksidatif hasarın önlenmesi ve redoks durumunun korunması ile ilgili olabilir. Tümör baskılayıcı protein p53, hücre döngüsünü ve DNA onarımını kontrol eden redoks bağımlı bir transkripsiyon faktörüdür (Reszka, 2012). İn vitro SEPW1, p53 değişimleri ile kanser hücresi

büyümesini etkileyebilir. SEPW1'in aşırı ekspresyonu, p53 ubiquitination ve degradasyon ile ilişkili hücre döngüsü ilerlemesini teşvik etmektedir (Reszka, 2012, Jiang, Hu, Malewicz, Wang, Lü 2004). Hawkes ve ark, SEPW1 tükenmesinin, G1 / S geçişinde meme kanserinde ve prostat epitel hücrelerinde hücre ilerlemesinde bir gecikmeye neden olduğunu bildirmiştir (Hawkes et al 2011). SEPW1 tükenmesiyle gecikmiş hücre döngüsü ilerlemesi, antioksidan korumanın kaybı ile ilişkili olmadığı görülmektedir. Glutasyon peroksidaz-1 (GPX1), hücre döngüsünü etkilemediği düşünülmektedir. Bu düşünce, Jeong ve arkadaşları tarafından bildirilen SEPW1'in antioksidan rolünün, bu selenoproteinin temel işlevi olmadığını gösterebilir (Jeong, Kim, Chung, Kim, Lee 2002). Pellatt ve ark meme kanserinde oksidatif stres veya karsinogenezi düzenleyen genlerde selenoprotein analizi gerçekleştirmiştir (Pellat et al 2013). Ancak, bu çalışmada SEPW1 polimorfizmi ile meme kanseri riski arasında ilişki bulunamamıştır. Çalışmamızda rs3786777 gen polimorfizminin PE riski ile ilişkili olmadığı bulunmuştur. Bu çalışmada, bazı sınırlamalar mevcuttur. Bunlardan birincisi, annelerde ve bebeklerinde SEPW1 gen polimorfizmi ile plazma / serum SelW ve selenyum düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması, ikincisi ise preeklampitik ve sağlıklı gebelerin sayısının azlığı ve aynı merkezden örneklerin seçilmiş olmasıdır. SelW fetal gelişim ile ilişkili olduğundan bu selenoproteine ait tek gen polimorfizm genotip ve allel dağılımlarının preeklampsinin etiopatogenezinde ve/veya komplikasyonların oluşumunda rol oynayabileceğini düşünmekteyiz. Bu bilgiler ışığında, en yaygın olan SelW'nin tek nükleotid polimorfizmi (rs3786777) popülasyonumuzdaki preeklampsinin gelişiminde herhangi bir risk oluşturmadığını düşünmekteyiz. Bununla birlikte, bu polimorfizmin preeklampsinin etiopatogenezindeki rolünün daha geniş popülasyonlardaki daha ileri çalışmalarla aydınlatılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKÇA

- ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Obstet Gynecol 2002;99: 159-86.
- Alissa EM, Bahijri SM, Ferns GA. The controversy surrounding selenium and cardiovascular disease: a review of the evidence. Med Sci Monit. 2003 Jan;9(1):RA9-18. Review.
- Akyol A, Çakmak D, Tekirdağ İ.A. 2011. Ağır Preeklampsia Proteinüri Maternal ve Perinatal Sonuçları Etkiler mi?
- Bal C, Büyükşekerci M ve ark. 2015, Farklı Selenyum Seviyelerinin Tiroid Hormonu üzerine Etkisi, Turk Hij Den Biyol Derg, 72(4): 311 – 316
- Barneo-Caragol C, Martínez-Morillo E, Rodríguez-González S, Lequerica-Fernández P, Vega-Naredo I, Álvarez FV. Increased serum strontium levels and altered oxidative stress status in early-onset preeclampsia. Free Radic Biol Med. 2019 Jul;138:1-9. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.05.001
- Bhat PV, Vinod V, Priyanka AN, Kamath A. Maternal serum lipid levels, oxidative stress and antioxidant activity in pre-eclampsia patients from Southwest India. Pregnancy Hypertens. 2019 Jan;15:130-133. doi: 10.1016/j.preghy.2018.12.010.
- Bereketoğlu C. 2010. Preeklampsia Hastalarında İnterlökin 10 Geni İntron 16 İnsersiyon Polimorfizmlerinin ve Genotip Dağılımlarının Araştırılması Yüksek Lisans Tezi Çukurova Üniversitesi.
- Bukağıkıran Aldemir Ö. 2015. Erken ve Geç Başlangıçlı Preeklampsia Olgularında Fetal ve Maternal Sonuçların Karşılaştırılması Uzmanlık Tezi Marmara Üniversitesi.
- Çelik E, Karaer A, Yılmaz E, Türkçüoğlu I, Çelik Ö, Şimşek Y, Kırıcı P, Özerol , Tanbek K. 2012. İkinci trimesterde amniyotik sıvıda oksidatif stres belirteçlerinin düzeyleri ile preeklampsia gelişimi ve erken doğum arasındaki ilişkinin araştırılması İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Perinatoloji Dergisi Klinik Araştırma 140-145.
- Duntas LH, Benvenega S. Selenium an element for life. Endocrine DOI 10.007/s12020-014-0477-6.
- Doğanlar ZB, Güçlü H, Öztöpus Ö, Türkön H, Dogan A, Uzun M, Doğanlar O. The Role of Melatonin in Oxidative Stress, DNA Damage, Apoptosis and Angiogenesis in Fetal Eye under Preeclampsia and Melatonin Deficiency Stress. Curr Eye Res. 2019 Jun 7:1-13. doi: 10.1080/02713683.2019.1619778

- Erdoğan E, Cinemre FB, Cinemre H, Tüten A, Yılmaz N, Kaya B, Aydemir. Disrtibution of selenoprotein W1(rs3786777) genotypes in Turkish preeclamtic patients. J Hum Rhythm, 2017;3(1):68-73.
- Genc H, Uzun H, Benian A, Simsek G, Gelisgen R, Madazli R, Güralp O. Evaluation of oxidative stress markers in first trimester for assessment of preeclampsia risk. Arch Gynecol Obstet. 2011 Dec;284(6):1367-73. doi: 10.1007/s00404-011-1865-2.
- Gezginç K, Yazıcı F, Sayal B.H, 2013 Gebeliğin Hipertansif Hastalıkları Tıp Araştırmaları Dergisi 1-9.
- Gu BQ, Pathology and keshan disease: a comprehensive review. Chin Med 1983;96: 251-61
- Güler O, 2005. Preeklampsinin Şiddetini ve Perinatal Sonuçlara Etkisini Öngörmeye Tiroid Fonksiyon Testlerini Yeri. Uzmanlık Tezi. Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi.
- Güneş E.G, 2013. Preeklampsisi Hastalarında Anjiyonin Konverting Enzim 16. İntronu ve Anjiyonin 2 Tip 1 Reseptör Gen Polimorfizmi Doktora Tezi Cumhuriyet Üniversitesi.
- Hawkes WC,Printsev I, Alkan Z, Selenoprotein W depletion induces a p53- and p21-dependent delay in cell cycle progression in RWPE-1 prostate epithelial cells. J Cell Biochem 2011; doi:101002/jcb.23328.
- Jeong D, Kim TS, Chung YW, Lee Bj, Kim IY, Selenoprotein W is a glutathionedependent antioxidant in vivo. FEBS Lett 2002;517: 225-28.
- Jiang C, Hu h, Malewicz B, Wang Z, Lü J. Selenite induced p53 Ser-15 phosphorylation and caspase mediated apoptosis in LNCaP human prostate cancer cells. Mol cncer ther 2004; 3: 877-84.
- Karabulut H, Gülay M, 2016 Serbest Radikaller. MAKÜ Sag. Bil. Enst. Derg. 4(1)50-59.
- Karabulut H. ve Gülay M. 2016 Antioksidanlar MAE Vet Fak Derg, 1 (1).
- Labunskyy V, Hatfiel D ve Gladyshev V, 2014 Selenoproteins: Molecular Pathways and Phiysiological Roles 739-777.
- Lancet, 2001; 357: 53–56.Benirschke K, Kaufmann H.Pathology of the human placenta. 4th. Ed. New York: Springer, 2000.
- Liu H, Xu H, Huang K. Selenium in the prevention of atherosclerosis and its underlying mechanisms.Metallomics. 2017 Jan 25;9(1):21-37. doi: 10.1039/c6mt00195e. Review.

