

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MOLEKÜLER BİYOKİMYA VE GENETİK (TIP) ANA BİLİM DALI



**PREEKLAMPSİDE OKSİDATİF STRES, İNFLAMASYON VE
NF-KAPPA B İLİŞKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DİLEM DURAK

Danışman

Dr Öğretim Üyesi OĞUZHAN ÖZCAN

HATAY - 2018

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MOLEKÜLER BİYOKİMYA VE GENETİK (TIP) ANABİLİM DALI

**PREEKLAMPSİDE OKSİDATİF STRES, İNFLAMASYON VE
NF-KAPPA B İLİŞKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DİLEM DURAK

Danışman

Dr Öğretim Üyesi OĞUZHAN ÖZCAN

Bu tez, Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
15700 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

HATAY- 2018

KABUL VE ONAY



TEŞEKKÜR

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Moleküler Biyokimya ve Genetik Anabilim Dalı'ndaki eğitim sürecinde bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, hayatımda her zaman bilgilerinden faydalanacağım değerli hocam, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Abdullah ARPACI 'ya teşekkür ediyor saygılarımı sunuyorum.

Tez konusunun belirlenmesinde, araştırılmasında bana yol gösteren, her süreçte sabırla beni destekleyen sevgili hocam Öğretim Üyesi Dr Oğuzhan ÖZCAN 'a teşekkür ederim.

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Öğretim Üyesi Dr İlay GÖZÜKARA ve Arş. Gör. Dr. Umut KUDRET'e doku toplama çalışmalarını ve bilimsel katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan, sevgisini esirgemeyen her süreçte yanımda olan aileme teşekkür ederim.

Dilem DURAK

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 2.1. Plesanta.....	3
Şekil 2.2. Plesantanın anatomik yapısı.....	4
Şekil 2.3. Preeklampsi patofizyolojisi	10
Şekil 2.4. NF-κB aktivasyonu.....	12
Şekil 2.5. Reaktif oksijen türleri.....	14
Şekil 2.6. Oksidatif stres	16
Şekil 3.1. MDA- TBA kompleksi.....	24
Şekil 4.1. Bradford standart grafiği.....	33
Şekil 4.2. MDA standart grafiği.....	33
Şekil 4.3. Grupların TAS değerleri.....	34
Şekil 4.4. Grupların TOS değerleri.....	34
Şekil 4.5. Grupların OSİ değerleri.....	35

ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa No
Çizelge 2.1. Gebelikte hipertansiyona bağlı klinik durumlar.....	6
Çizelge 2.2. Enzim olmayan antioksidanlar.....	19
Çizelge 2.3 Eksojen antioksidanlar.....	20
Çizelge 3.1. Kullanılan kimyasallar.....	21
Çizelge 3.2. BSA ile hazırlanan stok standart.....	23
Çizelge 3.3. MDA pipetleme.....	24
Çizelge 3.4. TBA pipetleme.....	25
Çizelge 3.5. MDA stok standart çözeltisinden farklı konsantrasyonlarda çözelti hazırlanması.....	25
Çizelge 3.6. CAT pipetleme oranı.....	27
Çizelge 3.7. Gpx pipetleme oranı.....	28
Çizelge 4.1 Gruplara ait demografik bilgilerin karşılaştırılması.....	32
Çizelge 4.2. Grupların istatistiksel sonuçları.....	36
Çizelge 4.3. Gruplarda çalışılan parametrelerin korelasyon değerleri.....	37

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ATP	: Adenozin Trifosfat
CAT	: Katalaz
Cu	: Bakır
ELISA	: Enzim Bağlı İmmünosorbent Test
ET-1	: Endotelin-1
Fe	: Demir
g	: Gram
GPx	: Glutasyon Peroksidaz
GSH	: Glutasyon
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
IL-6	: Interlökin 6
K	: Kontrol
mm Hg	: milimetre Civa
MDA	: Malondialdehit
M	: Molar
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
µl	: Mikrolitre
µmol	: Mikromol
NO	: Nitrik oksit
NF-κB	: Nükleer Faktör Kappa B
OD	: Optik Dansite
OSİ	: Oksidatif stres indeksi
O₂	: Süperoksit
OH	: Hidroksil

ROS	: Reaktif oksijen türleri
rpm	: Dakikada Devir Sayısı
(8-OHdG)	: 8- hidroksi-2'-deoksiguanozin
TAS	: Total antioksidan status
TBA	: Tiobarbütirik asit
TCA	: Triklorasetik asit
TNF α	: Tümör Nekrozis Faktör Alfa
TOS	: Total oksidatif stres
UV	: Ultraviyole

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay.....	II
TEŞEKKÜR.....	III
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IV
ÇİZELGELER DİZİNİ	V
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	VI
İÇİNDEKİLER	VIII
ÖZET.....	XI
ABSTRACT	XII
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Plesanta	3
2.1.1. Plesantanın Yapısı	3
2.2. Gebelikte hipertansiyon ve preeklampsisi tanısı	4
2.3. Preeklampsisi	7
2.3.1. Preeklampsisi Risk Faktörleri	7
2.3.2. Preeklampsisi Patofiziyojisi.....	7
2.3.3. Preeklampsisi İnflamasyon	11
2.3.4. Nükleer Faktör Kappa B (NF-κB)	12
2.3.5. Preeklampsisi Apoptozis.....	13
2.4. Serbest Radikaller ve Oluşma Şekilleri.....	13
2.4.1. Reaktif Oksijen Türleri	13
2.4.1.1. Süperoksit Radikali ($O_2^{\cdot-}$)	14
2.4.1.2. Hidrojen Peroksit (H_2O_2) ve Hidroksil Radikalleri (OH^{\cdot})	15

2.5.	Oksidatif Stres	15
2.6.	Serbest Radikallerin Etkileri	16
2.6.1.	Lipitlere Etkileri	16
2.6.2.	Proteinlere Etkileri	17
2.6.3.	DNA ve Nükleik Asitlere Etkileri.....	17
2.7.	Antioksidan Sistem	18
2.7.1.	Endojen Antioksidanlar.....	18
2.7.1.1.	Enzimatik Antioksidanlar.....	18
2.7.1.2.	Enzim Olmayan Antioksidanlar.....	19
2.8.	Preklampsinin Tedavisi	20
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1	Araştırma Yöntemi.....	21
3.2.	Örneklerin Toplanması ve Hazırlanması	22
3.3.	Biyokimyasal Analizler.....	22
3.3.1.	Protein Tayini.....	22
3.3.2.	Malondialdehid (MDA) Miktarının UV Spektrofotometre ile Tayini	23
	Standart Eğri Çizimi.....	25
3.3.3.	Katalaz (CAT) Enzim Aktivite Tayini	26
3.3.4.	Glutasyon Peroksidaz (GPx) Enzim Aktivite Tayini	27
3.4.	Rutin Biyokimyasal Parametrelerin Ölçülmesi.....	29
3.5.	ELISA Yöntemi ile IL-6, NF- κ B ve TNF-Alfa Düzeylerinin Ölçülmesi	30
3.5.1.	Serumdaki Analizler	30
3.5.1.1.	IL-6 Tayini :.....	30
3.5.1.2.	TNF-Alfa Tayini:	30
3.5.2.	Dokudaki Analiz	30
3.5.2.1	NF- κ B Tayini :	30

3.6. İstatistiksel Analiz.....	31
4.BULGULAR.....	32
4.1. Gruplara Ait Demografik Bilgiler.....	32
4.2. Hazırlanan BSA Standartlarının Konsantrasyonları ve Standart Grafiği.....	33
4.3. Malondialdehid (MDA) Miktarının UV Spektrofotometre ile Tayini.....	33
4.4. Serum TAS-TOS Konsantrasyonları ve OSİ Değerleri.....	33
4.5. Çalışma ve Kontrol Grubundaki Biyokimyasal Parametrelerin İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması.....	35
5. TARTIŞMA.....	38
6. SONUÇLAR.....	44
7. KAYNAKLAR.....	45
ÖZGEŞMİŞ.....	50

ÖZET

Preeklampside Oksidatif Stres, İnflamasyon ve Nf Kappa B İlişkisi

Plasentadaki anormalliklere bağılı olarak gelişen preeklampsi, gebeliğin ikinci yarısından itibaren ortaya çıkar. Endotelial disfonksiyon ve buna bağılı olarak gelişen hipertansiyon ile karakterize olup maternal ve perinatal mortaliteye sebep olur. Preeklampsipatogenezindevasküler problemler yanında oksidatif dengenin bozulması, inflamasyon artışı ve apoptozis önemli etkenlerdir. Biz bu çalışmada preeklampsi gelişen gebelerde plasenta dokusunda oksidan/antioksidan belirteçler ile NF-κB düzeyi ve inflamatuvar sitokinler ile sistemik oksidatif stres düzeyini ölçerek, normal gebelerle karşılaştırmayı hedefledik.

Bu amaçla 30 adet Preeklampsi ve 30 adet sağlıklı gebe kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Tüm gebelerden 2. veya 3. trimesterde sabah açlık kanları toplandı. Doğum sırasında plasental dokuların maternal kısımları alındı ve -80 °C saklandı. Doku protein tayini Bradford yöntemi ile yapıldı. Doku malondialdehit (MDA), glutatyon peroksidaz (GPx) ve katalaz (CAT) aktivite düzeyleri spektrofotometrik olarak ölçüldü ve sonuçlar proteine oranlanarak verildi. Serum örneklerinde total antioksidan status (TAS) ve total oksidatif stress (TOS) düzeyleri otoanalizörde, interlökin-6 ve TNF-alfa ile dokuda NF-κB düzeyleri ise ELİSA yöntemi ile ölçülmüştür. Veriler istatistiksel olarak analiz edildi ve tartışıldı.

Sonuçta preeklampsi grubunda doku MDA ve NF-κB düzeyleri kontrollere göre anlamlı derecede yüksek iken CAT ve GPx aktivite düzeyleri anlamlı derecede düşük bulundu (P<0,001). Serum oksidatif stres indeksi (OSİ) ve TNF-alfa değerleri preeklampsi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (P<0,001). IL-6 düzeyinde ise preeklampsi grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunamadı. Ayrıca OSİ düzeyleri ile MDA (r=0.554, p=0.000) ve NF-κB (r=0.426, p=0.001) arasında pozitif yönde, CAT (r=-0.609), GPx (r=-0.470) ile negatif yönde anlamlı korelasyon mevcuttu (p=0.000).

Sonuç olarak preeklampsi hasta grubunda doku düzeyinde oksidatif stres ve apoptozis artmış, antioksidan enzim aktiviteleri azalmıştır. Doku düzeyinde gözlenen bu değişiklik sistemik dolaşıma da oksidatif stres artışı şeklinde yansımıştır.

Anahtar Kelime: gebelik, preeklampsi, oksidatif stres, antioksidan denge, apoptozis

ABSTRACT

Oxidative Stress, Inflammation and Nf Kappa B Relationship in Preeclampsia

Preeclampsia, which develops due to anomalies in the placenta, occurs from the second half of pregnancy. It is characterized by endothelial dysfunction and consequent hypertension and causes maternal and perinatal mortality. In the pathogenesis of preeclampsia, vascular problem, impaired oxidative balance, increased inflammation and apoptosis are important factors. In this study, we aimed to compare the oxidant / antioxidant markers with NF- κ B level and inflammatory cytokines and systemic oxidative stress levels in placental tissue in preeclamptic pregnancies.

For this purpose, 30 preeclampsia and 30 healthy pregnant control groups were included in the study. Fasting blood was collected in the morning of the 2nd or 3rd trimester of all pregnancies. During delivery, maternal parts of placental tissues were taken and stored at -80 °C. Tissue protein assay was performed by Bradford method. Tissue malondialdehyde (MDA), glutathione peroxidase (GPx) and catalase (CAT) activity levels were measured spectrophotometrically and the results were expressed as protein ratio. Serum antioxidant status (TAS) and total oxidative stress (TOS) levels were measured by autoanalyzer, interleukin-6 and TNF-alpha, and NF- κ B levels by ELISA. The data were statistically analyzed and discussed.

As a result, tissue MDA and NF- κ B levels were significantly higher in the preeclampsia group than controls, while CAT and GPx activity levels were significantly lower ($P < 0.001$). Serum oxidative stress index (OSI) and TNF-alpha values were significantly higher in the preeclampsia group compared to the controls ($P < 0.001$). For IL-6 level, there was no significant difference between preeclampsia and control group. In addition, OSI levels were positively correlated with MDA ($r = 0.554$, $p = 0.000$) and NF- κ B ($r = 0.426$, $p = 0.001$), but negatively correlated with CAT ($r = -0.609$) and GPx ($r = -0.470$) levels ($p = 0.000$).

In conclusion, we found increased oxidative stress and apoptosis and decreased antioxidant enzyme activities at tissue level in preeclampsia group. Oxidative disturbance and increased oxidative stress observed in tissue level was reflected in the systemic circulation.

Key words: pregnancy, preeclampsia, oxidative stress, antioxidant balance, apoptosis

1.GİRİŞ

Preeklampsi, hipertansiyon, plasenta anormallikleri ve maternal vasküler endotel disfonksiyonu ile karakterize olan gebelikte görülen spesifik bir bozukluktur (Roberts ve Cooper, 2001). Preeklampsi patofizyolojisi henüz netlik kazanmamıştır, ancak spiral arterlerde anormal sitotroplast invazyonun iskemi-reperfüzyon hasarına yol açtığı düşünülmektedir (Kaufmann ve ark. 2003). Oksidatif stres ve serbest radikallerin, plasenta iskemisi ve reperfüzyon hasarında rol oynadığı bilinmektedir. Hipoksi sonucunda oluşan reaktif oksijen türlerinin üretilmesiyle plasentada iskemi oluşur. Plasentada meydana gelen oksidatif stres spiral arterlere zarar verir. Serbest radikaller ayrıca trofoblastlarda görülen apoptoziste artışa yol açar (Zusterzeel 2001). Sonuç olarak hücrelerde üretilen reaktif oksijen türleri ve antioksidan sistem arasındaki dengesizlik preeklampsinin ortaya çıkışında ve progresyonunda önemli rol oynar (Açıkgöz ve ark. 2006).

Preeklampside görülen oksidatif dengesizliğe ve hastalığın patogeneze katkıda bulunan bir diğer süreç ise inflamasyondur. Kompleks sitokin ağları geniş bir üreme ve hamilelik süreçlerinde önemli bir rol oynar. Tek tek sitokinler arasındaki sinerjik etkileşimler karmaşık ve dinamiktir ve gebelik hormonları tarafından yönetilir. Bu sitokin sinyallemede herhangi bir rahatsızlık varsa, preeklampsi gibi istenmeyen tablolar karşımıza çıkar (Orsi ve ark. 2008). İnflamasyonda IL-6 ve TNF-alfa'nın anne serumunda seviyeleri preeklampsinin patogenezinde önemli rol oynadığı bilinmektedir

İnterlökin 6 (IL-6) inflamasyonda rol alan çok fonksiyonlu bir sitokindir. Endotel hücre tarafından aktive edilir. Preeklampside endotelial hasarla karakterize edildiği için, IL-6 preeklampsi patogenezinde anahtar rol oynar (Erzen 2007). TNF-alfa, monositler tarafından üretilir, apoptozis indükler (Vitoratos 2012). TNF-alfa trofoblast proliferasyonu ve farklılaşması, hücre adezyon dokusunun yeniden biçimlenmesi, villöz trofoblast ve trofoblast hormon üretimi apoptozisi düzenler (Yui ve ark. 1994; Hunt ve ark. 1996). TNF-alfa, hücre proliferasyonunu ve hipoksiye bağlı hücre aktivasyonunu uyarır, ancak sitotrofoblastlar tarafından desidual invazyonu inhibe eder. Ayrıca,

endotelial hücrelerde değişiklikler, endotelin-1 salınımı ve asetilkolin aracılı vazodilatasyonun inhibisyonuna yol açar (Founds ve ark. 2008),(Vitoratos ve ark. 2010).

Nükleer Faktör Kappa B (NF-κB), oksidatif stresle ilişkili hastalıklarda ve iskemi durumunda aktive olmaktadır (Schreck 1992). Preeklampside plasenta oksidatif stres altındadır ve daha fazla lipit peroksiti, daha fazla TNF-alfa ve daha fazla COX-2 metaboliti ile tromboksan üretirler. NF-κB aktivasyonunun normal plasentalara kıyasla preeklampitik plasentalarda anormal olarak yükselir (Walsh 1985).

Önceki çalışmlardapreeklampsili hastalarda doku düzeyinde oksidatif stres markırlarındanMDA'nın arttığı gösterilmiştir. Bir başka çalışmada ise preeklampsili hastaların serumlarında IL-6 ile TNF-alfa düzeylerinde normal gebelere göre yükseklik bulunmuştur (Gülmezoglu 1996). Ancak literatürdeoksidatif stresi hem doku düzeyinde hem de sistemik olarak birlikte ele alan bir çalışma mevcut değildir.

