



**GEBELİK KOMPLİKASYONLARINDA SERUM ÇİNKO, BAKIR VE
SERÜLOPLAZMİN'İN ÖNEMİ**

Habibe DURMUŞOĞLU

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

EYLÜL 2014

Habibe DURMUŞOĞLU tarafından hazırlanan ‘‘Gebelik komplikasyonlarında serum çinko, bakır ve seruloplazmin’in önemi’’ adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Gazi Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Hatice PAŞAOĞLU

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum

Başkan : Prof. Dr. Nedret KILIÇ

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum

ye : Prof. Dr. Nuray BOZKURT

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.....

Tez Savunma Tarihi: 03./09/2014

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Yüksek Lisans Tezi olması için gerekli Őartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

.....
Doç. Dr. Ufuk KOCA ÇALIŐKAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Habibe DURMUŞOĞLU
11.08.2014

GEBELİK KOMPLİKASYONLARINDA SERUM ÇİNKO, BAKIR VE
SERÜLOPLAZMİN'İN ÖNEMİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Habibe DURMUŞOĞLU

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Eylül 2014

ÖZET

Çalışmamızda gebelik komplikasyonlarından preeklampsi ve missed abortus hastalarında çinko bakır ve serüloplazmin aktivitesini inceledik. Çalışmada preeklampsili hastalar, aynı haftalardaki sağlıklı gebeler ile; missed abortus hastaları da aynı haftalardaki sağlıklı kontrol gebelerle karşılaştırılmıştır. Preeklampside çinko düzeyinde kontrollere göre anlamlı bir fark gözlenmezken serum bakır düzeyi ve serüloplazmin oksidaz aktivitesinde artış olduğu tespit edilmiştir. Missed abortus tanılı hastalarda ise sağlıklı kontrol gebelere göre serum çinko düzeylerinde anlamlı fark gözlenmemişken serum bakır düzeyi ve serüloplazmin oksidaz aktivitesinde azalmanın olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçlar bize gerek preeklampsi gerekse missed abortus için bakır ve serüloplazmin oksidaz parametrelerinin önemli olabileceğini düşündürmektedir.

Bilim kodu : 1010
Anahtar Kelimeler : Preeklampsi, Missed Abortus, Çinko, Bakır, Serüloplazmin Oksidaz Aktivitesi
Sayfa Adedi : 65
Danışman : Prof. Dr. Hatice PAŞAOĞLU

THE IMPORTANCE OF SERUM ZINC, COPPER AND CERULOPLASMIN IN
PREGNANCY COMPLICATIONS

(M. Sc. Thesis)

Habibe DURMUŞOĞLU

GAZİ UNIVERSITY
INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

September 2014

ABSTRACT

In this paper we analyzed preeclampsia in pregnancy complications and zinc copper and ceruloplasmin activity in missed abortus patients. In the study preeclampsia patients are compared with the healthy control pregnant women in the same week; and missed abortus patients are compared with the healthy control pregnant women in the same week. While no significant differences are observed on the zinc level in preeclampsia, it is determined that there is increase in serum copper level and ceruloplasmin oxidase. While no significant differences are observed on the serum copper level in the patients diagnosed with missed abortus according to the healthy pregnant women, it is determined that there is decrease in serum copper level and ceruloplasmin oxidase activity. These results are showing us that copper and ceruloplasmin oxidase parameters might be important both for preeclampsia and missed abortus.

Science Code : 1010

Key Words : Preeclampsia, Missed Abortion, Zinc, Copper, Ceruloplasmin Oxidase
Activity

Page Number : 65

Supervisor : Prof. Dr. Hatice PAŞAOĞLU

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince bana hep destek olan, her olumsuzluğa anlayışla yaklaşan, tecrübelerinden faydalandığım, gerek eğitim süresinde gerek manevi anlamda desteğini hep hissettiğim sayın hocam Prof. Dr. Hatice Paşaoğlu'na teşekkürü bir borç bilirim.

Ders dönemim boyunca derslerini aldığım ve bana katkısı çok fazla olan Biyokimya bölümü hocalarım Prof. Dr. Neslihan Bukan'a, Prof. Dr. Ayşe Bilgehan'a, Prof. Dr. Banu Çaycı'ya, Prof. Dr. Cemal Çevik'e, Prof. Dr. Nilgün Altan'a, Prof. Dr. Mustafa Kavutçu'ya, Prof. Dr. Aysel Arıcıoğlu'na çok teşekkür ederim.

Çalışmayı yürüttüğüm Kadın Doğum ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim görevlisi Prof. Dr. Nuray Bozkurt ile klinikte bana gösterdikleri iyi niyet ve yardımlardan dolayı bölüm asistanları Dr. Aytekin Valadova'ya, Dr. Zahid Ağayev'e, Dr. Zeynep Utkan'a, Dr. Fatma Uzun'a ve klinik hemşirelerine çok teşekkür ederim.

Tez çalışmamda her türlü desteği benden esirgemeyen Biyokimya Laboratuvarı hocalarım Öğrt. Gör. Şehri Elbeğ'e, Doç. Dr. Özlem Gülbahar'a, Yard. Doç. Dr. Canan Demirtaş'a, asistanlarımızdan Gökçe Atikeler'e, Ayşe Tuncel'e, Murat Kocabıyık'a, Yüksek lisansa başlamamda ki en büyük destekçim Ülkü Gürsoy'a, çalışma arkadaşlarım Sibel Karahan'a, Gülsüm Öztürk'e, Zeynep Sefer'e, Derya Düzgören'e ayrıca laboratuvarda bana emeği geçen bütün teknisyen arkadaşlarıma sonsuz teşekkürler... Bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım aile dostumuz Revan Mustafayev'e teşekkürü bir borç bilirim.