- Loflin J, Lopez N, Whanger P ve Kioussi C, 2001 Gelişim ve oksidatif Stres Sırasında Selenoprotein W.1679-84.
- Madazlı R, Preeklampsi Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği (<http://www.tjodistanbul.com/egitim/istanbul-kliniklerinden/obstetri/preeklampsi>) Erişim Tarihi: 27 Mart 2019
- Madazlı R, Benian A, Aydın S, Uzun H, Tolun N. The plasma and placental levels of malondialdehyde, glutathione and superoxide dismutase in pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol.* 2002 Sep;22(5):477-80.
- Metanis N ve Hilvert D. 2014, Natural and synthetic Selenoproteins 27-34.
- Mütze S, Rudnik-Schöneborn S, Zerres K, Rath W. Genes and preeclampsia syndrome. *J Perinat Med*, 2008; 36: 38-58.
- Narin B, 2012 Oksidatif Stres ve Antioksidanlar, Oksidatif Stres Analiz Parametreleri ve Oksantest.
- Ökten F, Şen S, 2002. Gebelikte Hipertansif Hastalıklar Preeklampsi, Eklampsi ve Hellp Sendromu 'unda Obstetrik Anestezi Ankara Tıp Fakültesi Mecmuası 56,1.
- Özcan O, Erdal H ve ark 2015 Oksidatif Stres ve Hücre İçi Lipid, Protein ve DNA Yapıları üzerine Etkileri 331-336.
- Özgen A.G. 2010 Troid ve Selenyum Olgu Sunumu *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism* 14.
- Pellat Aj, Wolff RK, John EM, et al 2013. SEPP1 influences Breast Cancer Risk among Women with Greater Native American Ancestry: The Breast Cancer Health Disparities Study 8(11): e80554.
- Raman A, Pitts M.W, Seyedali A, Hashimoto A.C, Bellinger F.P *Brain and Behavior* 2013. Selenoprotein W Expression and Regulation in Mouse Brain and Neurons 562-574
- Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia.
- Rayman MP. 2000, The Importance of Selenium To Human Health. 233-241.
- Reszka E. Selenoproteins in bladder cancer. *Clin Chim Acta* 2012; 413(9-10): 847-54.
- Strauss E, Tomczak J, Staniszewski R, Oszkinis G. Associations and interactions between variants in selenoprotein genes, selenoprotein levels and the development of abdominal aortic aneurysm, peripheral arterial disease, and heart failure. *PLoS One.* 2018 Sep 6;13(9):e0203350. doi: 10.1371/journal.pone.0203350. eCollection 2018.