Bu çalışmada preeklampside sistemik oksidatif stres, inflamasyon ve apoptozis ilişkisi araştırılmış ve hastalığınpatogenezi biyokimyasal yönden incelenmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Plesanta

Plesanta hayat ağacına benzetilir; Gebelik sürecinden sorumlu olan hormon ve büyüme faktörlerinin üretildiği, fetal büyümeyi destekleyen ve doğumu başlatan organdır. Anne ve fetus arasındaki pozisyonu nedeniyle, her iki dolaşımdan etkilenmektedir. Bu dolaşımlardaki değişimlerin göreceli etkisi, gebelik dönemine bağlı olup plasantasyon, erken hücre farklılaşması ve spiral arter yeniden modellemesi gibi karmaşık biyolojik süreçleri etkiler. Plesanta ve vasküler gelişimdeki düzensizlik beraberinde fetal gelişim geriliği ve preeklampsi gibi istenmeyen tablolar ortaya çıkarır (Wang ve ark 2010).



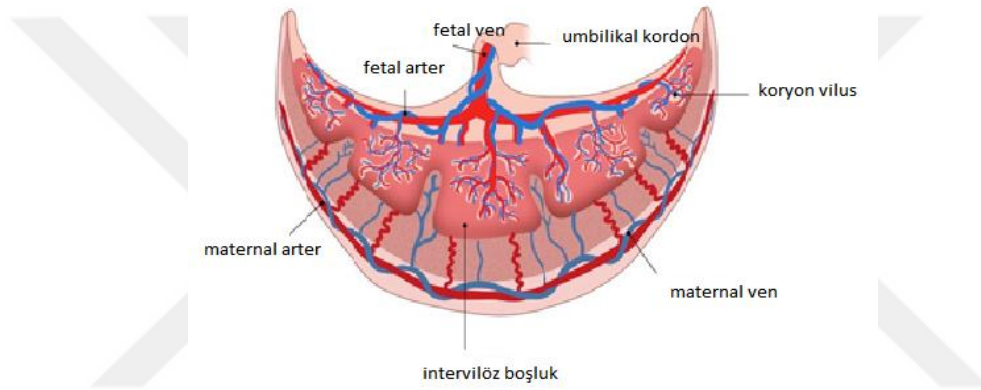
Şekil 2.1. Plesanta

2.1.1. Plesantanın Yapısı

Plasentanın temel yapıI koryon villusudur. Villus, koryonla çevrilidir. Koryon iki hücresel katmandan oluşur: intervillöz boşluk içindeki maternal kan ile doğrudan temas halinde olan dış sinsiyotrophoblast ve iç sitotrofoblast. İntvilloöz boşluk, villusun içine ulaştığı büyük bir kavernöz genişlemedir (Power ve ark. 2011). Vilus olgunlaştıkça, sitotrofoblast bileşeninde belirgin bir azalma vardır, bu nedenle, sadece bir tek

sinsitioforoblast tabakası, maternal kanı ve fetal kılcak endotelyumunu ayırır (Mushambi MC ve ark. 2002)

Plasentanın fetal bölümü koryon frondosum vilus içerir; ileri derecede dallanma gösterir. Bu fazlaca dallanmış villuslar intervillöz boşluk içeren maternal kısımdadır. Umbilikal arterlerin dallanmış yapısı her bir villus içine girer ve kapiller pleksusda sonlanır. Plasentanın maternal bölümü ise intervillöz boşluğu içeren desidua tabakasından meydana gelmiştir (Barak ve ark. 2003).



Şekil 2.2 Plasentanın anatomik yapısı

<http://ib.bioninja.com.au/higher-level/topic-11-animal-physiology/114-sexual-reproduction/placenta.htm>

2.2. Gebelikte hipertansiyon ve preeklampsi tanısı

Hipertansiyon tanısı gebelerde, aralıklı olarak ve en az iki ölçüm sonrası sistolik kan basıncının 140 mmHg, diyastolik kan basıncının 90 mmHg ve üzerindeki değerlerde olması durumudur. Kronik hipertansiyona sahip bir gebede preeklampsi gelişmesi, gebe için önemli ve tehlikeli bir klinik durumdur.

Gebelikte tespit edilen hipertansiyonu farklı şekillerde inceleriz. İlki kronik hipertansiyon olup gebelikten önce hipertansiyonun bulunması durumudur. İkincisi de gebelik ile başlayan ve doğum ile sonlanan gebeliğe bağlı hipertansiyon olarak adlandırılan ‘gestasyonel hipertansiyon’dur (Şen C 1992).

Gestasyonel hipertansiyon tanısı için gebelik sırasında kan basıncı 140/90 mmHg ya da daha yüksek değere ulaşılması gerekir. Bu tabloya proteinüri eşlik etmemeli ve postpartum 12. haftaya kadar kan basıncı değeri normal düzeyine dönmelidir. Bu tanımlama ancak doğumdan sonra mümkün olur (Şen 1992).

Preeklampside ise 20. Gestasyon haftasından önceki dönemde tansiyon artmamış olmalıdır. 20. Gestasyon haftasından sonra sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg olması veya diastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olması durumunda preeklampsi gelişir. Preeklampsiye her zaman proteinüri eşlik etmeyebilir. Böyle durumlarda gebede, şiddetli baş ağrısı, görme değişiklikleri, karın ağrısı, bulantı, anormal laboratuvar test sonuçları ya da azalmış idrar çıkışı gibidurumlar görülür (Roberts ve ark 2003).

Kronik hipertansiyon tanısı konmuş bir gebede preeklampsi gelişebilir. Bu durumda 20.haftadan sonra proteinüri veya endotel disfonksiyonu gelişmesi durumunda kronik hipertansiyon tabanında süperempoze preeklampsi tanısı konulur. Süperempoze preeklampsi, preeklampsiye göre daha erken gebelik haftasında gelişir ve daha ağır seyir eder (Roberts ve ark 2004). Gebelikte hipertansiyon durumunun ortaya çıkması fetal büyüme geriliği, preterm eylem, plasenta dekolmanı gibi sebepler morbidite riskini arttırır. Bu nedenle hipertansiyon gebe kadınlarda artmış maternal-fetal morbidite riskinden dolayı özel bir öneme sahiptir.

Ağır olarak geçirilen preeklampsi nöbeti eklampsi olarak adlandırılır. Eklamside konvulziyon görülür ve bu durumun başka kökeni yoksa eklampsidir. Hellp sendromu ise ağır preeklampsiye ek olarak görülür. Hemoliz(H), yükselmiş karaciğer enzim düzeyleri(EL) ve düşük trombosit (LP) ile karakterize klinik sendromdur.

Çizelge 2.1. Gebelikte hipertansiyona bağlı klinik durumlar

<i>Klinik bulgular</i>	<i>Kronik hipertansiyon</i>	<i>Gestasyonel hipertansiyon</i>	<i>Preeklampsi</i>	<i>Süperempoze preeklampsi</i>	<i>Eklampsi</i>
<i>Başlangıç zamanı</i>	20.haftadan önce yada / Gebelik durumundan önce	20. haftadan sonra	20.haftadan sonra	Hipertansiyona 20.haftadan sonra preeklempsinin eşlik etmesi	20.haftadan sonra
<i>Hipertansiyon derecesi</i>	Hafif	Hafif	Yüksek derecede	Yüksek derecede	Yüksek derecede
<i>Proteinüri (300mg/24s)</i>	-	-	+1, +2,+3 + / -	+2,+3 + / -	+2,+3 + / -
<i>Ürik asit (mg/dl)</i>	Yok	Yok	Var	Var	Var
<i>Endotel disfonksiyonu, Vazospazm ,</i>	Az	Az	Hasar bulunur	Yüksek derecede hasar	Yüksek derecede hasar
<i>Trombositopeni Böbrek yetmezliği Serebral semptomlar Akciğer ödemi</i>	-	-	+ / -	+ / -	+ / -
<i>ALT, AST, keratinin düzeyi</i>	Normal	Normal	+ / -	+ / -	+ / -
<i>Oligüri</i>	Yok	Yok	+/-	+/-	+/-
<i>Konvülziyon</i>	Yok	Yok	-	-	Var
<i>Epigastrik ağrı</i>	Yok	Yok	+/-	+/-	+/-

*Tabloda ‘+’ klinik bulgu bulunur, ‘-’ klinik bulgu bulunmaz, ‘+/-’ klinik bulgu bulunabilir yada bulunamaz.

2.3. Preeklampsi

Preeklampsi, gebeliğin ikinci yarısında ortaya çıkan hipertansiyona diğer klinik bulguların eklenmesi olarak tanımlanır. Preeklampsi sadece hipertansiyon ve proteinüriye bağlı olmaksızın vücudun tüm sistemlerini etkileyen sistemik ve kompleks bir sendromdur. Preeklampsi hafif ve ağır olarak karşımıza çıkar.

Preeklampside patoloji gebeliğin oluşum aşamasından itibaren vardır ancak klinik bulgular bunu göstermez. Patolojik durum ilerledikçe klinik bulgular ortaya çıkar. Stres ortamında oluşan bir plasenta ile gebelik süreci ilerlerken, fetus ve annede problemler oluşur (Sibai ve ark. 2005).

2.3.1. Preeklampside Risk Faktörleri

Preeklampside çok sayıda risk faktörü tanımlanmıştır. Bunlar 20 yaşından küçük, 35 yaşından büyük olmak, nulliparite, preeklampsi öyküsü, kronik hipertansiyon, obezite, antifosfolipid sendromu, siyah ırk, diyabet, polihidramnios ve bağ doku hastalıkları olarak sınıflandırılır (Sibai ve ark. 1997).

2.3.2. Preeklampsinin Patofizyolojisi

Preeklampsinin patofizyolojisi net olarak bilinmemektedir. Temel olarak plasental yatakta meydana gelen hipoksi ve lezyonların temel sebebi iskemi-reperfüzyon ve artmış olan oksidatif strestir. Plasental iskemi-reperfüzyon hasarının preeklampsi gelişiminde merkezi olduğuna inanılmaktadır. Endotelial disfonksiyon ve inflamatuvar yanıtın artmasından sorumlu olan pro-inflamatuvar sitokinler, hipertansiyon, proteinüri ve trombotik mikro-anjiyopati gibi hemoliz, yüksek karaciğer enzimleri ve düşük trombosit sayısı gibi klinik bulgulara yol açmaktadır (Hawfield ve Freedman 2009).

Preeklampside ayrıca plasentada meydana gelen maternal endotel disfonksiyonu, bazal plakta yetersiz plasental sitotroblast bulunması ve vazospazm önemli rol oynar. Sonuçta oluşan endotel hasar kan akımını zayıflatır. Spiral arterlerde bozulma, iskemi tablosu hipoksik durumun kötüleşmesine ve daha fazla bozulmasına yol açar (Sánchez ve ark. 2014).

Normal gebelikte, spiral arterlerin duvarlarında makrofaj hücreleri oldukça az bulunur; spiral arterlerin duvarları trofoblastlar tarafından invaze edilir. Preeklampside ise arteriyal trofoblast invazyonu bozulmuştur ve uteroplasental arterlerin çevresindeki apoptoza giden trofoblast sayısı artar, ayrıca arterlerin tunika medyasında çok sayıda makrofaj bulunur. Aktive makrofajların sayısı ile apoptotik trofoblast hücrelerinin sayısı arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir (Benirschke ve ark. 2006). Zayıf şekilde perfüze edilen ve hipoksik plasentanın, artmış vazoaktif faktörleri, örneğin çözünür fms-benzeri tirozin kinaz-1, sitokinleri (TNF-alfa, IL-6 ve anjiyotensin II tip 1 reseptör antikoru) sentezlediği düşünülmektedir. Bu tür yükselmeler, nitrik oksidin azalması ve endotelin-1'in reaktif oksijen konsantrasyonlarının artırılmasıyla endotelial disfonksiyona yol açabilir, bu da böbrek fonksiyonunun değiştirilmesine, azalan renal basınç natriürezisine, toplam periferik direncin artmasına ve hipertansiyona yol açar. İskemik plasenta, endotel hücre aktivasyonu disfonksiyonuna yol açar ve TNF-alfa tarafından endotelin-1 geninin transkripsiyonel regülasyonu yoluyla preeklampsiye yol açan endotelial hücrelerde indüklenmiş yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açan TNF-alfa sentezini artırır.

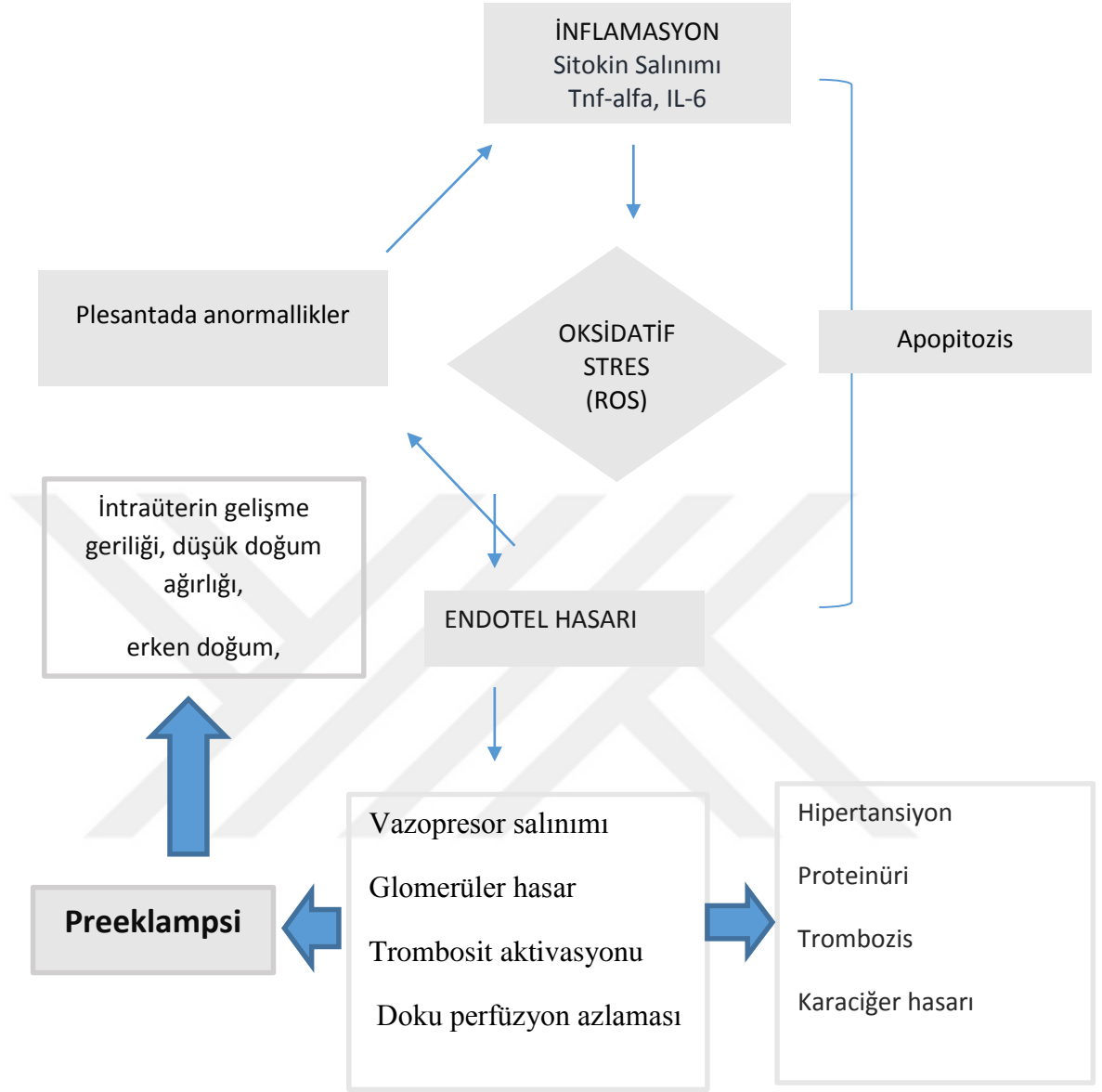
Preeklampside morfolojik lezyonlar da görülmektedir. Bunlar arteria uterina, plasental yatakta değişiklikler ve glomerüler endotel hasarıdır. Anne ve fetus arasındaki kan akışını arttırmak için çeşitli sitokinler, büyüme faktörleri ve proteazlar, trofoblastik hücrelerle etkileşerek spiral arterlerde genişleme sağlanır. Preeklampside bu durum bozulmuştur. Trofoblast hücrelerde invazyon spiral arterlerde anormal düzenlemelere neden olur. Bu düzensizlik anne ve fetus arasındaki kan akışını azaltır. Kan akımı eksikliğini telafi etmek için, anne hipertansiyon geliştirir ve kan akışını artırır. Bu nedenle, preeklampsi endotelial ve vasküler disfonksiyon gelişen plasentadan kaynaklanır (LaMarca 2012; Sánchez ve ark. 2014).