Desteği, ilgisi, sevgisiyle her şeyi başarabileceğimi gösteren canım eşime, değerlerini bir kere daha anladığım, fedakârlıklarından ve her türlü desteklerinden dolayı canım aileme, benim için zor birkaç sene olan bu dönemde hayata tutunmamı sağlayan herkese ve her şeye çok çok teşekkürler...

Habibe DURMUŞOĞLU

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ETİK BEYAN.....	iv
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	x
GRAFİKLERİN LİSTESİ	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Preeklampsi	3
2.1.1. HELLP sendromu.....	5
2.1.2. Anne ve bebek açısından risk durumları	6
2.1.3. Preeklampsinin patofizyolojisi	7
2.1.4. Preeklampsinin önlenmesi.....	7
2.2. Abortus	8
2.2.1. Oluş zamanlarına göre abortuslar.....	8
2.2.2. Klinik seyrine göre abortuslar	9
2.2.3. Etyoloji.....	10
2.3. Çinko	14
2.3.1. Akrodermatitis enteropatika.....	15
2.3.2. Çinko eksikliğinde ortaya çıkan klinik durumlar ve genlerle ilişkisi	17

2.4. Bakır	21
2.4.1. Bakır metabolizması.....	23
2.5. Serüloplazmin.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. Kullanılan Cihazlar.....	27
3.2. Kullanılan Kimyasallar.....	28
3.3. Çinko Çalışması İçin Standart Hazırlama	28
3.4. Bakır Çalışması İçin Standart Hazırlama	29
3.5. Serüloplazmin Aktivitesi Tayini	31
3.6. İstatistiksel Değerlendirme	32
4. BULGULAR	33
4.1. Missed Abortus ve Kontrol Gruplarına Ait Sonuçlar.....	33
4.2. Preeklampsi ve Kontrol Gruplarına Ait Sonuçlar	38
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ	49
KAYNAKLAR	51
EKLER.....	62
EK-1.Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Değerlendirme Formu	63
ÖZGEÇMİŞ	65

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 3.1. Preeklampsi ile kontrol grubunun gebelik yaşı, gebelik süresi ve fetal doğum ağırlıklarının karşılaştırılması	27
Çizelge 3.2. Çinko çalışması için hazırlanan standardın dilüsyon oranları.....	29
Çizelge 3.3. Bakır çalışması için hazırlanan standardın dilüsyon oranları	30
Çizelge 4.1. Missed abortus ve kontrol gruplarının karşılaştırma sonuçları	33
Çizelge 4.2. Çinko, bakır ve serüloplazmin oksidaz arasındaki korelasyonlar	36
Çizelge 4.3. Preeklampsi ve kontrol gruplarının karşılaştırma sonuçları.....	38
Çizelge 4.4. Çinko, bakır ve serüplazmin oksidaz arasındaki korelasyonlar	40

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Bakırın hücre içine alınması ve safra kanaliküllerine atılması işlemi.....	24
Şekil 2.2. Serüloplazmin molekülü	25
Şekil 3.1. AA-7000 Seri Shimadzu marka atomik absorpsiyon spektrofotometresi.....	28
Şekil 4.1. Missed abortus ve kontrol gruplarına göre gebelik haftası ortalamasının değişimi	34
Şekil 4.2. Missed abortus ve kontrol gruplarına göre yaş ortalamasının değişimi.....	34
Şekil 4.3. Missed abortus ve kontrol gruplarına göre serum çinko ortalamasının değişimi	35
Şekil 4.4. Missed abortus ve kontrol gruplarına göre serum bakır ortalamasının değişim	35
Şekil 4.5. Missed abortus ve kontrol gruplarına göre serum serüloplazmin oksidaz ortalamasının değişimi	36
Şekil 4.6. Preeklampsi ve kontrol gruplarına göre serum çinko ortalamasının değişimi	39
Şekil 4.7. Preeklampsi ve kontrol gruplarına göre serum bakır ortalamasının değişimi	39
Şekil 4.8. Preeklampsi ve kontrol gruplarına göre serüloplazmin oksidaz ortalamasının değişimi	40

GRAFİKLERİN LİSTESİ

Grafik	Sayfa
Grafik 3.1. Çinko kalibrasyon eğrisi.....	29
Grafik 3.2. Bakır kalibrasyon eğrisi.....	30
Grafik 4.1. Çinko ile bakır arasındaki korelasyonun grafiksel olarak gösterimi	37
Grafik 4.2. Serüloplazmin oksidaz ile çinko arasındaki korelasyonun grafiksel olarak gösterimi.....	37
Grafik 4.3. Serüloplazmin oksidaz ile bakır arasındaki korelasyonun grafiksel olarak gösterimi.....	38
Grafik 4.4. Serüloplazmin oksidaz ile bakır arasındaki korelasyonun grafiksel olarak gösterimi.....	41

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Kısaltmalar	Açıklama
ACOG	American Collage of Obstetricians and Gynecologist
HELLP	Hemolysis Elevated Liver Enzymes Low Platelets
DIK	Dessemine İnvasküler Koagülasyon
TSH	Tiroid stimulan hormonu
MT	Metallotiyonein
KC	Karaciğer
PPD	p-fenilen diamin
CP	Serüloplazmin
MDA	Malondialdehid

1. GİRİŞ

Gebeliğin hipertansif hastalığı olan preeklampsi, gebelikte en sık görülen komplikasyon olup, insidansı ülkeler ve bölgeler arasında farklılık göstermekle birlikte %5-10'dur. Ayrıca maternal ve perinatal mortalite ve morbiditenin başta gelen nedenidir [1]. Annede ablasyon plasenta, intraserebral kanama, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği ve ölüme neden olabilirken; fetüste büyüme geriliği ve fetüsün ölümüne yol açmaktadır [2,3]. Hastalık kan basıncında hafif yükselme ile değişik organ disfonksiyonlarının eşlik ettiği ciddi hipertansiyona kadar değişebilen geniş bir yelpazede kendini göstermektedir [3].