- Schubert JR, Muth OH, Oldfield JE, Remmert LF. Experimental results with selenium in White muscle disease of lambs and calves, Fed Proc 1961; 20:689-94
- Slattery ML, Lundgreen A, Welbourn B, Corcoran C, Wolf RK. Genetic Variation in Selenoprotein Genes, lifestyle and Risk of colon and rectal cancer. Plos ONE 2012; 7(5): e37312
- Shrimali RK, Irons RD, Carlson BA et al. Selenoproteins mediate T cell immunity through an antioxidant mechanism. J Biol Chem 2008;283:20181-185
- Siddiqui IA, Jaleel A, Tamimi W, Al Kadri HM. 2010, Role of oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia 469-74.
- Taşcan A. 2014 Preeklampsili hastalarda Oksidatif,NitrozatifStresin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi Gaziantep Üniversitesi.
- Uslu A. 2017 Eser Elementler ve Mineraller Ahmet Uslu Blog.
- Vendeland SC, Beilstein MA, Yeh JY, Ream WL, Whaner PD. Rat skeletal muscle selenoprotein W: cDNA clone and mRNA modulation by dietary selenium. Proc. Natl. Sci. USA 1995; 92: 8749-53.
- Whanger P.D 2009, Selenoprotein Expression and Function – Selenoprotein W 1448-1452.
- Yao, Liu, Zhao, Fan, Zhao, Khoso, Zhang and Xu 2014 Different responses of selenoproteins to the altered expression of selenoprotein W in Chicken myoblasts,4,64032.
- Yeşilyurt A. 2010 Oksidatif Stres 4884.
- Zeteroğlu Ş, Üstün Y, Üstün Y, Güvercinci M, Kamacı M, Dülger H, 2004. Preeklampsia ve Eklampside Plazental Lipid Peroksidasyon Hasarı ve Klinikle İlişkisi Klinik Çalışma 38-41.
- .

EKLER

Ek 1: Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırmalar Etik Kurulundan Etik Kurulu

Evrak Tarih ve Sayısı: 03/04/2015-4281



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : 16214662/050.01.04/65
Konu : Etik kurul Başvuru Dosyası Hk.

Sayın Doç. Dr. Birsen AYDEMİR
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyofizik Anabilim Dalı

İlgi : 17.03.2015 tarihli ve 65 sayılı düzeltme başvurunuz

Destekleyicisi olduğunuz "Preeklampitik Hastalarda Selenoprotein W(SEPW1) Polimorfizmin Önemi" isimli klinik araştırma başvuru dosyanız ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir ve uygun bulunmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Doç.Dr. Pelin TANYERİ
Etik Kurulu Başkanı

EK :
01.04.2015 tarih ve 1 sayılı Etik Kurul Kararı (3 sayfa)

Güvenli Elektronik
İmzalı Aslı ile Aynıdır.
03.04.2015.

Zübeyde KAÇAL
Etik Kurul Sekr.

Evrakı Doğrulamak İçin : <http://193.140.253.232/envision.Sorgula/BelgeDogrulama.aspx?V=BEL9M7Y4>

Fakülte Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dekanlığı, Korucuk Kampüsü, Korucuk, Adapazarı/Sakarya
Tel:264 295 6630 Faks:264 295 6629
E-Posta :tip@sakarya.edu.tr Elektronik Ağ :www.tip.sakarya.edu.tr



Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

ÖZGEÇMİŞ

I-Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Elif İSKENDER

Doğum Yeri ve Tarihi: Giresun 28.08.1989

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti Vatandaşı

Medeni Hali: Evli

İletişim Adresi: Adapazarı/ SAKARYA

Yabancı Dili: İngilizce

II-Eğitim Durumu

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans

Sakarya Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Fizik Bölümü Lisans

Bulancak Yabancı Dil Ağırlıklı Lisesi

İnönü İlköğretim Okulu

III-Ünvanları

IV-Mesleki Deneyimi

V-Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

VI-Bilimsel İlgi Alanları Yayınları

SCI Expanded, SCI kapsamındaki yayınlanmış özgün araştırma, makale, derleme :

Cinemre FBS, Cinemre H, **Erdoğan E**, Dilaveroglu N, Tüten A, Kaya B, Yılmaz N, Gulyasar T, Yıldız M, Bahtiyar N, Kızılar AR, Aydemir B. Association of selenoprotein W1 (rs3786777) polymorphism, maternal plasma selenoprotein W (SelW), and selenium levels in patients with pre-eclampsia. Trace Elem Elect,DOI: 10.5414/TEX01542