Endotelial hücreleri organizmanın tümüne dağılan vasküler yapının iç yüzeyini kaplayan ve kan damarlarının temel yapısını oluşturur. Glomerüler endotel ise hem biyokimyasal hem hemodinamik olarak glomerüler mikrosirkülasyonu düzenlerler (Ioannidou ve ark. 2006).

Anormal plasantasyon ile gelişen trofoblastik invazyon, inflamasyonun ve endotel disfonksiyonun artmasına neden olur. Bu durum plasentada oksidatif stresi tetikler

(Yiyenoğlu ve ark.2014).Vaskularizasyon hamilelik sırasında önemli bir fizyolojik olaydır. Pro-anjiyogenik ve anti-anjiyogenik faktörler arasında dengesizlik preeklampsinin gelişiminde anahtar rol oynamaktadır (Jardim 2015).

Glomerüler endotel hasarı hipertansiyon tiplerinde görülmezken, preeklampsiye özgüdür (Shanklin1989). Preeklampside yüksek oranda böbreklerde meydana gelen glomerüler endotel hücrelerde fenestra kaybı, damarlarda şişme beraberinde proteinüri meydana getirir (Ballermann 2007). Proteinürinin altında yatan patolojik mekanizmalar birçok hastalığın sebebini oluşturur. 24 saatte alınan idrar örneği incelendiğinde 300 mg ve üstü proteinüribulgusu ya da daha çok ara ile alınan en az 2 idrar örneğinde 1+'den fazla olarak proteinüri olması patolojik bir durum olan proteinüri tanısını açıklamaktadır. (ACOG 2002).



Şekil 2.3. Preeklampsi Patofizyolojisi: Anormal plesanta, inflamasyonun ve endotel disfonksiyonun artmasına neden olur. Bu durum plesantada oksidatif stresi artırır. Artan oksidatif stres sitokin salınımını uyarak, hücrede apopitoz sürecini başlatır.

2.3.3.Preeklampside İnflamasyon

İnflamasyon ölü hücre ve dokuları hasarlı ortamdan uzaklaştırmak ya da tamir etmekle birlikte inflamasyona sebep olan etkeni ortadan kaldırmaya çalışan savunma mekanizmalarıdır.

Artan reaktif inflamatuvar yanıt organ fonksiyonlarında bozulmaya neden olur (Sessle2001).

İnflamasyon hücre içinde oksidatif dengeyi bozarak ROS 'un artmasına sebep olur. Uzun süre devam ederse kronik inflamasyon meydana gelir ve patolojik durumlar oluşur.

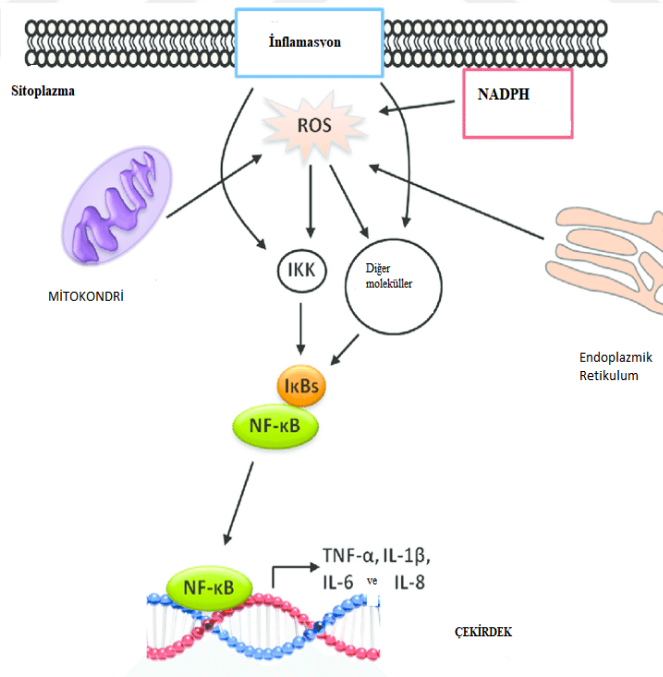
Hamilelik sırasında sistemik inflamasyon olmamasına rağmen dolaşımdaki sitokinler maternal plazmada yükselmiş olarak görülmektedir. Daha spesifik olarak, normal gebelik, sistematik dolaşımda bulunabilen proinflamatuvar sitokinlerin lokal üretimine yol açan lokal inflamatuvar tepki ile karakterize edilir. Sistemik dolaşımda bu tür sitokinlerin varlığı ikincil olarak subklinik sistemik inflamatuvar tepkiye yol açabilir.

İnflamatuvar reaksiyonlarda salgılananTNF-alfa ve interlökinler oksidatif strese yol açmaktadır. TNF-alfa insan vücudunda bulunan ve inflamasyona neden olan polipeptid yapıda moleküldür. Serbest oksijen radikalleri lipid peroksitlerin oluşumunu sağlar. Bu durum endotel hasarına yol açarak inflamasyonu tetikler (Takagi ve ark.2004).Diğer inflamatuvar sitokinlerle birlikteTNF-alfa tetiklenen immün yanıtta görev alır. Endotel yıkımında ve apoptoziste aktivatör rol oynar.

IL-6 ise enfeksiyonlarda ve doku yaralanmasına acil bir cevap olarak üretilir. L-6, enfeksiyöz bir lezyonda üretilir ve tüm vücuda bir uyarı sinyali gönderir. Patojen ile ilişkili lezyonda, monositler ve makrofajlar gibi immün hücrelerin patojen tanıma reseptörleri (PRR'ler) tarafından tanınır (Kumar ve ark 2011). TNF-alfa ve IL-6 sitokinlerinin ekspresyon düzeyini artırır. TNF-alfa ve IL-1 β ayrıca IL-6 üretmek için transkripsiyon faktörlerini aktive eder. IL-6 ayrıca artmış anjiyogenez ve artmış vasküler permeabiliteye yol açan aşırı vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) üretimine neden olur (Nakahara ve ark. 2003).

2.3.4 Nükleer Faktör Kappa B (NF-κB)

Nükleer faktör kappa b (NF-κB), Ranjan Sen ve David Baltimore tarafından 1986'da B lenfositlerin nükleuslarında immünglobulin kappa hafif zinciri geninde bulunan enhancer ile bağlanan bir madde olarak tanımlanmıştır (Sen R, 1986).NF-κB, İkappaB (IκB) protein ailesine ait olup sitozolde yer alan bir transkripsiyon faktörü olup inflamatuvar yanıtta görev alır(Baldwin 1997).Reaktif oksijen türleri, NF-κB aktivasyonuna neden olur. NF-κB aktive olduğunda immün sistem, büyüme ve inflamasyonu denetleyen 200'den fazla genin yazılımını başlatır. Antioksidanlar ise NF-κB aktivasyonunu inhibe eder. Aktivasyon üzerine, NF-κB altbirimleri (örn.P65, p50) translokasyona uğrar. Çekirdeği ve inflamatuvar yanıtta çeşitli genlerin ekspresyonunu düzenler(Şekil 2.4),TNFα da bunlardan biridir (Shishodia 2004).İnflamasyon ve metabolizma karmaşık şekildebirbiriyle bağlantılıdır. Bu nedenle NF-κB sinyali insülin direnci, obezite ve ateroskleroz ile ilişkilidir (Baker ve ark. 2011). NF-κB,hem inflamatuvar süreçlerle hem de metabolik süreçlerle bağlantılı olarak hücre içinde apoptozisi başlatır



Şekil 2.4. NF-κB 'nin Aktivasyonu

https://www.researchgate.net/figure/Signaling-mechanisms-of-ROS-mediated-nuclear-factor-kappa-B-NF-kB-activation_fig3_30602072

2.3.5. Preeklampside Apoptozis

Apoptoz, programlı hücre ölümünün bir şeklidir ve normal insan gebeliklerinin plasentalarında gözlenmiştir (Allaire ve ark. 2000).

Plasentada apoptozisin preeklampsi ve intrauterin gelişme kısıtlılığı(IUGR)'nın patofizyolojisi ile ilişkili rolüne odaklanan bazı çalışmalar vardır (DiFederico ve ark. 1999; Levy ve ark. 2002). Preeklampsi veya IUGR ile komplike olan kadınlardan alınan plasentaların normal gebelerin plasentaları ile karşılaştırıldığında artmış apoptoz gösterdiği iyi bilinmektedir (Allaire ve ark. 2000; Ishihara ve ark. 2002).

Plasental gelişimde trofoblast farklılaşması ve proliferasyonda apoptozis kritik rol oynar. Bununla birlikte, apoptozis yol açan moleküler mekanizmalar karmaşıktır ve NF- κ B dışında, bcl-2 gen ailesi ve kaspaz-3 (Hets 1998; Adams ve Cory 1999) gibi sinyal moleküllerinin karşılıklı etkileşimi ile tetiklenir.

2.4. Serbest Radikaller ve Oluşma Şekilleri

Dış yörüngelerinde eşleşmemiş elektron bulunan, oldukça reaktif bileşiklerdir. Serbest radikaller 3 farklı yolla meydana gelir (Kılınç 2002).

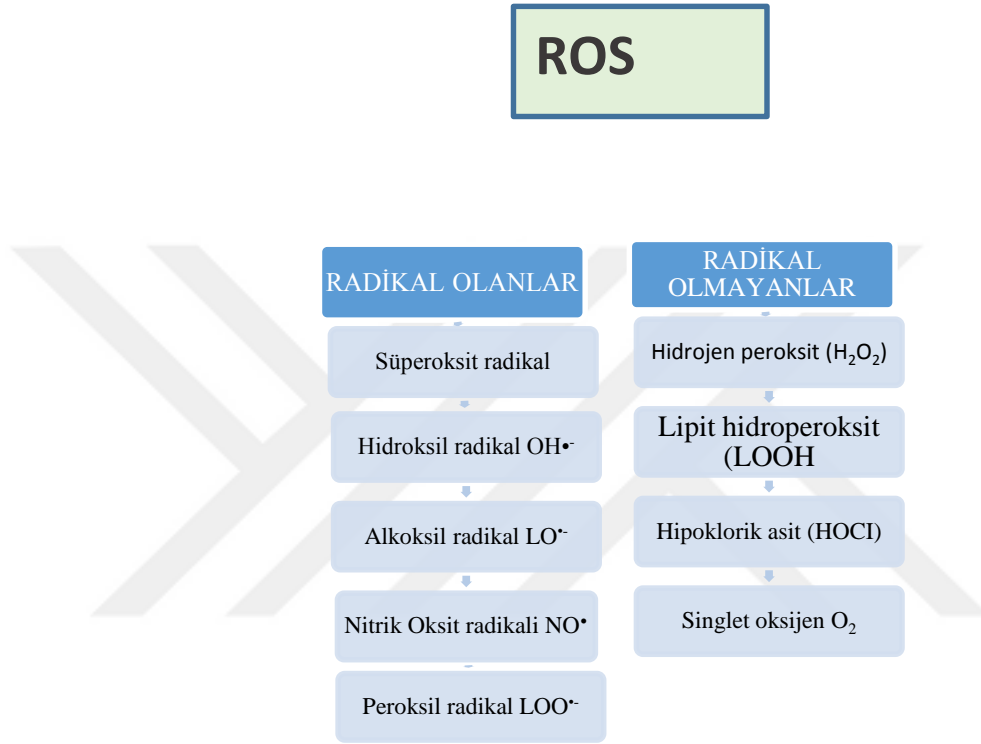
- Homolitik bölünme; Kovalent bağlı bir molekülün, her bir parçasında ortak elektronlardan birisinin kalması.
- Molekülden bir elektron kaybı.
- Moleküle bir elektronun eklenmesi.

Serbest radikaller ve antioksidan sistem dengesi bozulduğunda hücrede hasar oluşur. Radikaller lipitlere, hücre içi proteinlere ve nükleik asitlere etki ederek bunların yapı ve fonksiyonlarında değişiklikler meydana getirir (Navarro 2004).

2.4.1. Reaktif Oksijen Türleri

Aerobik solunumda oksijen, ATP moleküllerini üretmek için oksidatif fosforilasyonda rol alır. Temel olarak mitokondride elektron taşıma zincirinde serbest elektron alıcısı olarak görev yapar ve su moleküllerine indirgenir. Atmosferde bulunan oksijen, moleküler oksijen (O_2) veya dioksijen olarak tanımlanır. Oksijenin az bir kısmı önce mitokondri sonra diğer metabolik olaylarda indirgenerek reaktif oksijen türlerine dönüştürülür. Bu reaktif oksijen türleri (ROS); Süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$), Hidroksil radikali (OH^{\cdot}) ve Hidrojen peroksit (H_2O_2)'dir (Navarro2004).

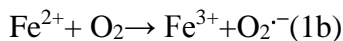
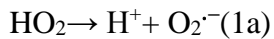
Vücuttaki ROS seviyesi, enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan savunma mekanizmalarının varlığı ile kontrol altında tutulur. ROS artışı veya eksik antioksidan bileşenler nedeniyle oksidan-antioksidan dengesi bozulur. Aşırı miktarda bulunan ROS, hücre membranı lipitleri, amino asitler ve nükleik asitler gibi farklı hücre bileşenlerine zarar verebilir.



Şekil 2.5. Reaktif oksijen türleri: Radikal ve Radikal olmayanlar olarak iki grupta incelenir.

2.4.1.1 Süperoksit Radikali (O₂^{•-})

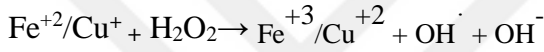
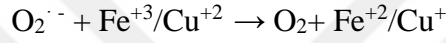
Aerobik hücrelerde moleküler oksijenin (O₂) bir elektron alarak indirgenmesi sonucunda oluşurlar. Özellikle elektronca zengin bir ortam olan iç mitokondri zarında ve ksantin oksidaz gibi flavoenzimlerce endojen olarak oluşturulur (1a). İndirgenmiş geçiş metallerinin otooksidasyonu süperoksit radikali meydana getirebilir (1b) (Özcan ve ark. 2015).



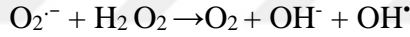
2.4.1.2 Hidrojen Peroksit (H₂O₂) ve Hidroksil Radikalleri (OH[•])

Serbest radikal oluşumuna yol açtığı için serbest radikal olmadığı halde ROS türlerine dahil edilir (Moncada 1991). Hücrel kompartımanlardaki enzimlerin aktivitesi esnasında iki elektronun oksijene transfer edilmesiyle hidrojen peroksit oluşturulur. Özellikle Fe²⁺ gibi geçiş metallerinin Fenton reaksiyonu oluşturması ve süperoksit radikalının (O₂⁻) varlığında Haber-Weiss reaksiyonu oluşturması sonucunda en güçlü radikal olan hidroksil radikali (OH[•]) ortaya çıkar (Jomova 2011).

Fenton Reaksiyonu



Haber-Weiss Reaksiyonu

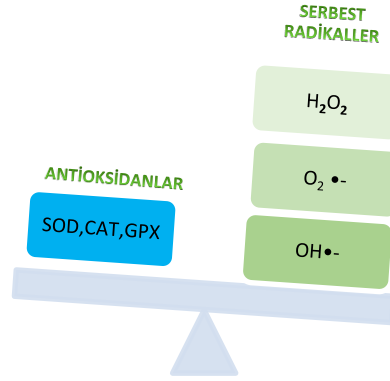


2.5. Oksidatif Stres

Organizmalarda serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların antioksidanlar tarafından ortadan kaldırılması denge içindedir. Serbest radikallerin hücrede artışı bu dengenin bozulmasına yol açar (Şekil 2.6) bu durum oksidatif stres olarak tanımlanır (Serafini ve ark. 2004).

Serbest radikaller normal biyolojik işlemler sırasında lezyon oluşumu, yaşlanma, radyasyon, yüksek oksijen basıncı, inflamasyon, ksenobiyotik maddelere maruziyet gibi sebeplere bağlı olarak oluşurlar (Özdemir 1993).

Oksidatif stres; dokuda hasarlanma, nörolojik hastalıklar, kanser, yaşlanma, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve ateroskleroz, inflamatuvar bozukluklar gibi birçok hastalığın sebebini oluşturur (Serafini ve ark 2004).



Şekil 2.6. Oksidatif Stres: Serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki dengesizlik

2.6. Serbest Radikallerin Etkileri

2.6.1. Lipitlere Etkileri

Reaktif oksijen radikalleri hücre zarındaki yağ asitlerini oksidasyona uğratarak lipit peroksidasyonunu başlatırlar (Gupta ve ark.2014).

Hidrojenini kaybeden yağ asiti yeniden düzenlenir ve konjuge dien yapısını oluşturur. Oluşan bu yapı oksijenle birleşerek lipit peroksil radikallerine (LOO^{*}) dönüşür. Peroksil radikallerinin diğer yağ asitlerinden hidrojen koparmasıyla zincirleme halde peroksidasyon reaksiyonları başlar (Girotti 1998) .