1977 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO), gebelik ürününün ağırlığı ve gebelik sürecini kriter alarak abortus tanımını getirmiştir. Bu tanıma göre 20. gebelik haftasından önce, 500gr'dan daha az embriyo veya fetüs ve eklerinin, tamamının ya da bir kısmının uterus kavitesi dışarısına atılmasına abortus denilmektedir [4].

Missed abortus, intrauterin fetal yaşam kaybının olduğu ancak diğer abortus tiplerinde görülen kanama ve servikal dilatasyon gibi bulguların olmadığı durumdur. Fetüsün uzun süre ölü olduğu halde uterus kavitesi dışına atılmaması, olarak tanımlanır [5].

Bakır, organizmada bulunan ve bazı enzimlerin yapısında yer alan esansiyel bir eser elementtir. Redoks aktive edici bir metal olduğu için oksidatif stres üzerine etkisi söz konusudur [6,7]. Eritrosit oluşumunda, doku demirinin serbest bırakılmasında, kemik, merkezi sinir sistemi ve bağ doku gelişmesinde önemli rol oynar [8,9]. İntravasküler bakırın %90-95 kadar karaciğerde sentezlenen, serüloplazminle taşınır [10]. Preeklampside de en çok harabiyet gören organ karaciğerdir. Serüloplazmin stres durumlarında kanda uzun süre yüksek kalan bir akut faz reaktanı olarak da tanımlanmaktadır. Bazı çalışmalarda serüloplazminin antioksidan özelliği saptanmıştır [11-13].

Çinko insan metabolizmasında çeşitli enzimler aracılığı ile yaşam için normal büyüme ve gelişmede çok önemli rol oynar. Hücre büyümesi, bölünme ve farklılaşmasında yeralan çinkonun özellikle bebeklik, çocukluk, adolosan ve hamilelik gibi hücre üretiminin arttığı hızlı büyüme dönemlerinde çok önemli olduğu gösterilmiştir [14]. Gebelikte yeterli miktarda çinko, bakır değerleri gebeliğin normal seyrinde, komplikasyonsuz bir doğum ile anne ve bebek sağlığı için önem taşımaktadır.

Bu alışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakóltesi Hastanesi Kadın Doğum ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran, missed abortus tanısı almış gebelerve preeklampsi tanısı konmuş gebeler ile aynı gebelik dönemleri içerisinde kontrol grubu gebelerden alınan numunelerde gerçekleştirilmiştir. Çalışmada, kontrol grupları ve hastaların, gebelik dönemlerindeki serum çinko, bakır ve seruloplazmin düzeylerini inceleyerek, bu parametrelerin düşük yapanlarve preeklampsi gibi komplikasyonlara olası etkilerini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon

A- Preeklampsi

- 1- Hafif
- 2- Ağır

B- Eklampsi

2.1. Preeklampsi

Tanım:

Preeklampsi gebeliğe özel, endotel disfonksiyonu ve vazospazma sekonder azalmış organ perfüzyonu ile seyreden bir durumdur.

Tanı kriterleri:

20. gebelik haftasından sonra, daha önce kan basıncı ölçüleri olan kadında sistolik kan basıncının 140mmHg ve üzeri ve/veyadiastolik kan basıncının 90mmHg ve üzerinde ölçülmesi

24 saatlik idrarda 300mg ve üzeri protein atılımı

Başlıca genç primigravidlerin hastalığıdır. Olguların 2/3'si nullipar olup, birlikte olan risk faktörleri şunlardır:

- 15 yaş altı ve 35 yaş üstü,
- Siyahi ırk,
- Düşük sosyoekonomik sınıf
- Birinci derecedeki yakın akrabalarda preeklampsi öyküsü
- Çoğul gebelik
- Mol hidatiform

- Daha önceki gebeliklerde preeklampsi öyküsü
- Daha önceki kronik hipertansiyon ve renal hastalığın oluşu,
- Hidrops (izoimmün yada nonimmün) oluşu,
- Class B-F diyabet oluşu
- 28. haftada angiotensin sensitivitesinde artış,
- 23-30. haftada pozitif roll-over testi
- Anormal uterine duppler flow velocimetry

Sistolik/diyastolik>2.6

Resistans indeks >0.58

Notch bulunuşu

- Daha önceki gebeliklerinde intrauterine ölüm veya büyüme geriliğinin söz konusu oluşu,
- Büyük bir plasenta ile birlikte olan herhangi bir durum, preeklampsi riskini arttırır [15-18].

Preeklampsi hafif ve ağır olarak iki gruba ayrılır:

2002 ACOG (American Collage of Obstetricians and Gynecologist) ağır preeklampsi kriterleri [19]:

- 1- Kan basıncının en az altı saat arayla ölçülüp ve sistolik kan basıncının 160mmHg ve üzeri, diastolik basıncın 110mmHg ve üzeri ölçülmesi
- 2- 24 saatlik idrarda 5g ve üzeri protein saptanması ve en az 4 saat arayla iki rastgele alınmış idrar örneğinde dipstikle 3+ yada daha fazla proteinüri saptanması
- 3- Oliguri (24 saatlik idrar çıkışının 500ml'den az oluşu)
- 4- Serebral ve vizuel bozukluklar (göz dibi muayenesinde papilla ödemi, eksuda yada hemoraji saptanması)
- 5- Pulmoner ödem veya siyanoz

6- Epigastrik ağrı veya sağ üst kadrın ağrısı

7- Karaciğer fonksiyonlarının bozulması

Tüm bu kriterler dışında kalan hastalar hafif preeklampsi sınıfında değerlendirilir. Eklampsi ve preeklampsi bulgularına başka bir nedenle bağlanamayan konvülsiyon ve/veya komanın eklenmesi durumudur. Sıklıkla şiddetli preeklampsi olan bulgularda epigastrik ağrı, baş ağrısı, sağ üst kadrın ağrısı ve ödem gibi semptomlar vardır.