Aydemir B, Cinemre FBS, Cinemre H, Tüten A, Yüksel MA, Yılmaz N, Kaya B, Akdemir N, **Erdogan E**, Madazlı R. Paraoxonase 1 (PON1) Q192R and L55M polymorphisms, lipid profile, lipid peroxidationand lipoprotein-a levels in Turkish

patients with pregnancy-related disorders, GynecologicalEndocrinology, 2019; DOI: 10.1080/09513590.2018.1532990

Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler:

Aydemir B, Cinemre FB, Cinemre H, Tuten A, Akdemir N, Akdemir R, Yüksel MA, Yılmaz N, Kıziler AR, **Erdoğan E**, Çakar MA, Madazlı R. "Association of PON1 L55M polymorphism with preeclampsia in a Turkish population" S-01, 1-2, The 2nd International Congress on Women Researches: Multi-Disiplinary Point of View for Empowering Women Congress (ICWOR), Sakarya University Culture and Congress Center, Sakarya, Turkey, 11-13 December 2015.

Cinemre FB, Cinemre H, Aydemir B, Yüksel MA, Tuten A, Akdemir N, Yılmaz N, Kıziler AR, **Erdoğan E**, Yucel A, Madazlı R. "Evaluation of some biochemical parameters in pathogenesis of gestational diabetes" P-24, 36-37, The 2nd International Congress on Women Researches: Multi-Disiplinary Point of View for Empowering Women Congress (ICWOR), Sakarya University Culture and Congress Center, Sakarya, Turkey, 11-13 December 2015.

Aydemir B, Cinemre FB, Cinemre H, Yüksel MA, Tuten A, Akdemir N, Yılmaz N, Kıziler AR, **Erdoğan E**, Madazlı R."Relationship of paraoxonase-1 L55M gene polymorphism with gestational diabetes mellitus" P-25, 37-38, The 2nd International Congress on Women Researches: Multi-Disiplinary Point of View for Empowering Women Congress (ICWOR), Sakarya University Culture and Congress Center, Sakarya, Turkey, 11-13 December 2015.

Erdoğan E, Aydemir B, Cinemre FB, Cinemre H, Gülyaşar T, Yıldız M, Tuten A, Kıziler AR, Yılmaz N. "The importance of circulating selenium and selenoprotein-W (SeW) levels in the pathogenesis of preeclampsia" P 29, Journal of Cellular Neuruscience and Oxidative Stress 8 (1): 518, 6th World Congress of Oxidative Stress, Calcium Signaling and TRP Channels, Suleyman Demirel University, Isparta, Turkey, 24-27 May 2016.

Erdoğan E, Cinemre FB, Sevinç L, Cinemre H, Kıziler AR, Tuten A, Kaya B, Aydemir B. "Distribution of selenoprotein W1(rs3786777) genotypes in Turkish preeclamptic women" PP-16, Istanbul University 2nd World Conference on Technology, Innovation and Entrepreneurship, Istanbul Congress Center, Istanbul, 12-14 May 2017.

Erdoğan E, Serinkan Cinemre FB, Cinemre H, Tuten, Kaya B, Yılmaz N, Bahtiyar N, Kıziler AR, Aydemir B. "The Association of Selenoprotein W1(rs3786777) Polymorphism with Maternal Plasma Selenoprotein W (SelW) Levels and Preeclampsia Risk in Turkish Population" PP16, International Meeting on Education and Research in Health Sciences (IMER-HS) Sultanahmet-Istanbul November 3-5, 2017.