Ortamda antioksidan yoksa peroksil radikalleri birbirleri ile çapraz kovalent bağ kurarak membran yapısını değiştirir. Biyolojik membranlarda meydana gelen peroksidasyon membran akışkanlığında bozulma, membran potansiyelinde azalma, membranların iyon geçirgenliğini artırarak membranların dejenerasyonuna ve hücre içeriğinin sitoplazmaya sızmasına neden olur. Tüm bunların sonucunda hücre ölümü meydana gelir (Catalá 2006).

Lipit peroksidasyonunda oluşan son ürünler malondialdehit (MDA), 4-hidroksinonenal (HNE) ve hegzenal isimli aldehitlerdir (Kanner 1987). Bu maddeler kanda ve dokularda oksidatif hasarın indirek bir göstergesi olarak ölçülebilmektedirler.

2.6.2. Proteinlere Etkileri

Oksidatif stres ve oksidatif modifikasyonlar protein yapılarını bozar. Serbest radikaller protein-enzim ilişkisini bozarak hasara sebep olur. Proteinlerde oluşan oksidatif hasar yapılarına göre değişir. Doymamış bağ ve sülfür içeren moleküller; triptofan, tirozin, fenil alanin, histidin, metionin ve sistein gibi amino asitler içeren proteinler serbest radikallerle yüksek reaktiviteye sahiptir (Devasagayam ve ark. 2003).

Proteinlerdeki sistein ve metionin rezüdilerinde özellikle oksidasyona daha duyarlıdır (Dean 1985). Proteinlerin sülfhidril gruplarının veya metionin kalıntılarının oksidasyonu, konformasyonel değişimlere, protein açılımına ve degradasyona neden olur (Lyras 1997).

Aktif bölgeleri metalik olan enzimler, özellikle metal katalizli oksidasyona daha duyarlıdır (Stadtman 1990). Enzimlerin oksidatif modifikasyonlarının aktivitelerini inhibe ettiği gösterilmiştir (Fucci 2005).

ROS, peptid zincirinin parçalanmasına, proteinlerin elektrik yükünün değiştirilmesine, proteinlerin çapraz bağlanmasına ve spesifik amino asitlerin oksidasyonuna neden olur (Kelly 2003).

2.6.3. DNA ve Nükleik Asitlere Etkileri

DNA reaktif oksijen türevleri için önemli bir hedefdir. ROS, DNA'da tek veya çift zincir kırıkları, pürin, pirimidin veya şekere bağlı mutasyonlar ve proteinlerle çapraz bağlanma gibi çeşitli şekillerde DNA modifikasyonlarına yol açabilir. Bu DNA modifikasyonlarının çoğu karsinogenez, yaşlanma ve nörodejeneratif bozukluk, kardiyovasküler ve otoimmün hastalıklarla bağlantılıdır. ROS'un DNA'ya saldırması sonucu 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) oluşur. Bu oluşum en iyi bilinen DNA hasarıdır ve karsinogenez için potansiyel bir biyobelirteçtir (De Martinis ve De Lourdes, 2002). DNA'da meydana gelen hasar tamir edilemediğinde hücre ölümü (apoptoz) gerçekleşir (Kulaksız ve Sancar 2007).

2.7. Antioksidan Sistem

Antioksidanlar, serbest radikallerin hücelere vereceği zararı engelleyerek detoksifikasyonu sağlayan mekanizmalardır. Serbest radikallere süpürücü etki gösterirler. Vücutun savunma sistemini destekleyerek hastalıklara karşı korurlar.

Antioksidanlar endojen ve eksojen olmak üzere iki grupta incelenir (Gupta ve ark. 2014).

2.7.1. Endojen Antioksidanlar

Endojen antioksidanlar genel olarak enzimatik etkili antioksidanlar ve enzimatik olmayan antioksidanlar olarak iki şekilde incelenirler.

2.7.1.1. Enzimatik Antioksidanlar

Savunma sisteminde birincil enzimlerdir. Enzimatik olan antioksidanlar katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon S-transferaz (GST), glutatyon redüktaz (GR), süperoksit dismutaz (SOD), ve mitokondriyal sitokrom oksidaz (MitSTO) olarak gruplandırılır (Sinclair 1990).

Süperoksit dismutaz (SOD): Süperoksit (O_2^-) radikalini katalitik olarak uzaklaştırır. Genel olarak bütün aerobik hücelerde SOD enzimi bulunur. Hücre sitozolde mitokondride bulunan SOD' un görevi süperoksit radikallerini etkisizleştirerek hüceleri radikallerden korumaktır. Dokularda bulunan oksijenle SOD aktivitesinde artış görülür. SOD enzimi normal fizyolojik koşullarda fagosite edilmiş bakterilerin yok edilmesinde görev alır ve inflamtuvar yanıtta önemli rol oynar. Yapısındaki metal iyonuna göre sitozolik dimerik yapıda Cu, Zn-SOD ve tetramerik yapıda mitokondriyal SOD (Mn-SOD) olmak üzere iki gruba ayrılır (Seven ve Candan 1996; Maltes ve Sanchez 1999).

Katalaz (CAT): Fazla miktarda bulunan H_2O_2 'yi ortadan kaldırır. Yapısında hemolan enzimidir.

Peroksizomlarda vesitozolde bulunur. Hidrojen peroksidin H_2O_2 moleküler oksijen ve suya indirger (Akkuş ve ark. 1995; Seven ve Candan 1996).

Glutatyon peroksidaz (GPx): H_2O_2 düzeyi düşük miktarda ise GPx tarafından katalizlenir. Ayrıca organik hidroperoksitleri ortamdan uzaklaştırır. Glutatyon peroksidaz, yapısında dört adet selenyum (Se) bulunan tetramerik yapıda bir enzim olup sitoplazmada yer alır. Ayrıca fagositik hücelerin solunumsal patlamasında görev alır.

GPx, lipit peroksidasyonunun başlamasına engel olarak lipit peroksidasyonu sonucunda oluşan lipit hidroperoksitlerin metabolizmasını sağlar (Seven ve Candan 1996). GPx aktivasyonunda düşüş hücrede hasarla sonuçlanır.

Glutasyon redüktaz (GR): İndirgenen glutasyonun artan seviyede bulunması için önemlidir. Prüdin nükleotid içeren flavo enzim grubunda yer alan glutasyon redüktaz, NADPH ile antioksidan savunma sisteminde rol alır. Okside glutasyonun (GSSG), indirgenmiş glutatyonu dönüşümünde bulunur. Glutasyonun indirgenmiş formu antioksidan enzimin aktivitesinin devamlılığını sağlar. Özellikle GPx ve katalaz aktivitelerin aynı zamanda olması için hücrede bulunmalıdır. Selenyum seviyesindeki azalış da GPx ve glutasyon redüktaz aktivasyonunu bozar. Glutasyon redüktaz enziminin eksikliği özellikle oksidatif strese karşı yüksek duyarlılığı olan eritrositlerin H₂O₂'i detoksifiye etmesinde yetersizliğe ve sonuçta ve eritrosit fragilitesinde artışa yol açar (Seven ve Candan1996).

2.7.1.2. Enzim Olmayan Antioksidanlar

Bu grupta enzimsel olmayan antioksidanlar sınıflandırılmıştır.

Çizelge 2.2.Enzim olmayan antioksidanlar

Albümin: Bakır ve Hem grubu bağlar, HOCl'u ortamdan temizler.
Seruloplazmin: Bakır iyonlarını bağlar, H ₂ O ₂ 'i kullanarak bakırın reoksidasyonunu sağlar.
Transferrin: Ferrik haldeki demir iyonlarını (Fe ³⁺)bağlar.
Laktoferrin: Ferrik haldeki demir iyonlarını (Fe ³⁺) düşük pH değerlerinde bağlar.
Haptogloblin: Hemoglobini bağlar.
Hemopeksin: Hem grubunu bağlar.
Bilirübin: Peroksil radikallerini temizler.
Glikoz: Hidroksil radikallerini (OH [•]) temizler.
Ürat: Radikalleri temizler ve metalleri bağlar.
Melatonin: Hidroksil radikallerini (OH [•]) temizler.
Mukus: Hidroksil radikallerini (OH [•]) temizler.
Makromoleküller: Seruloplazmin, transferin, ferritin, hemoglobin, miyoglobin çeşitleridir.
Tiyol İçerenler: Glutasyon, N-asetil sistein, metiyonin, kaptopril çeşitleridir.
Mikromoleküller: Glukoz, ürik asit, bilirubin, albümin, ubiquinon, melatonin çeşitleridir.

2.7.2. Eksojen Antioksidanlar

Eksojen kaynaklı antioksidanları, vitaminler ve ilaçlar gibi dışardan vücuda alınan maddeler olarak aşağıdaki şekilde sınıflandırılır (Akkuş 1995).

Çizelge 2.3 Eksojen Antioksidanlar

Ksantin oksidaz inhibitörleri	Endojen antioksidan aktiviteyi artıran maddeler
NADPH oksidaz inhibitörleri	Non-enzimatik serbest radikal toplayıcıları Demir
Nötrofil adhezyon inhibitörleri	şelatörleri
Soya fasulyesi inhibitörleri	Sitokinler
Rekombinant human-SOD	Barbitüratlar
Trolox-C	Flavonoidler

2.8.Preklampsinin Tedavisi

Gebelikte yüksek oranda görülen preklampsinin tek tedavisi doğum yapılmasıdır. Preklampsi fetusun gelişimini kısıtladığı için gebeliğin uzamasına gerek yoktur. Fakat gebenin genel sağlık durumunun normal olması gerekir. Hipertansiyon seviyesi normal düzeyde olmalıdır. Preklampsinin eklampsiye ilerlemesini önlemek için tercih edilen tedavi olarak magnezyum sülfat ($MgSO_4$) verilir. Ayrıca alternatif olarak antioksidan C ve E vitamini kullanılması önerilmektedir. Hasta doğum sonrasında takip altında olmalıdır. Preklampsi her koşulda önlenemeyen bir hastalıktır. Bu yüzden hasta uygun koşullara sahip sağlık merkezlerine yönlendirilmelidir. Hasta normal duruma getirilerek uygun zamanda doğurtulmalıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırma Yöntemi

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran, 30 adet preeklampsi tanısı olan gebe çalışma grubu olarak, 30 adet sağlıklı gebe ise kontrol grubu olmak üzere toplamda 60 birey çalışmaya dahil edildi. Preeklampsi gebeler seçilirken daha önceden hipertansiyon veya renal hastalık öyküsü olmayan, 20. Haftadan sonrapersistan tansiyon yüksekliği ($\geq 140/90$ mm Hg) saptanmış gebeler çalışmaya alındı. Kontrol grubu ise hipertansiyon, proteinüri olmayan ve herhangi bir kronik hastalığı bulunmayan tamamen sağlıklı gebelerden seçildi.

3.1.1 Kullanılan Cihaz ve Kimyasallar

Bu tez çalışmasında SHIMADZU UV-1800 spektrofotometre, NÜVE THERM su banyosu, IKA T10 Mekanik homojenizatör, THERMO SL16R santrifüj cihazı kullanılmıştır.

Kullanılan Kimyasallar

Çizelge 3.1. Kullanılan kimyasallar

Kimyasal madde	Kod
TBA	<i>SİGMA T-5500</i>
(NH₄)₂SO₄	<i>SİGMA A5132</i>
TCA	<i>SİGMA T-6399</i>
NaN₃	<i>SİGMA 438456</i>
CAT standardı	<i>MERC 1088597</i>
NADPH	<i>SİGMA N1630</i>
CAT standardı (Hidrojen Peroksit %30 (H₂O₂ W=34.01 g/mol)	<i>MERC 108597</i>
NaH₂PO₄* 2H₂O	<i>MERC 106345</i>

Na₂HPO₄* 12H₂O	<i>MERCK 1066579</i>
H₂O₂ (%30)	<i>SIGMA 16911</i>
EDTA	<i>SIGMA ED2SS</i>
1.1.3.3-tetramethoxypropane	<i>SIGMA 108383</i>
Brilliant Blue G-250	<i>27815- 25G-F</i>
Bovine Serum Albumin (BSA) / 10 gr	<i>SIGMA A-2153</i>

3.2.Örneklerin Toplanması ve Hazırlanması

Kan örneklerinin alınması: Kontrol grubundan ve preeklampsi tanısı alan çalışma grubundan3. Trimesterde olanların az 8 saatlik açlık sonrası sabah kanları sağ antekübital fossadan vacuteynır ile 10 cc'lik düz biyokimya tüplerine alındı. Daha sonra örnekler 1500 x g'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra serumları ayrılıp porsiyonlandı ve biyokimyasal analizler için çalışma gününe kadar -80 °C derecede saklandı.

Doku örneklerinin alınması: Doğum sırasında her iki gruptan da plasantanın maternal kısmından örnek alındı. Alınan örnekler kontaminasyonu önlemek amacıyla hemen soğuk serum fizyolojik ile yıkandı ve sıvı nitrojenle dondurularak analize kadar -80 ° C'de saklandı.

Doku homojenizasyonunun yapılması: Analizler için 1 g plasenta dokusutartıldı ve üzerine 10 mL'lik bir tüpte 5 mL fosfat tamponu (pH;7)eklendi. Tüm örneklerde tampon miktarı doku ağırlığının 5 katı olacak şekilde ayarlandı ve bıçaklıhomojenatörile homojenize edildi. Homojenizasyon işlemi soğuk zincirde yapıldı. Homojenatlarda MDA ve protein tayinleri için 1.5 ml homojenat ependorf tüplere alındı. Homejenatların kalan kısmı18000 x g'de, +4°C'de 40dk santrifüj edildi ve süpernatantları ependorflara porsiyonlandı.

3.3. Biyokimyasal Analizler

3.3.1.Protein Tayini

Homojenat ve süpernatantlardaki protein miktar Bradford metodu ile tayin edilmiştir. Bu metod proteinin Coomassie Brilliant Blue G-250 boyası ile bağlanarak

renkli kompleks oluşturma esasına dayanır. Boya reaktifi negatif yüklü olduğundan pozitif yüklü proteinlerle kompleks oluşturur ve kırmızıdan maviye renk dönüşümü gözlenir.

Çizelge 3.1’de kullanılan dilüsyon oranları ve karşılık gelen BSA konsantrasyonları görülmektedir.

Çizelge 3.2. BSA ile hazırlanan stok standart

Standartlar	Dilüsyon Oranı	Konsantrasyon
ST1	1/1	1
ST2	1/2	0,5
ST3	1/4	0,25
ST4	1/8	0,125
ST5	1/16	0,0625

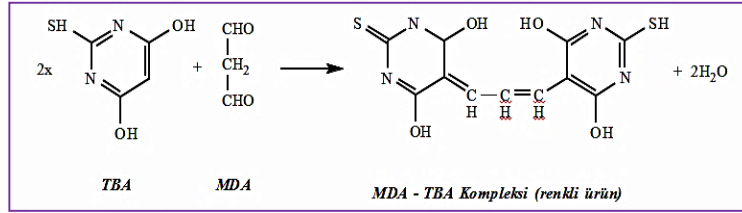
Stok standart çözeltisinin hazırlanması; Bovin serum albümin’den (BSA) 5 mg tartıldı ve 5 mL distile su ile çözülerek konsantrasyonu 1 mg/ml olan stok çözeltisi hazırlandı. ***280 nm’de ölçülen stok çözeltinin absorpsiyonu 0,71 idi (beklenen aralık; 0,66-0,75).**Daha sonra ½ oranında seri dilüsyonla 5 adet standart çözelti hazırlandı. Spektrofotometrede ölçülerek regresyon grafiği oluşturuldu.

Homojenat ve süpernatant örneklerindeki protein ölçümü: Brilliant Blue G-250 den 600 µL ve örnekten 20 µL pipetleme yapıldı. Standart ölçümü ve numune ölçümü aynı şekilde yapılmaktadır. Tüm numuneler için aynı pipetleme yapıldıktan sonra tüpler vortekslendi. 10 dk oda ısısında inkübasyon sağlandıktan sonra, 595 nm’deki absorpsiyonları ölçüldü, kaydedildi.

3.3.2. Malondialdehid (MDA) Miktarının UV Spektrofotometre ile Tayini

Malondialdehid tayini Hammode ve Arkadaşları’nın (1995) modifiye çift kaynatma esasına dayalı metodu uygulanarak çalışıldı. Benmaride gerçekleşen ilk kaynatmada trikloro asetik asidin (TCA) kullanılmasıyla proteinler çöktürülerek MDA’nın serbestleşmesi sağlandı. Tiyobarbitürik Asit’ in (TBA) kullanıldığı ikinci kaynatmada ise sıcak ve asidik ortamda MDA, TBA ile reaksiyona girerek renkli kompleks oluşturdu. Oluşan kompleksin, 532 nm dalga boyunda ölçülmesiyle

absorbans değerleri elde edildi. Metod uygulanırken 1.1.3.3-tetramethoxypropane ile hazırlanmış, olan stok çözeltiden belirlenen konsantrasyonlarda standart çözeltiler hazırlandı. Ölçüm sonucunda elde edilen absorbanslar ve standartların bilinen konsantrasyonlarından yararlanılarak standart grafiği oluşturuldu. Grafikten elde edilen formül ile MDA konsantrasyonu hesaplandı. Sonuçlar mg proteine oranlanarak nmol / mg protein şeklinde ifade edildi.