Eklampside birbirini izleyen 3 dönem vardır:

1. Progromal dönem
2. Tonik-klonik kasılmaların başlaması
3. Koma

Eklamptik nöbetlerin %50'si doğumdan önce, %30'u doğum sırasında, %20'si doğumdan sonra görülür [15, 20].

2.1.1. HELLP sendromu

İlk defa 1982 yılında Dr. Weinstein tarafından yayınlanan ve şiddetli preeklampsi olgularında hemoliz karaciğer enzim yüksekliği trombositopeni ile kendini gösteren bir durumdur. Gebelikte hipertansif hastalıkların en ileri formu olum neredeyse tüm vücut sistemini etkiler. İsmi, görülen üç temel bulgunun isimlerinin başharflarından gelir;

- Hemolysis (hemoliz, kırmızı kan hücrelerinin yıkılması)
- Elevated Liver Enzymes (karaciğer enzimlerinde artma)
- Low Platelets (kanın pıhtılaşmasını sağlayan trombositlerdeki azalma)

HELLP Sendromu genellikle gebeliklerin %0.2-0.6 'sında görülür. Preeklamptik hastaların %12'sinde ortaya çıkar. Hastaların %11'i 27. haftadan daha küçük gebeliklerdir. Vakaların %31'inde ise doğumdan sonraki ilk 7 günde ortaya çıkar. Postpartum HELLP adı verilen bu tablo en sık doğumdan sonraki ilk 48 saatte gelişme gösterir. Anne kaybı oranı

%1,1'dir. Bebeklerin ise %40-60'ı ya anne karnında ya da doğumdan sonra kaybedilir. Bebeklerdeki en sık ölüm nedeni plasentanın erken ayrılması, bebeğin oksijensiz kalması ve prematür doğumdur.

HELLP sendromu çok önemli bir durum olan Dissemine İntravasküler Koagülasyon (DIK)'a da sebep olabilir. Bu durumda hastanın kan pıhtılaşma sistemi bozulmuştur. Kan damar içinde önce pıhtılaşır sonra çözülür. Bu kısır döngü hasta kaybına kadar devam eder. Bazı HELLP durumu olguların vakarlarında hipertansiyon olmayabilir ya da olsa bile çok sınırdaki bir yükselme gözlenir. Bu nedenle HELLP sendromu tanısında hipertansiyon şart değildir. Bebek ölümü genelde erken doğuma ve plasenta kazalarına bağlı gelişirken anne ölümlerinin en sık sebebi DIK ve karaciğer yırtılmasıdır [15].

2.1.2. Anne ve bebek açısından risk durumları [21]

Gebelik tansiyonu yüksek olan anne adayları böbrek hasarı bakımından risk altına girmektedir. Bu annelerde doğumu takiben kan basıncının normale dönmesi ve kronik hipertansiyon hastası olma durumu mevcuttur. HELLP sendromu olan hastalarda ise bazı komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir:

- Karaciğer yıkılması
- Hipoglisemi
- DIK
- Nörolojik yakınmalar
- Plasentanın erken ayrılması ve buna bağlı gelişen birtakım komplikasyonlar
- Akut böbrek yetmezliği
- Herhangi bir dokuda oksijen yetmezliğine bağlı enfarktüs
- Beyin kanaması
- Pankreas iltihabı
- İnme
- Akciğer ödemi
- Solunum problemleri
- Beyin ödemi
- Konvülsiyonlar
- Ölüm

-En sık anne ölüm sebebi karaciğer yırtılmasına bağlı olarak gelişen ani ve sürekli karın içi kanamalarıdır.

2.1.3. Preeklampsinin patofizyolojisi

Preeklampsinin kökeni tam olarak bilinmese de yüksek ihtimalle multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Patofizyolojinin temelinde trofoblastlar tarafından gerçekleştirilen arteriyel invazyon ve plasental yatakta oluşan lokal anormal feto-maternal immun etkileşim yer almaktadır [22-25]. Bozulmuş olan plasental perfüzyon sonucunda dokuda oksidatif stres ortaya çıkmakta ve bu durum plasentatada apoptoza yol açmaktadır [26-27]. Sonuçta sistemik endotelial hücre disfonksiyonu ve artmış immun cevap ortaya çıkar [17,28-29]. Preeklampside maternal ve fetal dokular arasında immünolojik uyumsuzluk sonucu trofoblastik invazyonun yetersiz olduğu ileri sürülmektedir [30]. Maternal spinal arteriyetersiz trofoblastik invazyonu, düşük dirençli uteroplental dolaşımının gelişiminde başarısızlık oluşturarak yetersiz plasentasyona sebep olmaktadır [31]. Normal plasentasyonda ekstravillöz trofoblastlar maternal spiral arterlerin elastik lamina ve orta düz kas tabakalarını invaze eder [32-33]. Böylece spiral arterler daha geniş çaplı vazokonstriksiyon yeteneği azalmış, yüksek akımlı düşük rezistanlı damarlara dönüşürler [34] ve plasental yatağın perfüzyonu artırılır [35]. Preeklampside plasenta ve plasenta damar yatağının bu fizyolojik değişikliklerin tamamlanmadığı ve plasental enfarktlerin olduğu saptanmıştır [36]. Plasental kan akımındaki yetersizliğin en yaygın bir diğer bulgusu ise birçok preeklampitik gebe plasentasında tespit edilen infarktlerdir [37]. Gebe ratlar üzerinde yapılan çalışmalarda ratların uteroplental kan akımındaki azalma arteriyel kan basıncı ve proteinüride anlamlı bir artış olmuştur ve uteroplental kan akımının kısıtlandığı gebe ratlardaki gelişme geriliği kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur [38-39]. Plasental invazyon yetersizliğine bağlı kronik uteroplental iskeminin preeklampsi patofizyolojisindeki önemi bu çalışma ile gösterilmiştir. preeklampitik kadınlardan doğan fetüslerden yaklaşık %30'unda gelişme geriliği mevcuttur [40].