Yücel A, Serinkan Cinemre FB, **Erdoğan E**, Cinemre H, Tüten A, Yüksel MA, Yılmaz N, Bahtiyar N, Kıziler AR, Aydemir B. "The Relationship Between Selenoprotein P1(rs3877899) Polymorphism with Maternal Plasma Selenoprotein P Levels in Gestational Diabetes Mellitus" PP17, International Meeting on Education and Research in Health Sciences (IMER-HS) Sultanahmet-Istanbul November 3-5, 2017.

Ulusal hakemli dergilerde yayınlanan makaleler :

Erdoğan E, Cinemre FB, Cinemre H, Tüten A, Yılmaz N, Kaya B, Aydemir B.

"Distribution of selenoprotein W1 (rs3786777) genotypes in Turkish preeclamptic women" J. Human Rhythm, **3(1)**, 68-73 (2017).

Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler:

Aydemir B, Cinemre FB, Cinemre H, Yücel A, **Erdoğan E**, ark. "Selenyum ve selenoproteinlerin insan sağlığında önemi" , P-23, s 44, 2. *Ulusal Tıp Kongresi, Geleceğin Tıbbi*, SAU Kültür ve Kongre Merkezi, Sakarya, 18-20 Nisan 2015.

Cinemre FB, Aydemir B, Cinemre H, Yücel A, **Erdoğan E**, ark. "D vitamininin yeni keşfedilen rolleri", P-7, s 28, 2. *Ulusal Tıp Kongresi, Geleceğin Tıbbi*, SAU Kültür ve Kongre Merkezi, Sakarya, 18-20 Nisan 2015.

Aydemir B, Cinemre FB, Cinemre H, Tüten A, Akdemir N, Çakar MA, Yüksel MA, Yılmaz N, **Erdoğan E**, Madazlı R. "Preeklampsi ve sağlıklı gebelerde PON1(192) polimorfizminin araştırılması", P-58, s 189-190, 27. *Ulusal Biyofizik Kongresi* (Uluslararası katılımlı), İnönü Üniversitesi, Malatya, 29 Eylül-3 Ekim 2015.

Aydemir B, Cinemre FB, Cinemre H, Gülyazar T, Yıldız M, Tüten A, Yılmaz N, Kıziler AR, **Erdoğan E**. "Preeklampsinin Patogeneğinde Maternal Demir ve Bakır Düzeylerinin Yeri" P34, s 64, IV. Eser Analiz Kongresi EsAn2016, Sakarya Üniversitesi, Kültür ve Kongre Merkezi, Sakarya, 19-22 Mayıs 2016.

Aydemir B, Cinemre FB, Cinemre H, Gülyazar T, Yıldız M, Tüten A, Yılmaz N, Kıziler AR, **Erdoğan E**. "Preeklampsi ve Sağlıklı Gebeler Arasında Serum Çinko Düzeylerinin Değişimi" P33, s 63, IV. Eser Analiz Kongresi EsAn2016, Sakarya Üniversitesi, Kültür ve Kongre Merkezi, Sakarya, 19-22 Mayıs 2016.

Erdoğan E, Aydemir B, Cinemre FB, Cinemre H, Gülyazar T, Yıldız M, Tüten A, Yılmaz N, Kıziler AR. "Preeklampsinin Patogeneğinde Selenyum ve Selenoprotein W Konsantrasyonlarının Rolü" P 55, Journal of Human Rhythm Suppl 2017, III. Ulusal Tıp Kongresi Geleceğin Tıbbi III, Sakarya Üniversitesi Esentepe Kampüsü, Kongre Merkezi, Sakarya, 6-8 Mayıs 2017.

Erdoğan E, Aydemir B, Cinemre FB, Cinemre H, Tüten A, Yılmaz N, Leyla S. " Selenoprotein W1 (rs3786777) polimorfizminin preeklampsi riski üzerine etkisi" P 39, Journal of Human Rhythm Suppl 2017, III. Ulusal Tıp Kongresi Geleceğin Tıbbi III, Sakarya Üniversitesi Esentepe Kampüsü, Kongre Merkezi, Sakarya, 6-8 Mayıs 2017.