Şekil 3.1. MDA – TBA kompleksi

Kullanılan reaktifler:

TCA'nın hazırlanması

10g %10'luk trikloroasetikasit (TCA) alındı 100 ml distile suya tamamlandı.

TBA'nın hazırlanması

0.675g tiobarbitürik asit (TBA) alındı 100ml distile suya tamamlandı (%0.675).

Deneyin Yapılışı

1. Deney tüpüne (vidalı kapaklı tüp) 2500 µl % 10'luk triklorasetik asit (TCA), üzerine 500 µl örnek (süpernatant ve standart) ilâve edilerek 3-5 sn. vortekslendi.

Çizelge 3.3. MDA pipetleme

Reaktifler ve örnek	Kör tüpü	Örnek tüpü
% 10'luk TCA (mL)	2500 µl	2500 µl
Örnek (doku, serum vs.) (mL)	-	500 µl
Distile su (mL)	500 µl	-

Tüpün ağzı kapatılarak 90 °C’de 15 dakika benmaride inkübe edildi. Soğuk çeşme suyu ile soğutuldu. 3000 g/4000 rpm de 10 dakika +4°C’de santrifüj edildi. Tüplerde çökelek oluşumu gözlemlendi. Santrifüj bitince tüpler dikkatli şekilde cihazdan alındı. Çökeleğe dokunmadan süpernatant kısmından 2 ml pipetlenip aktarıldı.

2. Daha sonra kör ve numune tüplerine 1’er ml önceden hazırlanmış olan TBA’ dan eklendi

Çizelge 3.4. TBA pipetleme

<i>Reaktifler ve örnek</i>	<i>Kör tüpü</i>	<i>Örnek tüpü</i>
Süpernatant (mL)	2000 µl	2000 µl
% 0.675’lik TBA (mL)	1000 µl	1000µl

Tüpler vorteksleildi. Tüpün ağzı kapatılarak 90 °C’de 15 dakika tekrar benmaride inkübe edildi. Tüplerde turuncumsu rengin benmaride yavruağzı rengine dönmesi bu metodun özelliğidir. Tüpler soğuk çeşme suyu ile soğutulur. 532 nm’de köre karşı fotometrik olarak okundu.

Standart Eğri Çizimi

Çizelge 3.5. MDA stok standart çözeltisinden farklı konsantrasyonlarda çözelti hazırlanması

Dilüsyon	1/80	1/40	1/20	1/10	1/8
Konsantrasyon	(7.6nmol/ml)	(15nmol/ml)	(30nmol/ml)	(60nmol/ml)	(75nmol/ml)
Stok Çözelti	100 µl	100 µl	100 µl	100 µl	100 µl
dH ₂ O	7900 µl	3900 µl	1900 µl	900 µl	700 µl
Toplam Hacim	8000 µl	4000 µl	2000 µl	1000 µl	800 µl

Standartlara deneyde olan örnekler gibi işlem yapıldı. Absorbans değerleri ölçülüp, bilinen konsantrasyonlar ile standart grafiği oluşturuldu.

Hesaplama: Standart grafiğinden elde edilen formülden yararlanılarak MDA miktarları belirlendi. Sonuçlar protein miktarına oranlanarak nmol/ mg protein şeklinde verildi.

3.3.3. Katalaz (CAT) Enzim Aktivite Tayini

Katalaz (CAT, EC 1.11.1.6) aktivitesi Aebimetoduna göre çalışılmıştır (Aebi 1983).Metod, hidrojen peroksitin ortama ilavesi ile gözlemlenen absorbans azalışına dayanır. Ortama sonradan ilâve edilen H₂O₂, katalaz tarafından su ve oksijene dönüştürülür ve ultraviyole spektrumda absorbans azalmasına yol açmaktadır. Absorbanstaki bu azalma CAT enziminin spesifik aktivitesi ile doğru orantılı olarak seyretmektedir.240nm’de kinetik ölçüm yapılarak absorbanstaki azalışın en iyi olduğu zaman aralığı esas alınarak sonuçlar hesaplandı.

CAT çalışma planı

1. Fosfat tamponu hazırlanması:

X solüsyonu: NaH₂PO₄ ten 6,805 gr alındı 1000 ml distile su ile çözüldü.

Y solüsyonu: Na₂HPO₄* 12H₂O’den 17,907 gr alınıp 1000 ml distile su ile çözüldü.

X ve Y solüsyonu aşağıda belirtilen miktarlarda karıştırıldı ve pH:7.00 olacak şekilde ayarlandı.

Tampon: 413 μ L X Solüsyonu + 587 μ L Y Solüsyonu (pH:7.00).

2. H₂O₂ çözeltisi hazırlandı.

Spektrofotometrede 240nm’deki absorbansı 0,500 olan H₂O₂ içeren fosfat tamponudur. 300 μ L pH: 7,00’lık, 50 mLfosfat tamponu ışık geçirmeyen reaktif şişesin aktarıldı ve bu şişeye 8-25 μ L hacimlerle H₂O₂ ilâve edildi. (8 μ L başlanarak absorbans değerine ulaşılan kadar ekleme yapılır) Spektrofotometrede 2. küvete H₂O₂ ilave edilmemiş fosfat tamponu koyuldu, kör absorbansı alındı ve sıfırlandı. Daha sonra H₂O₂ çözeltisinin absorbans ölçümü yapıldı. Optik Dansite (OD) 0.500 oluncaya kadar H₂O₂ ilâvesine devam edildi.

3. Pipetleme yapıldı.

Çizelge 3.6. CAT pipetleme oranı

	<i>Kör tüpü (µL)</i>	<i>Örnek tüpü (µL)</i>
FOSFAT TAMPONU	3000	-
H ₂ O ₂ ÇÖZELTİSİ	-	2990
STANDART/NUMUNE	-	10

2950 µl H₂O₂ Çözeltisi üzerine 10µl ölçümü yapılacak numune (örnek süpernatantı) pipetlendi; çözelti hızlıca karıştırıldı, kuvarz küvete aktarılarak kinetik okuma başlatıldı.

4. 240 nm de kinetik okuma yapıldı.

Hesaplama:

$$k = \{[2,3 \times \log (OD1/ OD2)] / \Delta t (sn)\} \times \text{Dilusyon oranı}$$

OD1: başlangıçta ölçülen optik dansite

OD2: bir dakika süre sonunda ölçülen optik dansite

Δt : Ölçüm süresi (1 dakika)

k: Katalaz için hesaplanan 1. derece katsayısı

Daha sonra çıkan değer aynı süpernatandaki protein konsantrasyonuna oranlandı.

$$k/mg \text{ protein} = k / (mg/mL \text{ protein})$$

3.3.4. Glutasyon Peroksidaz (GPx) Enzim Aktivite Tayini

Glutasyon Peroksidaz (GPx, EC 1.11.1.9) aktivitesi Paglia ve ark. metoduna göre çalışılmıştır (Paglia ve ark, 1967). Metod hidrojen peroksitin ortama ilave edilmesiyle gözlemlenen absorban azalışına dayanır. Absorbanstaki bu azalma GPx enziminin spesifik aktivitesi ile doğru orantılı olarak seyretmektedir. 340nm’de kinetik ölçüm yapılarak absorbanstaki azalışın en iyi olduğu zaman aralığı esas alınarak sonuçlar hesaplandı.

Çalışma Planı:

1. GPx tamponu hazırlanması: (EDTA'lı fosfat tamponu): Önceden hazırlanmış olan pH: 7.00 olan fosfat tamponuna EDTA ilavesi ile hazırlanan tampondur. 500 ml fosfat tamponu içine 1,04 gr EDTA konularak hazırlandı.
2. GPx reaktifi (kokteyl) hazırlanması:
 - ✓ $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ (amonyum sülfat) : 1,056 gr $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ + 2500 μL su (bu çözelti GSH-redüktaz çözeltisi yapmak için kullanılmıştır)
 - ✓ GPx Tamponu: 132,5 μL (önceden hazırlanan GPx tamponu)
 - ✓ GSH: 0,25 gr GSH + 5 μL GPx Tamponu
 - ✓ NADPH: 0,0333 gr NADPH + 5 ml distile su
 - ✓ NaN_3 : 0,0325 gr NaN_3 + 500 μL GPx TAMPONU
 - ✓ GSH-redüktaz: 25 μL GSH-redüktaz + 750 μL amonyum sülfat çözeltisi
Kokteyl için hazırlanan 2, 3, 4, 5 ve 6 numaralı çözeltiler reaktif şişesine sırasıyla aktarılarak karıştırılmıştır.
3. H_2O_2 Çözeltisi Hazırlanması: %30'luk H_2O_2 'den 15 μL + 5 μL GPx TAMPONU
4. Pipetleme

Kokteyl	2870 μL
Örnek	20 μL
30 dk 25 ⁰ C benmari	
H_2O_2 çözeltisi	100 μL

5. 340 nm de kinetik okuma: Spektrofotometre cihazı 340 nm dalga boyunda kinetik ölçüm için ayarlandı, havaya karşı sıfırlandıktan sonra 2 dk boyunca numunelere kinetik okuma yapıldı. Ölçüm boyunca gözlemlenen absorban azalışı kaydedildi.
6. GPx aktivitesinin hesaplanması:

Kaydedilen absorban azalışından ve NADPH'ın ekstinksiyon katsayısından yararlanılarak GPx enzim aktivitesi hesaplandı, sonuçlar proteine oranlandı.

Hesap: $IU/L = [(\Delta A/t) / E] \times (1 / 0.02)$

$IU/mg \text{ protein} = (IU/L)/(1000 \times W)$

Spesifik aktivite $IU/mg \text{ protein} = (IU/L) / (1000 \times W)$

$\Delta A = OD \text{ değişimi, } t = \text{zaman (dk), } W = \text{Enzim çözeltilisinin protein miktarı (mg/mL)}$

$E = \text{Molar aktivite katsayısı, NADPH} = 6.22 \times 10^{+3} \text{ M}^{-1}$

3.4. Rutin Biyokimyasal Parametrelerin Ölçülmesi

Bu ölçümler Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda Abbot Architect C-8000 marka otoanalizörde yapılmıştır.

Total Antioksidan Seviye: Örneklerin total antioksidan düzeyi (TAS), Erel tarafından geliştirilen Rel Assay marka ticari kitler (Rel Assay Kit Diagnostics, Türkiye) kullanılarak ölçüldü. Kalibratör olarak E vitamininin suda çözüdür bir analogu olan Trolox kullanıldı. Sonuçlar mmol Trolox equiv./lt olarak ifade edildi (Erel O. 2004).

Total Oksidan Seviye: Örneklerin total oksidan düzeyi (TOS), Erel tarafından geliştirilen Rel Assay marka ticari kitler (Rel Assay Kit Diagnostics, Türkiye) kullanılarak ölçüldü. Kalibratör olarak hidrojen peroksid kullandı. Sonuçlar $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ equiv./lt}$ olarak ifade edildi. (Erel O. 2005).

Oksidatif Stres İndeksi: TOS düzeylerinin TAS düzeylerine oranının yüzde derecesi olarak ifade edilen OSİ hesaplanırken, TAS testinin birimindeki mmol değeri TOS testindeki gibi μmol birimine çevrildi. Sonuçlar "arbitrary unit" (AU) olarak ifade edildi ve aşağıdaki formüle göre hesaplandı. (Erel O. 2005).

TOS, $\mu\text{mol H}_2 \text{ O}_2 \text{ equiv./lt}$

OSİ= $\frac{\text{TOS}}{\text{TAS}}$

TAS, mmol Trolox equiv./lt X 10

3.5. ELISA Yöntemi ile IL-6, NF-κB ve TNF-Alfa Düzeylerinin Ölçülmesi

3.5.1.Serumdaki Analizler

3.5.1.1. IL-6 Tayini :

IL-6 analizi için sandviç ELİSA yöntemi ile çalışan ticari kitler kullanıldı, (DIAsource IL-6-ELISA Kit , cat no. kap1261). Plaklardaki yoğunluk (OD) 650 nm ye karşı 450 nm de okuma yapıldı(Thermo Scientific/ MultiscanGoUV). Konsantrasyonlar logaritmik kalibrasyon eğrisi kullanılarak hesaplandı. Değerler pg/ml olarak ifade edildi. Analiz aralığı 23,3-2560pg/ml ve hassaiyet 2pg/ml' dir.

3.5.1.2. TNF-Alfa Tayini:

TNF-alfa analizi için sandviç ELİSA yöntemi ile çalışan ticari kitler kullanıldı, (DIAsource TNF-alfa -ELISA Kit , cat no. Kap1751 Plaklardaki yoğunluk (OD) 650 nm ye karşı 450 nm de okuma yapılarak değerlendirilmiştir). Konsantrasyonlar logaritmik eğri kullanılarak hesaplandı.Değerler pg/ml olarak ifade edildi. Analiz aralığı7-518pg/ml ve hassasiyet 0,7 pg/ml dir.

3.5.2.Dokudaki Analiz

3.5.2.1 NF-κB Tayini :

NF-κB tayini içinsandviç ELİSA yöntemi ile çalışan kit kullanıldı(SunRed Biotechnology Company, Shangai, Cat. No.201-12-0691).Plaklardaki optik yoğunluk (OD) 450nm dalga boyunda ELISA okuyucusunda değerlendirilmiştir. Lineer eğri kullanılarak konsantrasyonlar hesaplandı. Değerler ng/ml olarak ifade edildi.

Analiz Aralığı:0.15ng/ml – 40ng/ml

Hassasiyet: 0,146ng/ml

3.6. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda veriler % 95 güvenle, SPSS 21 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) paket programı kullanılarak analiz edildi. Sürekli değişkenler için merkezi yayılım ölçülerinden ortalama - standart sapma kullanıldı. Diğer dağılımlar oranlarla ifade edilip ki-kare testleri ile analiz edildi. Sürekli değişkenler için normallik testlerinden Shapiro-Wilk testi kullanılarak parametrik ve non-parametrik testlerin yapılmasına karar verildi. Aykırı değerlerin box-plot grafiği ile incelendikten sonra parametrik testlerden Student-t ve Mann Whitney U testleri kullanıldı. Dağılım oranları arasındaki farklılık Pearson ki-kare testi ve Fisher Exact testi ile analiz edildi. Çalışmada belirtilen demografik özellikler için tanımlayıcı istatistikler kullanıldı.



4.BULGULAR

4.1. Gruplara Ait Demografik Bilgiler

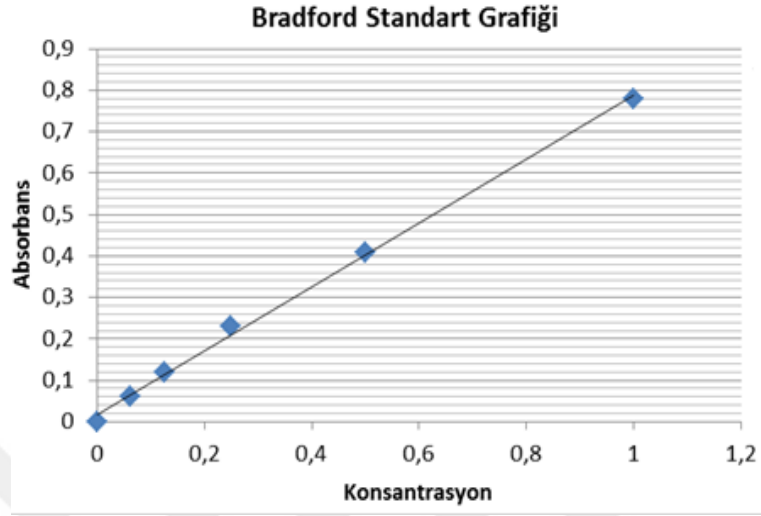
Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, 30 adet preeklampsi olan gebe ve 30 adet sağlıklı gebenin toplam 60 bireyinde demografik verileri Çizelge 4.1’ de gösterilmiştir.

Buna göre sistolik ve diastolik tansiyon değerleri hasta grupta kontrol gruba göre anlamlı derecede yüksek iken, fetal ağırlık, apgar skoru ve doğum haftası kontrol grupta anlamlı derecede yüksek idi. Her iki gruptaki yaş ortalaması arasında anlamlı fark yoktu.