2.1.4. Preeklampsinin önlenmesi

Yapılan araştırmalarla preeklampsinin tam olarak önlenmesi için etkili bir yöntem hala bilinmemektedir. Uygulanan diyetin düzenlenmesi antioksidan takviyesi ve düşük doz aspirin tedavisi preeklampsinin önlenmesi için uygulanan bazı girişimlerdir. Diyetle

kalsiyum alımının azlığı gebelikteki hipertansif hastalıkların gelişiminde etkili olduğu gözlenmiştir [41]. Aspirin kullanımına ilişkin birçok araştırma yapılmış ve gebeliğin 14-16. haftalarında düşük doz aspirin kullanılmaya başlanması önerilmektedir. (80-100 mg) aspirin kullanımı preeklampsi ve gebelik hipertansiyonu insidansını azalttığı gösterilmiştir [42]. Gebelikte kan lipitlerindeki artışla birlikte lipid peroksidasyonu serbest radikal aktivitesi ve antioksidan aktivitede artış gözlenir. Antioksidan aktivitedeki artışın gebelikte gelişen oksidatif strese bağlı olması muhtemeldir. Preeklampitik gebelerde ise antioksidan aktivitenin yeteri düzeyde artmadığı antioksidanların aşırı kullanımına ya da yetersizliğine bağlı olarak erken gebelik aylarındaki gibi kaldığı görülmüştür [43-44]. Erken gebelik haftalarında verilen antioksidan tedavinin serbest radikal oluşumunu azalttığı ve preeklampsiyi engelleyeceği konusunda bazı araştırmalarla gözlenmiştir [45].

2.2. Abortus

Tanım:

Gebeliğin, fetüsün hayatta kalmaya yetecek kadar gelişmesinden önce herhangi bir yolla sonlanmasına abortus (düşük) denir. Birleşik Devlet'lerde bu tanım son normal mensin ilk günü temel alınarak 20 haftadan önce gebeliğin sonlanmasıyla sınırlandırılmıştır. Bir diğer sık kullanılan tanımda ağırlığın 500gr'dan az olan fetüsün doğurtulmasıdır. Dünya Sağlık Teşkilatı (World Health Organization) (WHO) 1977'de gebelik ürününün ağırlığı ve gebelik sürecini kriter olarak abortus tanımı getirmiştir: 20 haftadan önce 500gr'dan daha az embriyo veya fetüs ve eklerinin tamamının ya da bir kısmının uterus kavitesi dışına atılması olayına abortus denir [46].

Abortuslar çeşitli şekillerde sınıflandırılabilir;

2.2.1. Oluş zamanlarına göre abortuslar

Subklinik abortus: Olay fekundasyondan hemen sonraki günlerde gerçekleşir. Bu nedenle kadın gebe kaldığını fark etmez. Sonuçta ya zamanında bir menstrüel kanama ya da birkaç gün geciken bir menstrüel kanama ile gebelik sonlanır.

Erken abortus: Onikinci gebelik haftasının sonuna kadar oluşan abortuslardır. Abortusların %80 den fazlası ilk 12 haftada olmaktadır. Bunların en az yarısına kromozomal anomaliler yol açmaktadır. Bundan sonra düşük oranlarında hızlı bir düşüş olur.

Geç abortus: Gebeliğin 13-20 haftaları arasında oluşan abortuslardır [47].

2.2.2. Klinik seyrine göre abortuslar

- Abortus imminens (Düşük tehdidi)
- Abortus incipiens (Önlenemeyen düşük)
- Missed abortuslar
- Habituel abortuslar
- Septik abortuslar

Abortus imminens (Düşük tehdidi): Yirminci gebelik haftasından önce vaginal kanama olması şeklinde tanımlanır. Gebelerin %20-25'inde ilk aylarda damlama tarzında vaginal kanama olur. Erken gebelikte kanaması olan kadınların yaklaşık yarısında abortus olur. Kanama genellikle azdır ve bu kanama kahverenkli akıntıdan, parlak kırmızıya kadar değişiklik gösterebilir. Kanama genellikle kramp veya pelvik ağrı şeklinde görülen hafif bir ağrı ile birlikte gelir. Pelvik muayenede serviks kapalı ve silinmemiştir. Düşen doku ve membran rüptürü yoktur. Uterus beklenen haftasına uygun büyüklüktedir [48].

Abortus incipiens (Önlenemeyen düşük): Abortus imminens semptomları olan, servikal yetmezliği olmayan gebelerde internal servikal os'un dilate olması ile meydana gelir. Kanama fazladır. Amnion zarı yırtılmıştır ve pelvik ağrı vardır [49].

Missed abortus: Missed abortus, intrauterin fetal viabilite kaybının olduğu ancak diğer abortus tiplerinde görülen kanama, servikal dilatasyon gibi bulguların olmadığı durumdur. Fetusun uzun süredir ölü olduğu halde uterus kavitesi dışına atılmaması, inutero olarak kalması olarak tanımlanır. Günümüzde ultrasonografinin yaygın kullanımıyla fetal ölüm saptanan veya β -hCG'nin yükselmediği hastalara missed abortus (ölü düşük) adı verilmektedir. Etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılmamış olan missed abortusların oluşum mekanizmaları için, diğer abortus tiplerinde olduğu gibi, kromozom anomalileri,

enfeksiyonlar, immunolojik faktörler, endokrin bozukluklar, ilaç kullanımı ve çevresel faktörler sayılabilir [5].