Çizelge 4.1. Gruplara ait demografik bilgilerin karşılaştırılması

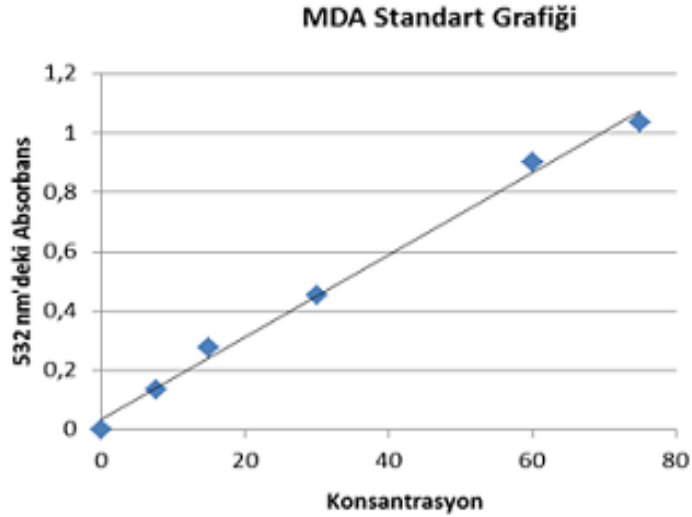
	Preeklampsi Grubu			Kontrol Grubu			p
	Median	Mean ± SD	Min - Max	Median	Mean ± SD	Min - Max	
Yaş	32	30±7,84	18 -47	29	29,23±5,21	22 - 40	0,826
Fetal Ağırlık	2300	2411±319	2100 - 3820	2900	2977± 340	2700 - 4325	0,001*
Doğum Haftası	36	36 ±1,25	34 -39	38	37,76± 0,72	36 - 39	0,001*
Apgar	7	6,75±0,63	6 - 8	8	8,26 ± 0,63	7 - 9	0,001*
Sistolik KB	160	157,58 ±7,86	130- 170	130	126 ±8	90 - 130	0,001*
Diastolik KB	100	100,34 ±6,25	90- 120	80	84,67± 6,8	60 - 90	0,001*
*, istatistiksel olarak anlamlı .							

4.2. Hazırlanan BSA Standartlarının Konsantrasyonları ve Standart Grafiği



Şekil 4.1. Bradford standart grafiği. x eksenini konsantrasyon, y eksenini ise absorbans değerlerini göstermektedir. Regresyon denklemi $y = 0,5833x + 0,0051R^2 = 0,998$

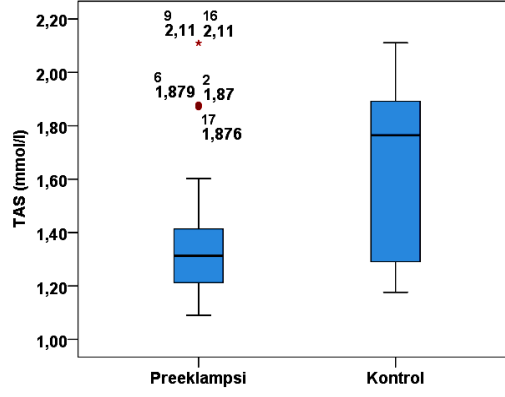
4.3. Malondialdehid (MDA) Miktarının UV Spektrofotometre ile Tayini



Şekil 4.2. MDA standart grafiği MDA miktarının UV spektrofotometre ile tayinin gösterilmesi X eksenini konsantrasyon miktarı, y eksenini 532nm'deki absorbans değerini verir. Regresyon denklemi $y = 0,0138x + 0,0343 R^2 = 0,9942$

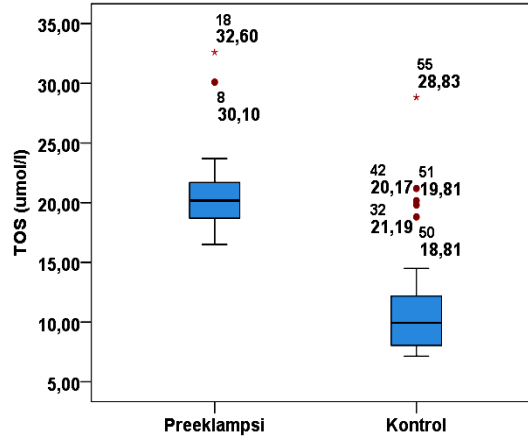
4.4.Serum TAS-TOS Konsantrasyonları ve OSİ Değerleri

Preeklampsi grubunda TAS değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur.



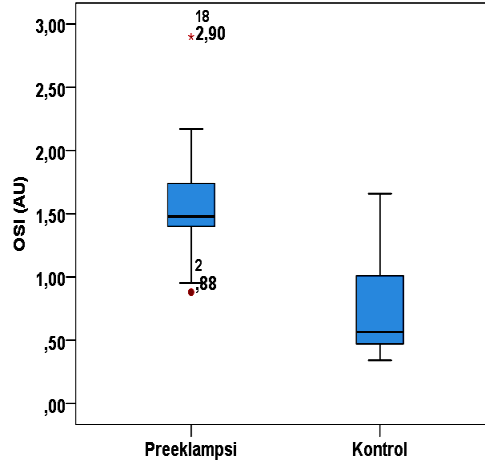
Şekil 4.3. Preeklampsi grubunda serum TAS değerlerinin kontrol grubundakilere göre karşılaştırılması.*, istatistiksel modelde dışlanan değerler

Preeklampsi grubunda TOS değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.



Şekil 4.4. Preeklampsi grubunda serum TOS değerlerinin kontrol grubundakilere göre karşılaştırılması.*, istatistiksel modelde dışlanan değerler

Preeklampsi grubunda OSI değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.



Şekil 4.5. OSI: Preeklampsi grubunda serum OSI değerlerinin kontrol grubundakilere göre karşılaştırılması. *, istatistiksel modelde dışlanan değerler

4.5.Çalışma ve Kontrol Grubundaki Biyokimyasal Parametrelerin İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması

Bu çalışmada preeklampsi grubunda doku MDA düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek iken CAT ve GPx aktiviteleri anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0,001$). Serum OSI değerleri preeklampsi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Dokuda NF- κ B ve serumda TNF-alfa düzeyleri preeklampsi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0,001$). IL-6 düzeyinde ise preeklampsi grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunamadı ($p < 0,867$).

Çizelge 4.2. Grupların istatistiksel sonuçları

	PREEKLAMPSİ GRUBU			KONTROL GRUBU			p
	Median	Min-Max	Mean ± SD Güven Aralığı	Median	Min-Max	Mean ± SD Güven Aralığı	
IL-6-pg/ml	73,30	28,5 - 202,3	90,15 ± 45,6 72,78 - 107,51	82,45	0 - 171,6	80,33 ± 46,64 (62,91 - 97,74)	0,867**
Tnf-alfa-pg/ml	72,60	11,6 - 234	83,36 ± 54,5 67,93 - 145,41	20,45	0 - 51,1	22,28 ± 14,04 (17,04 - 27,52)	0,001**
Katalaz-k/g protein	19,60	14,6 - 33,8	20,63 ± 4,83 18,79 - 22,47	56,35	38,4 - 79,1	55,9 ± 11,22 51,72 - 60,09	0,001**
Gpx (U/g protein)	145,80	79,2 - 192	146,2 ± 31,29 134,29 - 158,10	199,85	119,3 - 283	196,85 ± 33,88 184,19 - 209,49	0,001*
MDA(nmol/mg protein)	0,59	0,27 - 1,21	0,63 ± 0,25 0,53-0,71	0,14	0,09 - 0,24	0,15 ± 0,04 0,13 - 0,16	0,001**
TAS (mmol/L)	1,31	1,09 - 2,11	1,41 ± 0,30 1,29 - 1,51	1,76	1,176 - 2,11	1,66 ± 0,32 1,54 - 1,78	0,007**
TOS (µmol /L)	20,20	16,5 - 32,6	20,92 ± 3,4 19,60 - 22,22	9,94	7,14 - 28,83	11,67 ± 5,16 9,74 - 13,59	0,001**
OSI(AU)	1,48	0,88 - 3	1,55 ± 0,45 1,38 - 1,70	0,56	0,34 - 1,66	0,74 ± 0,38 0,59 - 0,88	0,001**
NF-κB (ng/ml)	10,37	6,46- 19,53	10,76 ± 3,26 10-12	3,60	1,71-10,70	4,36 ± 2,21 3,53 - 5,18	0,001**
*: Student-t testi, **: Mann Whitney U testi							

Çizelge 4.3. Gruplarda çalışılan parametrelerin korelasyon değerleri

		IL-6	Tnf-alfa	CAT	GPx	MDA	TAS	TOS	OSI	NF-κB
IL-6	<i>r</i>	1,000	,145	-,113	-,056	,092	,052	,005	-,017	,162
pg/ml	<i>p</i>		,275	,393	,672	,490	,694	,969	,901	,220
Tnf-alfa	<i>r</i>	,145	1,000	-,685**	-,595**	,586**	-,198	,431**	,439**	,600**
pg/ml	<i>p</i>	,275		,000	,000	,000	,133	,001	,001	,000
CAT	<i>r</i>	-,113	-,685**	1,000	,550**	-,827**	,331*	-,603**	-,609**	-,677**
k/g protein	<i>p</i>	,393	,000		,000	,000	,010	,000	,000	,000
GPx	<i>r</i>	-,056	-,595**	,550**	1,000	-,487**	,302*	-,406**	-,470**	-,481**
U/gprotein	<i>p</i>	,672	,000	,000		,000	,020	,001	,000	,000
MDA	<i>r</i>	,092	,586**	-,827**	-,487**	1,000	-,253	,585**	,554**	,752**
nmol/mg protein	<i>p</i>	,490	,000	,000	,000		,053	,000	,000	,000
TAS	<i>r</i>	,052	-,198	,331*	,302*	-,253	1,000	-,283*	-,693**	-,178
mmol/L	<i>p</i>	,694	,133	,010	,020	,053		,030	,000	,178
TOS	<i>r</i>	,005	,431**	-,603**	-,406**	,585**	-,283**	1,000	,864**	,508**
μmol /L	<i>p</i>	,969	,001	,000	,001	,000	,030		,000	,000
OSI	<i>r</i>	-,017	,439**	-,609**	-,470**	,554**	-,693**	,864**	1,000	,426**
AU	<i>p</i>	,901	,001	,000	,000	,000	,000	,000		,001
NF-κB ng/ml	<i>r</i>	,162	,600**	-,677**	-,481**	,752**	-,178	,508**	,426**	1,000
	<i>P</i>	,220	,000	,000	,000	,000	,178	,000	,001	

Çizelgede görüldüğü gibi IL-6 ile diğer parametreler arasında anlamlı bir korelasyonu yoktur. MDA'nın CAT ve GPx ile eksi yönde güçlü korelasyonu görülmektedir. NF-κB'nin MDA, OSI ve TNF-alfa arasında ise orta derecede pozitif korelasyonu görülmektedir. OSI ile TNF-alfa ve MDA arasında orta derecede pozitif, CAT ve GPx arasında ise negatif korelasyon görülmektedir.

5. TARTIŞMA

Preeklampsi gebelikte önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu tez çalışmasında preeklampsi hastası gebeler ile normal gebelerden alınan plasental doku ve kan örneklerinde oksidatif stres belirteçleri ile antioksidan enzim aktiviteleri ölçülüp apoptozis belirteci olan NF-kappa B ve sistemik oksidatif stres belirteçleri ölçülerek karşılaştırılmıştır. Literatürde preeklampsi hastalarda oksidatif stresi hem sistemik hem de doku düzeyinde birlikte ele alan bir çalışma mevcut olmadığından bu konuda yapılan ilk çalışmadır.

Bu çalışmada preeklampsi grubunda dokuda ölçülen MDA düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek iken antioksidan enzim aktiviteleri anlamlı derecede düşük bulundu. Doku NF- κ B ve serum TNF-alfa düzeyleri preeklampsi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek iken, IL-6 düzeyinde gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı. Ayrıca sistemik oksidatif stres göstergesi olan serum OSI değerleri preeklampsi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti.

Bu çalışmada ayrıca parametreler arası korelasyonlar incelenmiştir. MDA'nın CAT ve GPx ile eksi yönde güçlü korelasyonu varken, OSI ile TNF-alfa ve MDA arasında orta derecede pozitif, CAT ve GPx arasında ise negatif korelasyon görülmektedir.

Hücre seviyesinde preeklampsi büyük ölçüde plasenta tarafından serbest radikallerin salınımı ile ilişkilendirilmiştir. Plasenta kaynaklı oksidatif ve nitroztatif stresler bazen maternal hastalığın başlıca moleküler belirleyicileri olarak kabul edilir (Roberts 1989).

Plasental türevli faktörler, maternal vasküler endotel üzerinde etki gösterir, oksidatif stresi indükler ve pro-inflamatuar sitokinlerin üretimini ve sekresyonunu, ayrıca vazoaaktif bileşikler uyarır. Bu vasküler inflamasyon ve konstriksiyon ile karakterize olan sistemik endotelial disfonksiyona neden olur (Goulopoulou ve ark. 2015).

Gerçekten de oksidatif stres, PE'nin nedensel etiyolojisi olan hem plasental hem de endotelial disfonksiyonun merkezi bileşeni gibi görünmektedir. Bu açıdan bakıldığında preeklampsinin gelişiminde utero-plasental dokularda oksidatif stresin önemli bir rol

oynadığına dair kanıtlar giderek artmaktadır (Jauniaux ve ark. 2006). Oksidatif stres sonucu artan serbest radikaller, dokularda lipidler, proteinler ve nükleik asitler gibi hücrel makromoleküller üzerine etki ederek oksidatif hasara neden olur. Hücrelerdeki özellikle membranöz yapılarda bulunan doymamış yağ asitlerinin serbest radikal kaynaklı oksidasyonu, lipid peroksidasyonunun indirek bir göstergesi olarak kullanılan MDA gibi lipid peroksidasyon ürünlerinin oluşumuyla sonuçlanır (Lykkesfeldt2007).

Literatürde daha önce yapılan çalışmalarda preeklampsili gebelerin plasentasında lipid peroksidlerin artmış olduğu gösterilmiştir (Poranen ve ark. 1996; Walsh ve ark. 2000). İlave olarak lipid peroksidlerin normal gebelikte de maternal dolaşımında artabildiği ve belli bir dereceye kadar fizyolojik oksidatif stresi gösterebileceği ileri sürülmüştür(Walsh ve ark.1994). Önceki çalışmalarla uyumlu olarak bizim çalışmamızda preeklampitik hastalarda plasentadaki MDA düzeyleri kontrol grubundaki gebelere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış olduğu gösterilmiştir($p<0,001$)(Çizelge 4.2.).Reaktif oksijen radikallerin etkisiyle artan lipid peroksidlerin, hem doğrudan tromboksan A2 üretimini hem de utero-plasental ve maternal vasküler sistemde hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırarak maternal endotel disfonksiyonuna aracılık ettiği ileri sürülmektedir (Uotila ve ark. 1993; Walsh ve Wang 1995). Sonuç olarak artmış lipit peroksidasyonu preeklampsisi patogenezinde suçlanan etkenlerden biri olarak öne çıkmaktadır(Wang 1996; Walsh 1994). Hem bu lipit peroksidanların hem despesifik bir serbest radikal grubu olan ROS'un, hücrelerde oluşturduğu bu hasarı engeleyen antioksidan savunma mekanizmaları mevcuttur. Bu sistemlerin başında birer antioksidan enzim olarak SOD, CAT ve GPx gelir.

Birçok çalışmada çeşitli oksidan ajanların bu enzim sistemleri üzerine etkileri incelenmiştir ancak çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Antioksidan bir enzim olan GPx'in değerlendirildiği bir çalışmada GPx seviyesi preeklampsili hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur(Chamy ve ark. 2006; Yıldırım ve ark. 2004; Suhail ve ark. 2008). GPx'in düşük bulunması preeklampsisi grubunda ROS 'un artışıını desteklemektedir. Diğer taraftan Gpx'in değişmediği çalışmalarda literatürde mevcuttur(Mihailovic ve ark.2000).Bu enzimin en önemli görevi hücrede indirgenen ve yükseltgenen glutatyon (GSH/ GSSG) oranını korumaktır. Maternal dolaşımdaki bileşenlerin, glutatyon redoks siklusunun oksidatif durumunu ve endotel hücrelerde

adhezyon molekül ekspresyonunu düzenlediği bulunmuştur. Dokuda GPx aktivitesinin azalması, eşlik eden azalmış hücre içi glutatyon düzeyi ve glutatyon redüktaz (GRx) aktivitesi tarafından potansiyelize edilir ve preeklampside dolaşımdaki toksik faktörlere yanıt veren endotelde hasara yol açarak patogeneze katkıda bulunur (Zhang ve ark. 2006). Çalışmamızda GPx seviyesi preeklampsi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p < 0.001$). GPx seviyesinin preeklampsi grubunda, kontrol grubundan düşük bulunması, ROS oluşumunu engelleyen antioksidan etkinin azaldığını ve plesantadaki endotel hasarın kaynağı olduğunu ileri süren çalışmalarını destekler niteliktedir. Üstelik bu çalışmada GPx aktivite düzeyleri ile doku MDA düzeyleri arasında anlamlı ve ters bir korelasyon mevcuttu ($r = -0.487$, $p = 0.000$) (Çizelge 4.3.). Bu korelasyonun varlığı da GPx azalmasının preeklampsi patogenezindeki faktörlerden biri olabileceğini düşündürmektedir.

Katalaz, hidrojen peroksidin su ve moleküler oksijene dönüşmesini sağlayan antioksidan enzimdir. Hücreyi güçlü ve potansiyel olarak zararlı bir oksitleyici madde olan hidrojen peroksit birikiminden korur. Literatürde preeklampsili hastalardaki CAT aktivitesi için farklı sonuçlarla karşılaşmaktayız. Bazılarında antioksidan enzimlerde tüketim nedeniyle azalma gösterilirken, bazılarında antioksidan enzimlerde kompensatuvar olarak artış gösterilmiştir. Yan ve ark. (2012) ile Wiktor ve ark. (2001) preeklampsi grubunda CAT seviyesini düşük olarak ölçmüşlerdir. Bir başka çalışmada ise preeklampsi grubunda CAT seviyesi kontrol grubundan yüksek bulunmuş ve bu yüksekliğin artan oksidatif stresi azalmak için yani kompenzasyon amaçlı adaptif bir yanıtta kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür (Gohil ve ark. 2011). Bizim çalışmamızda ise CAT aktivitesi preeklampsi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($P < 0.001$). Oksidan ajanların oksidatif modifikasyonlar yaparak enzim aktivitelerini inhibe ettiği gösterilmiştir (Fucci 2005). Preeklampsi 20. haftada başlayan ve ancak doğumla sonlanan nispeten uzun süreli bir patoloji olduğu göz önüne alındığında, ROS'a maruziyetin uzaması ve sonuçta CAT gibi protein yapılı enzimlerde uzun vadede aktivite kaybına yol açması beklenen bir bulgudur. Bu çalışmada ayrıca CAT ile MDA ile arasındaki güçlü negatif korelasyon da bu fikri destekler niteliktedir ($r = -0.827$, $p < 0.001$).

Endotelelya disfonksiyona eşlik eden maternal oksidatif stres ve inflamasyon varlığı, preeklampsisi sonrası gebelerde doğum sonrası uzun vadede gözlenen kardiyovasküler risk artışı, preeklampsinin gittikçe sistemik bir hastalık olarak kabul edilmesine yol açmaktadır (Ahmed ve ark. 2014). Önceki bir çalışmada preeklampsisi grubunda antioksidan savunma mekanizmalarında azalma olarak TAS seviyesinin düştüğü belirtilmiştir (Hilali ve ark. 2013, Yalçın ve ark. 2013). Bir başka çalışmada ise TOS seviyesi preeklampsisi grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (Kırbaş ve ark. 2016; Öztaş ve ark. 2016). Çalışmamızda preeklampsideki sistemik oksidatif değişimleri göstermek amacı ile serumda TAS ve TOS ölçümleri yapılmış ve OSİ değerleri hesaplanarak her iki gruptaki düzeyleri karşılaştırılmıştır. Buna göre hem TOS hem de OSİ değerleri preeklampsisi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek (Şekil 4.4a ve c), TAS seviyeleri ise anlamlı derecede bulunmuştur ($p < 0.001$) (Şekil 4.4b). Ayrıca OSİ değerleri ile CAT ve GPx arasında negatif yönde anlamlı korelasyon mevcuttu (sırasıyla, $r = -0.609$, $r = -0.470$, $p = 0.000$). OSİ değerleri, TOS'un TAS'a oranı olup artmış değerleri bozulmuş oksidatif dengenin bir göstergesi olarak kullanılır. Preeklampsisi grubundaki TOS/TAS oranındaki artış incelendiğinde bu artışın hem TOS seviyelerindeki anlamlı yükselişten hem de TAS seviyelerindeki anlamlı düşüşten kaynaklandığı görülmektedir. Diğer bir ifade ile preeklampside doku düzeyindeki oksidatif stres artışı sistemik dolaşıma da yansımış görünmektedir. TAS azalması ise preeklampside sistemik dolaşıma yansıyan oksidatif strese bağlı dolaşımdaki antioksidan maddelerin artmış tüketimi ile ilişkili olabilir. Bu durum sistemik oksidatif stresin preeklampsisi grubunda artmış olduğunu göstermektedir.

Her ne kadar preeklampsinin patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olsa da oksidatif stres ve apoptozis-inflamasyon süreçleri karşılıklı etkileşim halinde mekanizmalar gibi görünmektedir. Plasentalar preeklampsisi sırasında artmış oksidatif strese maruz kalır ve daha fazla TNF- α ve IL-6 üretirler (Sharma ve ark. 2007). Oksidatif stres ayrıca, NF- κ B'yi (NF- κ B) aktive ederek apoptozise giden süreci başlatır. Sharma ve ark. preeklampsili gebelerde yaptıkları çalışmada TNF- α ve IL-6 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. (Sharma ve ark. 2007). Dechend R ve ark. (2003) yaptığı çalışmada preeklampsisi plasentalarında NF- κ B aktivasyonunun artmış olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda normal ve preeklampitik gebelerin plasentalarında NF- κ B düzeyleri ile serum TNF- α ve IL-6

düzeyleri ölçüldü ve diğer oksidatif ve antioksidan parametrelerle karşılaştırıldı. Buna göre, NF- κ B düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($P < 0,001$). Serum TNF-alfa düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek iken ($P < 0,001$), serum IL-6 düzeyleri açısından gruplar arasında fark bulunamadı. Ayrıca NF- κ B ile TNF-alfa arasında da orta derece ve anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu ($r = 0.600$, $p = 0.000$).

Preeklampside hipoksiye reperfüzyon hasarı ve oksidatif stres sonucu apoptoz oranının arttığı düşünülmektedir (Hunget ve ark. 2012). Oksidatif stresin çeşitli hücre tiplerinde apoptosisi indüklediği bilinmektedir (Payne ve ark. 1995). Preeklampsi gebeliklerinden ve intrauterin büyüme kısıtlılıklarından plasenta eksternal trofoblastlarında artmış apoptosis ile ilgili kanıtlar vardır (Whitley ve ark. 2007). Preeklampsinin patogenezinde maternal serum IL-6 ve TNF-alfa düzeyleri de önemli rol oynar ve apoptozis ile ilişkilidir. Preeklampside plasental patolojide abartılı apoptozisin rolü açık değildir, ancak sinsityal dejenerasyonu teşvik eder ve maternal dolaşımında inflamasyona neden olan proinflamatuvar sitokinlerin salınımını sağlayabilir (Sharp ve ark. 2008) Proinflamatuvar sitokinler, özellikle TNF-alfa, monositler tarafından üretilir, endotel hücre aktivasyonunun ve disfonksiyonunun peptit medyatörleri olup preeklampsideki patogeneze katkıda bulunur. Diğer taraftan TNF-alfa, apoptozu indükler. Yetersiz trofoblast invazyonunun ve spiral arterlerin fizyolojik yeniden modellenmesinin, TNF-alfa gibi sitokinlerin aşırı üretimini uyarabileceğini öne sürmüşlerdir (Founds ve ark. 2008) Bu durum preeklampsi hastalarında hipoksi ve inflamasyonun göstergesidir.

NF- κ B transkripsiyon faktörüdür ve birçok patolojik durumda çeşitli farklı etkilere sahiptir. NF- κ B 'nin programlanmış hücre ölümündeki rolü hala tartışmalı olsa da, bazı araştırmacılar apoptozis sürecinde NF- κ B 'nin doğrudan etkisini iddia etmişlerdir (Kitajima ve ark. 1996; Qin ve ark. 1998; Matsushita ve ark. 2000). Ayrıca NF- κ B bağlanması ve artmış kaspaz-3'ün aktivasyonunun hem hipoksik koşullar altında endotel hücreleri etkilediği gösterilmiştir (Roebuck ve ark. 1999). Apoptozisin rolü, hipoksik koşullar altında trofoblastlarda da gösterilmiştir (Levy ve ark. 2000).

Buna göre bizim çalışmamızda preeklampside NF- κ B'nin plasental düzeylerinin normal gebeliğe göre daha yüksek olmasının bir nedeni preeklampside artmış plasental

oksidatif stres ve TNF-alfa üretimi sorumlu olabilir. Plasentada NF-κB aktivasyonundaki artış önemlidir, çünkü NF-κB preeklampsideki bozukluğun patogenezinde katkıda bulunan birçok genin ekspresyonunu değiştirir. Sonuçlarımız, preeklampside plasental oksidatif stresin, plasenta hücrelerinde NF-κB'yi kuvvetli bir şekilde aktive ettiğini göstererek NF-κB'nin aktivasyonu ile sonuçlanabileceği hipotezini desteklemektedir. Çünkü TNF-alfa ekspresyonu NF-κB ile artırılmış olan bir inflamatuvar genidir. Bu nedenle, plasentadaki inflamasyonu giderek kötüleştiren NF-κB ile TNF-alfa arasında anlamlı korelasyon da beklenen bir bulgudur önceki çalışmalarını destekler niteliktedir.

Bizim çalışmamızda diğer bir inflamatuvar sitokin olan IL-6 seviyeleri açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Literatürde preeklampsili hastalarda TNF-alfa artışına eşlik eden IL-6 yüksekliğini gösteren çalışmalar olduğu gibi (Teran ve ark. 2001), tersine bir bulgu olarak da IL-6 da düşüklük bildiren çalışmalar da mevcuttur. Preeklampsinin eklampsiye ilerlemesini önlemek için bir tedavi seçeneği olarak hastaya magnezyum sülfat (MgSO₄) verilmesi yaygın olarak önerilmekte ve rutin pratikte kullanılmaktadır (Mittendorf ve ark. 2009; Pryde ve ark.2009).Chen ve ark. (2015) yaptığı çalışmada MgSO₄, endotelin IL-6'ya bağlı aktivasyonunu inhibe etti ve trofoblastik yapılarda IL-6'ya bağlı değişiklikleri tersine çevirdiği görülmüştür. Bizim çalışmamızda IL-6 düzeyinde preeklampsi grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark olmayışının olası nedenlerinden biri olarak hastalarımızın bir kısmının preeklampside uygulanan MgSO₄ tedavisialıyor olmaları olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

Sonuç olarak bu çalışmada plasental dokuda oksidatif balansı, oksidatif stres artışı yönünde bozulduğu ve bunun göstergesi olarak doku MDA düzeylerinin yükseldiği ve antioksidan enzim aktivitelerinde anlamlı düşüş olduğu saptanmıştır.

Doku bulgularına paralel olarak preeklampsi hastalarda doku düzeyinde ortaya çıkan oksidatif stresin sistemik dolaşıma yansıdığı ve total oksidatif stresi artırarak total antioksidan kapasiteyi tükettiği gözlenmiştir. Üstelik sistemik dolaşımda gözlemlenen bu değişimler doku düzeyindeki oksidatif belirteçlerle orta derecede/güçlü korelasyonlar göstermektedir.

Bir diğer sonuç ise preeklampsi hastalarda oksidatif stres ve inflamasyon artışı ile birlikte doku düzeyinde saptanmış olan ve apoptozisin göstergesi olan artmış NF- κ B düzeyleridir.

Deney sonuçlarında elde edilen veriler preeklampsi patogenezinde rol oynayan oksidatif stres ve inflamasyonun sistemik dolaşıma da yansıdığını ve endotel disfonksiyonu olarak tanımlanan preeklampsinin sistemik bir hastalık olarak ele alınması gerektiği, sadece doğumla biten bir süreç olmayıp sonraki dönemde kardiyovasküler hastalıklar açısından da hastaların izlenmesi gerektiği iddalarını destekler niteliktedir.

Preeklampsi'nin gelişimini düzenleyen farklı inflamasyon markırlarının hastalıkla ilişkilerinin incelenmesi, hastalığın patogenezinin aydınlatılması ve yeni tedavi yöntemlerinin bulunması gerekmektedir.

Preeklampsi gebe kadınlarda görülen, gün geçtikçe görülme oranı artan bir sağlık problemidir. Bu hastalığın erken dönemde saptanması ve tedavi edilmesi gerekliliği açıktır. Ancak sonraki dönemde de bu hastaların olası komplikasyonlar açısından izlendiği prospektif çalışmalarla, hastalığın patogenezinin aydınlatılması için preeklampsi'nin gelişimini düzenleyen farklı inflamasyon markırlarının histopatolojik olarak da incelendiği yeni ve daha ileri multidisipliner çalışmalar ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. **Adams, J.M. & Cory, S.** *The Bcl-2 protein family: arbiters of cell survival.* *Science*, **1998**,281, 1322-1326.
2. **Aebi HE:** Catalase in: H.U.Bermeyer (Hrsy). *Methods of enzymatic analysis.* Verlag Chemie; Weinheim, Bd. III,**1983**, 273-286.
3. **Akkuş İ.** Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. *Mimoza Yayınları*, **1995**, 1-60.
4. **Akkuş I, Kalak S, Vural H.** Leukocyte lipid peroxidation, superoxide dismutase, glutathione peroxidase and serum and leukocyte vitamin C levels of patients with type II diabetes mellitus. *Clin Chim Acta*, **1996**, 244:221-7.
5. **American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG),2002.** Criteria practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstet. Gynecol.* 99, 159-167
6. **Açıkgöz S, Harma M, Mungan G, Can M, Demirtaş S,** Comparison of angiotensin-converting enzyme, malonaldehyde, zinc, and copper levels in preeclampsia. *Biol. Trace Elem. Res.* **2006**.(1),1-8.
7. **Allaire AD, Ballenger K.A,Wells SR, McMahon MJ, Lessey BA,** Placental apoptosis in preeclampsia. *Obstet. Gynecol.* **2000**,96(2),271-276.
8. **Alon T, Hemo I, Itin A, Pe'er J, Stone J, Keshet E.** Vascular endothelial growth factor acts as a survival factor for newly formed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity. *Nature Med.* **1995**;1(10):1024-1028.
9. **Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S.** Lipid peroxidation: production, metabolism and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev* **2014**;2014:360438.
10. **Baker RG, Hayden MS, Ghosh S.** NF- κ B, inflammation, and metabolic disease. *Cell Metab.* **2011**;13:11-22. doi: 10.1016/j.cmet.2010.12.008.
11. **Baldwin AS.** The NF- κ B and I κ B proteins: New discoveries and insights. *Annu Rev Immunol* **1996**, 14:649-681.
12. **Ballermann BJ:** Contribution of the endothelium to the glomerular permselectivity barrier in health and disease. *Nephron Physiol*,**2007**, 106(2): 19-25
13. **Benirschke, K, Kaufmann, P, Baergen, R.N.** *Pathology of the Human Placenta.* Fifth Edition. Springer Science Business Media, Inc**2006**,
14. **B. LaMarca,** Endothelial dysfunction; an important mediator in the pathophysiology of hypertension during preeclampsia. *Minerva Ginecol*, **2012**, 64,4, 309.
15. **Barak S, Leibovitz Z, Degani S, Shapiro I, Kugelman A ve ark.** et al. Extensive hemorrhagic chorion-amnion separation after second trimester amniocentesis. *J Ultrasound Med* **2003**; 22: 1283-8.
16. **Catalá A,** An overview of lipid peroxidation with emphasis in outer segments of photoreceptors and the chemiluminescence assay. *Int J Biochem Cell Biol*, **2006**, 38:1482-1495.
17. **Chamy VM, Lepe J, Catalan A, Retamal D, Escobar JA, Madrid EM.** Oxidative stress is closely related to clinical severity of preeclampsia. *Biol Res.* **2006**, 39:229-36
18. **Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LJ ve ark.** *Williams Obstetrics.* 21th ed, **2001**, 567-609.
19. **Dechend R, Viedt C, Muller DN, Ugele B, Brandes RP ve ark.** AT1 receptor agonistic antibodies from preeclamptic patients stimulate NADPH oxidase. *Circulation.* **2003**, 107:1632-1639.
20. **De Martinis BS, De Lourdes Pires Bianchi M.** Methodology for urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine analysis by hplc with electrochemical detection. *Pharmacol Res*, **2002**, 46 (2): 129-31.
21. **Devasagayam TPA, Boloor KK, Ramsarma T.** Methods for estimating lipid peroxidation: Analysis of merits and demerits (minireview). *Indian J. Biochem. Biophys*, **2003**, 40(5), 300-308.
22. **DaviesMJ. and Dean RT.** Radical Mediated Protein Oxidation: From Chemistry to Medicine, Oxford University Press, UK, **1997**, 443 p.
23. **Dizon-Townson D, M. L.** Fetal carriers of the factor Leiden mutation are prone to miscarriage and placental infarction. *Am J Obstet Gynecol*, **1997**,402-5.
24. **Erel O.** A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem.* **2004**,37: 112-19.