Habitüel abortuslar (Rekürren abortus) Geleneksel olarak son menstürasyon tarihinden itibaren 20. gebelik haftasından önce klinik olarak fark edilmiş, üç veya daha fazla gebelik kaybı olarak tanımlanır. Üreme çağındaki kadınların yaklaşık %1–2 arka arkaya üç veya daha fazla spontan abortus yaşayacaktır [50].

Septik abortuslar: infekte düşüklerde septik maddelerin büyük miktarlarda anne kanına karışması ile ortaya çıkar. Tüm abortusların %6-8'ini oluşturur [51]. Çoğu kez endometrit şeklinde ve uterusu sınırlı olan septik abortuslar, kısa sürede adnekslere yayılıp pelvipertonit, generalize peritonit, sepsis, septik şok ve akut renal yetmezliğe varan fatal bir tabloya dönüşebilir [51-53].

Geniş bir yelpazeye sahip olan spontan abortus %15–40 lık bir insidansa sahiptir. Bunların %75'i 16. haftadan önce, %62'si ise 12. haftadan önce görülmektedir. Gebeliğin tanısı konulmadan gerçekleşen subklinik abortus adını verdiğimiz durum ise %8 oranında izlenmektedir [54].

2.2.3. Etyoloji

Abortusların %80'den fazlası ilk 12 hafta içinde olur ve bu oran bundan sonra hızla düşer [55].

Fetusa ait faktörler

Erken abortusların en azından yarısına kromozomal anomaliler neden olur. Sonra benzer şekilde insidansları hızla düşer. Erken abortusların yaklaşık %50 ile 60'ı fetusun bir kromozomal anomalisiyle bağlantılıdır. Klinik olarak fark edilmiş gebeliklerin yaklaşık olarak %12-15'inin 4. ile 20. gebelik haftaları arasında spontan abortus ile sonlandığı belirtilmektedir. Kromozomal anomalilerin yaklaşık dörtte birinin annedeki, %5'inin de babadaki gametogenez hatalarına bağlı olduğu söylenmiştir [56].

Abortuslarda gözlenen kromozomal anomalilerin %90'dan fazlası anöploidi ve poliploidi gibi sayısal anomalilerdir; geri kalanını translokasyon ve inversiyon gibi yapısal anomaliler ve mosaizm oluşturur [57,58].

Bazı trizomi 21(down sendromu) ve monosomi X (Turner sendromu) olguları spontan abortusla sonlanırken, bazıları doğabilmektedir. Bunun nedeni olarak abortusa giden olgularda bu kromozom anomalilerine eşlik eden fetal etkili başka kromozom anomalilerinin varlığından bahsedilmektedir. Yine ilk trimesterde spontan abortusa yol açan başka bir embriyonal faktör, konjenital organ anomalileridir (Nöral tüp defekti, duodonal atrezi, özefagus atrezisi v.s). Özellikle ilk trimesterde radyasyon, bazı enfeksiyonlar ve kimyasal toksik etkili maddelerde embriyoda teratojenik etki yaratarak spontan abortusa neden olur. İkinci trimesterde spontan abortus nedeni olarak Eritroblastosis Fetalis, plasenta anomalileri de sayılabilir [59,60].

Maternal faktörler

Genellikle 1. Ve 2. Trimester abortuslarına sebep olur.

Enfeksiyonlar: Spesifik enfeksiyon ajanları risk faktörü gibi görülse de bakteriyel ve viral enfeksiyonların tekrarlayan düşüklere sebep olduğu kanıtlanmış değildir. Enfeksiyöz organizmaların gebelik kaybına yol açmasında mekanizmalar halen belirsizdir. Fetusun enfeksiyondan etkilenmesinden ziyade enfeksiyonun uterus duvarını penetre etmesi abortusa sebep olduğu düşünülmektedir. Transplental yolla korion ve amnion sıvısına geçen enfeksiyöz ajanlar, korioamnionit tablosu oluşturmakta, açığa çıkan prostaglandinler uterin kontraksiyonlara neden olmakta ve bunun sonucunda abortus oluşmaktadır [61].

Endokrin bozukluklar: Endokrin faktörler arasında tiroid hastalığı, diabetes mellitus, polikistik over sendromu ve luteal faz defektleri bulunmaktadır. Tiroid hastalığı olan kadınlarda sıklıkla ovulatuvar disfonksiyon ve luteal faz defekti gibi üreme anormallikleri bulunur. Erken gebeliğin metabolik talebinde artmış tiroid hormonu ihtiyacı vardır. Klinik hipertiroidi ile ilişkili olarak abortus riskinde bir artış olmadığı gösterilmiştir. Halen tartışılrsa da klinik olarak ötiroid olan hastalarda dahil, antitiroid antikor varlığının tekrarlayan gebelik kayıpları ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar vardır. Başka bir çalışmada, tiroid fonksiyon testleri normal bulunan tedavi edilmiş hipotiroidi hastalarında gebelik

kayıbı insidansı çok düşük bulunmuş fakat tedavi edilmemiş subklinik hastalığı olan ve belirgin hastalığı olup da yeterli egzojen tiroid hormon replasmanı almayan kadınların da dahil edildiği yüksek tiroid stimulan hormonu (TSH) bulunanlarda belirgin olarak artmış risk bulunmuştur [62-66].

Metabolik regülasyonu iyi olan diyabetik kadınların gebelik kaybı yaşama ihtimali nondiyabetik kadınlardan fazla değildir. Fakat ilk trimesterde artmış kan glukoz ve glikolize hemoglobin seviyeleri olan diyabetik kadınlar, spontan düşükler için önemli ölçüde artmış risk altındadır. Hem spontan abortus hem de major konjenital malformasyonlar insüline bağımlı diyabeti olan kadınlarda artmıştır [67-70].

Beslenme bozuklukları: Diyetle herhangi bir besin eksikliğinin ya da tüm besinlerin orta derecedeki eksikliğinin abortusta rolü olduğuna dair kesin bir veri yoktur.

Toksik nedenler: Ameliyathanelerde çalışan bayanlarda, spontan abortus insidansının yüksek olduğu belirtilmektedir. Anestezik gazların fetusa olan toksik etkisi, çevre kirliliği, sigara ve alkol, radyasyon, talidomid, kurşun zehirlenmesi, uzun süreli maternalhipoksi, folik asit antagonistleri, annenin X ışınlarına maruz kalması abortus ve konjenital anomalili bebek riskini artırmaktadır. Yalnız X ışınlarının embriyotoksik etki göstermesi içingebe kadının 5 rad üzerinde X ışınına maruz kalması gerekmektedir. Ayrıca her gün içilen yarım paket sigara spontan gebelik kaybı riskini 1,2 kat artırmaktadır [71].

Genital organ anomalileri, pozisyon bozuklukları ve tümörleri: Uterus kavitesini çok küçülten konjenital anomaliler (füzyon bozuklukları, bikornuat uterus, uterin septum v.s) myom, fibromyomlar (özellikle submuköz ve intramural olanlar) aşırı retrofleksiyon durumundaki inkansere uterus olguları genelde geç abortus insidansında artışa neden olmaktadır. Uterin anomaliler uzun zamandır gebelik kayıpları ve obstetrik komplikasyonlar ile ilişkilendirilmektedir. Konjenital uterin malformasyonlu kadınlardaki gebelik kayıplarının patogenezi tam bilinmemektedir. Fakat genel olarak azalmış intrauterin hacimle veya vasküler desteğin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir [72].

Bikornuat uteruslu kadınlarda yapılan çalışmalarda düşük oranı yaklaşık %30 olarak bulunmuştur. Konjenital uterin anomalilerle ilişkili olarak oluşan servikal yetmezlik insidansı bikornuat uterusu olanlarda en yüksektir ve vaka serilerinde servikal serklajın

fetal yaşam beklentisini yükseltebildiği gösterilmiştir [73-75]. Septat uterus en sık görülen gelişimsel uterin anomalisidir. Hem tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda hem de genel popülasyonda majör malformasyonların %80-90'ını kapsamaktadır. Ayrıca kötü gebelik sonuçları ile en fazla ilişkili bulunan malformasyondur. Yapılan çalışmalarda uterus septus ile ilişkili gebelik kaybı oranı yaklaşık %65 olarak bulunmuştur [73,76-78].

Travmalar: Gebeliğin 14. haftasından önceki dönemlerdeki elektrik çarpmaları, amniyosentez girişimleri, ateşli ve delici silah yaralanmaları, trafik kazaları ve ekstra genital orijinli peritonitis tabloları sayılabilir. İlk trimester içinde yapılan laparotomide %30 abortus olduğu bildirilmektedir. Daha ileri haftalarda abortus oranı hızla düşmekte ve 16. hafta civarında %4 olmaktadır [60].

İmmünolojik hastalıklar: Fetus immünojeniktir ve gebeliğin 12. haftasında fetal HLA klas-II antijenleri belirirler. Yarı antijen yapısı babaya ait (paternal) olduğu için fetusa, esas itibariyle bir semi-allograft gibi bakılabilir. Ancak aralarında yüzeysel bir organ-graft benzerliği bulunsu bile allogenik plasenta ve maternal uterus arasındaki ilişkiler, transplantasyon biyolojisinde geçerli kurallara göre yönetilemez. Implantasyon, fetustan derive olmuş yabancı hücrelerin belli ölçüde maternal dokulara invazyonunu gerektirir. Buna rağmen gebelik olayı Host Versus Graft benzeri bir immün tepkiye yol açmıyor. Hemen söylemek gerekirse, gebeliğin oluşması ve güvenle sürmesi, aslında fetal ve paternal antijenlere karşı immün tepkisizliği değil, tam tersine maternal bir immün tepkinin doğmasını gerekli kılmaktadır. Nitekim anne ve babanın MHC (özellikle HLA klas-II ve HLA-B antijenleri) yakınlığı ne kadar fazla ise implantasyon şansı o kadar azalmakta ve tekrarlayan spontan düşüklüklerin sayısı artmaktadır. Bu kadınlar, babanın MHC antijenleri (lenfositleri) ile aşılandıkları takdirde, anti-paternal antikorlar oluşmakta ve düşüklükler önlenmektedir [79].

Trombofililer

Servikal yetmezlik

Annenin diğer hastalıkları: Annede, kronik renal ve hipertansif hastalıklar, tüberküloz, kollajen doku hastalıkları, endometriozis, Wilson hastalığı abortus nedeni olabilmektedir.

Paternal faktörler

Paternal faktörlerin abortusa sebep olduğu konusunda yeterli bilgi yoktur. Spermiumdaki anomalilerin veya paternal kromozom anomalilerinin abortuslarda artışa neden olabileceği düşünülmektedir. Steril erkeklerden elde edilen sperm örneklerin %40'ında adenovirus ya da herpes simpleks virüsü bulunmuştur. Virüsler hücrelerin %60'ında latent formda tespit edilmiştir ve aynı virüsler abortuslarda da bulunmuşlardır. Gametlerin fertilizasyon öncesi kadın genital sisteminde yaşlanması abortus şansını arttırmaktadır. Oligospermi veya hiperspermi sperm DNA içeriğinin anormal miktarda azalmasına yol açarak abortusa neden olabilir [46,59,60].