26. **Erzen B, Sabovic M, Sebestjen M, et al.** Interleukin-6 correlates with endothelial dysfunction in young postmyocardial infarction patients. *Cardiology*. **2007**;107:111– 116
27. **Founds SA, Powers RW, Patrick TE, Ren D, Harger GF ve ark.** Comparison of circulating TNF alpha in obese and lean women with and without preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. **2008**;27(1):39–48.
28. **Fucci L, Oliver CN, Coon MJ, Stadtman ER.** Inactivation of key metabolic enzymes by mixed-function oxidation reactions: possible implication in protein turnover and ageing. *Proc Natl Acad Sci U S A*.**1983**;80:1521–1525.
29. **Girotti AW.** Lipid hydroperoxide generation, turnover, and effector action in biological systems, *J Lipid Res***1998**;39:1529-1542.
30. **Gohil JT, Patel PK, Gupta P.** Evaluation of oxidative stress and antioxidant defence in subjects of preeclampsia. *J Obstet Gynaecol India* **2011**;61(6):638–40.
31. **Greer IA, H. N.** Neutrophil activation in pregnancy induced hypertension. *Br J Obstet Gynaecol*,**1989**. 96-97-98.
32. **Gutteridge JM.** Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem***1995**;41:1819-1828.
33. **Ghiselli A, Serafini M, Natella F, Scaccini C.** Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. *Free Radic Biol Med*. **2000**; 29: 1106-14.
34. **Gülmezoglu AM, Oosthuizen MMJ, Hofmeyr GJ.** Placental malondialdehyde and glutathione levels in a controlled trial of antioxidant treatment in severe preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* **1996**, 15,287–295.
35. **Gupta RK, Patel AK, Shah N, et al.** Oxidative stress and antioxidants in disease and cancer: a review. *Asian Pac J Cancer Prev***2014**;15:4405-4409
36. **Hammod RMA, Khalil MMM, Salem A.** Lipid peroxidation products in pleural fluid for separation of transudates and exudates. *Clin Chem***1995**; 41: 1314-5
37. **Hawfield A, Freedman BI.** Pre-eclampsia: the pivotal role of the placenta in its pathophysiology and markers for early detection. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. **2009**;3(1):65–73.
38. **Hallak M, James DK, S. P.** High Risk Pregnancy Management Options Hypertension in pregnancy. *J Clin Invest* ,**2006**. 772-797
39. **Hetts S.W.** To die or not to die: an overview of apoptosis and its role in disease. *JAMA*,**1998**,279, 300-307.
40. **Hunt, J.S. Chen, H.-L. and Miller, L.** Tumor necrosis factors: pivotal components of pregnancy Biol. Reprod. **1996**; 54, 554–562.
41. **Ioannidou S, Deinhardt K, Miotla J, Bradley J, Cheung E ve ark.** An in vitro assay reveals a role for the diaphragm protein PV-1 in endothelial fenestra morphogenesis. *Proc Natl Acad Sci* **2006**; 103(45): 16770-16775.
42. **Ishihara N, Matsuo H, Murakoshi H, Laoag-Fernandez JB, Samoto T ve ark.** Increased apoptosis in the syncytio trophoblast in human term placentas complicated by either preeclampsia or intrauterine growth retardation. *Am.J.Obstet.Gynecol*. **2002**,186(1), 158–166.
43. **Jaimes EA, Hua P, Tian RX, Raij L.** Human glomerular endothelium: Interplay among glucose, free fatty acids angiotensin II and oxidative stress in hyperglycemia. *Am J Physiol Renal Physiol* **2010**; 298: 125-132
44. **Jauniaux E, Hempstock J, Greenwold N, Burton GJ.** Trophoblastic oxidative stress in relation to temporal and regional differences in maternal placental blood flow in normal and abnormal early pregnancies. *Am J Pathol* **2003**;162:115-25.
45. **Jomova K, Valko M.** Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology* **2011**;283: 65-87. 13.
46. **Ioannidou S, D. K.** An in vitro assay reveals a role for the diaphragm protein PV-1 in endothelial fenestra morphogenesis. **2006**.
47. **Jaimes EA, H. P.** Human glomerular endothelium: Interplay among glucose, free fatty acids angiotensinII and oxidative stress in hyperglycemia. *Am J Physiol Renal Physiol* **2010**, 298: 125-132
48. **Karin M, Haslinger A, Holtgreve H, Cathala G, Slater E ve ark.** Activation of a heterologous promoter in response to dexamethasone and cadmium by metallothionein gene Y-flanking DNA. *Cell*,**1984**, 36, 371-379.

49. **Kanner J, German JB, Kinsella JE.** Initiation of lipid peroxidation in biological systems. *Crit Rev Food Sci Nutr* **1987**;25:317-364.
50. **Kaufmann P, Black S, Huppertz B. (2003).** Endovascular trophoblast invasion implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod*, 1-7.
51. **Kelly FJ, Mudway IS.** Protein oxidation at the air-lung interface. *Amino Acids.* **2003**;25:375-396.
52. **Kitajima I, Nakajima T, Imamura T, Takasaki I, Kawahara K ve ark.** Induction of apoptosis in murine clonal osteoblasts expressed by human T-cell leukemia virus type I tax by NF- κ B and TNF- α . *J. Bone Miner. Res.* **1996**, **11**, 200-210
53. **Kulaksız G, Sancar A.** Nükleotid eksizyon onarımı ve kanser. *Turk J Biochem*, **2007** 32 (3): 104-111.
54. **Kumar H, Kawai T, Akira S.** Pathogen recognition by the innate immune system. *Int Rev Immunol*, **2011**, 30: 16-34.
55. **Levy R, Smith SD, Chandler K, Sadovsky Y. & Nelson DM.** Apoptosis in human cultured trophoblasts is enhanced by hypoxia and diminished by epidermal growth factor. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* **2000**, **278**, 982-988.
56. **L.L. Jardim, D.R. Rios, L.O. Perucci, L.P. de Sousa, K.B. Gomes ve ark.** Is the imbalance between pro-angiogenic and anti-angiogenic factors associated with preeclampsia? *Clin. Chim.* **2015**, Acta 20 (447), 34-38.
57. **Lyras L, Cairns NJ, Jenner A, Jenner P, Halliwell B:** An assessment of oxidative damage to proteins, lipids, and DNA in brain from patients with Alzheimer's disease. *J Neurochem.* **1997**, 68: 2061-2069.
58. **Mates JM, Sanchez-Jimenez F.** Antioxidant enzymes and their implications in pathophysiologic processes. *Frontiers in Bioscience*, **1999**, 4:339-345.
59. **Matsushita H, Morishita R, Nata T, Aoki M, Nakagami H ve ark.,** Hypoxia-induced endothelial apoptosis through nuclear factor-kappaB (NF- κ B)-mediated bcl-2 suppression: in vivo evidence of the importance of NF- κ B in endothelial cell regulation. *Circ. Res.* **2000**, 86, 974-981.
60. **Mihailovic M, Cvetkovic M, Ljubic A, et al.** Selenium and malondialdehyde content and glutathione peroxidase activity in maternal and umbilical cord blood and amniotic fluid. *Biol Trace Elem Res* **2000**; **73**: 47-54
61. **Mittendorf R, Pryde PG.** Magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *N Engl J Med* **2009**; **360**(2): 189e90. author reply 190.
62. **M.O. Hengartner,** The biochemistry of apoptosis, *Nature*, **2000**, 407 (6805) , 770-776,
63. **Mushambi MC, Pinnock C, Lin T, Smith T,** Physiology of pregnancy, *Fundamentals of Anaesthesia*, London: Greenwich Medical Media Ltd. **2002**, 511-27
64. **Nakahara H, Song J, Sugimoto M, Hagihara K, Kishimoto T ve ark.** Anti-interleukin-6 receptor antibody therapy reduces vascular endothelial growth factor production in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **2003**. 48: 1521-1529.
65. **Navarro A, Boveris A.** Rat brain and liver mitochondria develop oxidative stress and lose enzymatic activities on aging. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **2004**; **287**: 1244-1249
66. **Nishimoto N, Yoshizaki K, Tagoh H, Monden M, Kishimoto S ve ark.** Elevation of serum interleukin 6 prior to acute phase proteins on the inflammation by surgical operation. *Clin Immunol Immunopathol*, **1989**, 50: 399-401.
67. **Nordberg J, Arner ES.** Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. *Free Radical Biol Med.* **2001**; **31**: 1287-1312.
68. **Rane SM, Pandis GK, Guirgis RR, Higgins B, Nicolaides KH.** Pre - induction sonographic measurement of cervical length in prolonged pregnancy: the effect of parity in the prediction of the need for Cesarean section. *Ultrasound Obstet Gynecol* **2003**; **22**: 45-8.
69. **Roberts JM.** Endothelial dysfunction in preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol.* **1998**, **16**, 5-15.
70. **Ong SS, B. P. .** Remodeling of myometrial radial arteries in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, **2005**, **192**(2): 572-9.
71. **Orsi NM, Tribe RM.** Cytokine networks and the regulation of uterine function in pregnancy and parturition. *J Neuroendocrinol.* **2008** Feb 8
72. **Özcan O, Erdal H, Çakırca G, Yönden Z.** Oxidative stress and its impacts on intracellular lipids, proteins and DNA. *JCE/Journal of Clinical and Experimental Investigations*, **2015**, 6 (3): 331-336

73. **Özdemir G**, Reaktif oksijen partikülleri (ROP) (Oksidan moleküller serbest radikaller), Roche Bilimsel Eserler Serisi. **1993**
74. **Payne C.M, Bernstein C, Bernstein H**, Apoptosis overview emphasizing the role of oxidative stress, DNA damage and signal transduction pathways. *Leuk. Lymphoma* **1995**, 19, 43–93.
75. **Pazarbaşı AKM.** Polymorphisms in the tumor necrosis factor-alpha gene in Turkish women with pre-eclampsia and eclampsia. *Acta Med Okayama* , **2007**, 153-60.
76. **Pryde PG, Mittendorf R.** Contemporary usage of obstetric magnesium sulfate: indication, contraindication and relevance of dose. *Obstet Gynecol* **2009**; 114(3):669e73.
77. **Powers RW, ER.** Plasma homocysteine concentration is increased in preeclampsia and is associated with evidence of endothelial activation. *Obstet Gynecol*, **1998**, 179:1605-1611.
78. **Power I, Kam P**, Maternal and neonatal physiology, *Principles of Physiology for the Anaesthetist*, **2011**, London Arnold (pg.345-64)
79. **Qin ZH, Wang Y, Nakai M. & Chase TN.** Nuclear factor-kappa B contributes to excitotoxicity-induced apoptosis in rat striatum. *Mol. Pharmacol.* **1998**, 53, 33-42.
80. **Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA ve ark.** Preeclampsia: An endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol* **1989**; 161:1200-1204.
81. **Roebuck, K.A.** Oxidant stress regulation of IL-8 and ICAM-1 gene expression: differential activation and binding of the transcription factors AP-1 and NF- κ B. *Int. J. Mol. Med.* **1999**, 44, 223-230.
82. **S. Elmore**, Apoptosis: a review of programmed cell death, *Toxicol. Pathol.* 35 (4) (**2007**) 495–516.
83. **Stadtman ER, Erlett BS.** Protein oxidation in aging, disease and oxidative stress. *Journal of Biological Chemistry*, **1997**, 272(33), 20313–20316.
84. **Sen. R, and Baltimore, D.** Multiple nuclear factors interact with the immunoglobulin enhancer sequences. *Cell*, **1986**, 46, 705-716.
85. **Sessle BJ.** New insights into peripheral chemical mediators of pain and inflammation. *J Orofac Pain* **2001**; 15:1-39.
86. **Schreck R, Alberman K and Baeuerler PA**, Nuclear factor kappa B: an oxidative stress-responsive transcription factor of eukaryotic cells (a review). *Free Radical R.C.* **1992**; 17, 221-237
87. **Seven A, Candan G.** Antioksidant defense systems. *Cerrahpasa J Med*, **1996**, 27: 41-50.
88. **Suhail M, Suhail MF, Khan H.** Role of vitamin C and E in regulating antioxidant and prooxidant markers in preeclampsia. *J Clin Biochem Nutr.* **2008**; 43:210-20
89. **Shanklin DR, Sibai BM**, Ultrastructural aspects of preeclampsia. I. Placental bed and uterine boundary vessels. *Am J Obstet Gynecol.* **1989** Sep; 161(3):735-4
90. **Sharma A, Satyam A, Sharma JB.** Leptin, IL-10, and inflammatory markers (TNF-alpha, IL-6 and IL-8) in preeclamptic, normotensive pregnant and healthy non-pregnant women. *Am J Reprod Immunol.* **2007**; 58(1):21–30
91. **S hiraishi MHM.** Association between oxidized LDL and folate during pregnancy. *Biol Res Nurs* , **2013**. 213-218
92. **Shishodia S, Majumdar S, Banerjee S, Aggarwal BB.** Ursolic acid inhibits nuclear factor-kappa B activation induced by carcinogenic agents through suppression of I κ B kinase and p65 phosphorylation: correlation with down-regulation of cyclooxygenase 2, matrix metalloproteinase 9, and cyclin D1. *Cancer Res* **2003**; 63(15):4375–83
93. **Sibai BM, Caritis SN, Thom E, Klebanoff M, McNellis D ve ark.** Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin in healthy, nulliparous pregnant women. The National Institute of Child Health and Human Development Network of *Maternal-Fetal Medicine Units. N. Engl. J. Med.* **1993**, 329, 1213–1218
94. **Sibai BM, Ewell M, Levine RJ, Klebanoff MA, Esterlitz J ve ark.** Risk factors associated with preeclampsia in healthy nulliparous women, The Calcium for Preeclampsia Prevention (CPEP) Study Group, *Am J Obstet Gynecol.* **1997**, 177, 1003-10,
95. **Şen C, Madazlı R, Erdinç S, Demirkıran F, Ocak V ve ark.** Gebelik ve Hipertansiyonda klinik yönetim. *Kadın Doğum Dergisi*, **1992**, 1:9-12,
96. **Teran E, Escudero C, Moya W, Flores M, Vallance P ve ark.** Elevated C-reactive protein and pro-inflammatory cytokines in women with preeclampsia. *Int J Gynecol Obstet* **2001**; 75(3): 243-9.

97. **Takagi Y, Nikaido T, Toki T, Kita T, Kanai M ve ark.** Levels of oxidative stress and redox-related molecules in the placenta in preeclampsia and fetal growth restriction. *Virchow Arch* **2004**;444:49e55.
98. **Valko M, Morris H, Cronin MT.** Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem* **2005**;12:1161-1208.
99. **Vitoratos N, Economou E, Iavazzo C, Panoulis K, Creatsas G.** Maternal serum levels of TNF-alpha and IL-6 long after delivery in preeclamptic and normotensive pregnant women. *Mediators Inflamm.* **2010**; 908649
100. **Walsh SW, Wang Y.** Trophoblast and placental villous core production of lipid peroxides, thromboxane, and prostacyclin in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* **1995**;80:1888–1893.
101. **Wang Y, Zhao S. San Rafael (CA):** Morgan & Claypool Life Sciences; Body, Development of the Fetal Membranes and Placenta, (2010).
102. **Wang Y, Walsh SW.** Antioxidant activities and mRNA expression of superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase in normal and preeclamptic placentas. *J Soc Gynecol Investig.* **1996**; 3:179–184.
103. **Wiktor H, Kankofer M.** Catalase activity in normal and preeclamptic placentas. *Ginekol Pol* **2001**;72(12):1228–32.
104. **Yan JY, Xu X.** Relationships between concentrations of free fatty acid in serum and oxidative-damage levels in placental mitochondria and preeclampsia. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* **2012**;47(6):412
105. **Yildirim A, Altinkaynak K, Ahsoy H, Sahin YN, Ahay F.** Plasma xanthine oxidase, superoxide dismutase and glutathione peroxidase activities and uric acid levels in severe and mild preeclampsia. *Cell Biochem Funct.* **2004**;22:213-7
106. **Yiyenoğlu ÖB, Uğur MG, Özcan HÇ, Can G, Öztürk E ve ark.** Assessment of oxidative stress markers in recurrent pregnancy loss: a prospective study, *Arch. Gynecol. Obstet.* **2014**, 289 (6) 1337–1340.
107. **Yui, J, Garcia-Loret M, Wegmann, T.G. et al.** Cytotoxicity of tumour necrosis factor-alpha and gamma interferon against primary human placental trophoblasts. *Placenta*, **1994**;15, 819–935.
108. **Zhang, Y, Gu Y, Lewis, D.F. and Wang, Y.** Reduced cellular glutathione reductase activity and increased adhesion molecule expression in endothelial cells cultured with plasma of women with preeclampsia. *J. Soc. Gynecol. Investig*, 2006;412–417.
109. **Zusterzeel PL, Rütten H, Roelofs HM, Peters WH, Steegers EA.** Protein carbonyls in decidua and placenta of pre-eclamptic women as markers for oxidative stress. *Placenta*, **2001**, 213–219

ÖZGEÇMİŞ

1991 yılında Hatay'ın Antakya ilçesinde doğdu. 2009 yılında Gaziantep Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü'nü kazandı ve 2013 yılında mezun oldu. 2014 yılında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Biyokimya ve Genetik Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine başladı.