2.3. Çinko

Canlılarda hücrelerin proliferasyon, replikasyon ve farklılaşması için aminoasitler, glukoz, yağ asitleri ve vitaminler yanında minerallere de ihtiyaç vardır. Çinko, organizma için esansiyel bir mineraldir. Optimal sağlık için her gün belirli bir miktar alınması gereken biyolojik bir eser elementtir. Tüm organlar, dokular ve vücut sıvılarında yer alır. Önemli proteinlerin yapısına girer. Enzimlerin aktif bölgelerine bağlanır, katalitik bölgelerinde anahtar rol oynar. İntraselüler bir düzenleyici olup, moleküler etkileşimlerde proteinler için yapısal destek sağlar. Biyolojik membranların ve iyon kanallarının stabilitesini ve bütünlüğünü korur. Nükleik asit veya diğer gen düzenleyici proteinlerde yapısal element olarak rol oynar. Redoks aktivitesinin olmaması nedeniyle bağlandığı proteini dayanıklı hale getirir. Karbonhidrat, protein, lipid, nükleik asit, hem sentezi, gen ekspresyonu, üreme ve embriyogenezistede görevleri vardır [80,81]. Besinlerle alınan çinkonun %15-30'u duodenumdan emilir, %70'i dışkı ile atılır. İdrar ve ter yoluyla da bir miktar kayıp vardır. Metabolizmasında başlıca rol oynayan organ karaciğerdir [82]. Çinko eksikliği, büyümenin hızlı olduğu dönemler, hamilelik, pretermlik ve yaşlılık gibi fizyolojik nedenlerle olabildiği gibi karaciğer hastalıkları, malabsorbsiyon sendromları ve uzun süre parenteral beslenme gibi patolojik nedenlerle de olabilir [82]. Diyetle alım azlığı, luminal (intestinal), mukozal ve sistemik faktörler çinko eksikliğinin ekzojen nedenleridir [80].

Bazı besinler, vitaminler ve mineraller çinko emilimini etkileyerek çinko eksikliği veya fazlalığına neden olabilirler. Fitatlar, fosfatlar, lifli besinler, kalsiyum, oksalat, bakır,

kadmiyum, inorganik demir, kalay ve toprak çinko emilimini azaltırken; proteinler, şarap, metiyonin, D vitamini, B6 vitamini ve D-penisilamin emilimini artırır [82].

Çinko eksikliğinde, büyüme-gelişme geriliği, hipogonadizm, hepatosplenomegali, parakeratoz, alopesi, yara iyileşmesinde gecikme, konjenital anomaliler, intrauterin büyüme geriliği, enfeksiyonlara duyarlılık artma, bozulmuş nörofizyolojik performans ve koku-tat duyusu bozukluğu gibi klinik bulgular ortaya çıkar [82].

2.3.1. Akrodermatitis enteropatika

İnsanda çinko metabolizmasında primer bir defekt sonucu ortaya çıkan tek kalıtsal hastalıktır, oldukça nadir görülür. Otozomal resesif geçiş paterni gösterir. Tüm vücut çinko depolarının boşaldığı ağır bir çinko eksikliği vardır. Tüm organ sistemleri etkilenebilir. Semptomlar nonspesifiktir ve sıklıkla farkedilmez. İştahsızlık, ağır çinko eksikliğinin en erken semptomlarından. İştahsızlığı, koku ve tat duyusu bozukluğu, kişilik değişiklikleri ve kognitif fonksiyonlarda azalma izler. Simetrik akral ve sirkumorfisyal dermatit, ishal, jeneralize alopesi, gelişme geriliği, hipogonadizm, emosyonel değişiklikler, irritabilite, tremor, depresyon, blefarit, konjunktivit, fotofobi ve/veya korneal opasiteler gibi göz bulguları, immün fonksiyonlarda azalma, enfeksiyonlara duyarlılık artışı ve ölüm ortaya çıkan klinik bulgulardır. Çinkonun intestinal emiliminde azalmanın bu genetik hastalıktan sorumlu olduğu, çinko spesifik membran taşıyıcılarında intrensek intestinal defekt sonucu duodenum ve jejunumdaki ince barsak mukozasında aktif çinko transportunda bir defekt ortaya çıktığı düşünülmektedir [81,83].

Son yıllarda çinko metabolizmasında sorumlu olduğu düşünülen bazı insan genleri saptanmıştır. Bu genler metalotiyoneinler, ZNT4 (SLC30A4), ZIP gen ailesi ve Zinc finger proteindir [80,84-88].

Metallotiyoneinler (MT'ler): Sisteinden zengin, düşük molekül ağırlıklı, metal bağlayıcı proteinlerdir. Kadmiyum, civa, çinko gibi ağır metaller oksidatif stres, IL-1, interferon, iyonize radyasyon, hormonlar (glukokortikoidler), organik çözücüler (etanol, hekzan) ve antikanser ajanlar gibi uyarılarla ekspresyonları artar [84,85]. Radyasyon, lipid peroksidasyonu, antikanser ajanların neden olduğu oksidatif stres ve hiperoksi durumları gibi değişik formlardaki oksidatif hasara karşı dokuları korurlar.

MT-1, MT-2, MT-3 ve MT-4 olmak üzere dört metallothionein vardır:

MT-I ve MT-II hemen hemen her dokuda eksprese olurlar [85]. Potansiyel homeostatik mekanizmalarının kataliz, depolama, detoksifikasyon ve immün sistemin regülasyonu olduğu düşünülmektedir [84]. MT-III nöron proliferasyonunu inhibe eden ve sadece beyinde eksprese olan bir izoformdur. Ancak nonspesifik olarak tüm hücrelerin proliferasyonunu inhibe ettiği düşünülmektedir. MT-IV çok katlı yassı epitelin diferansiyasyonunu indükleyen bir proteindir. Spesifik olarak dil ve deri gibi epitelyal hücrelerde eksprese olur [85]. Metallothioneinlere bağlı haldeki çinko; kadmiyum, bakır ve civa gibi ağır metallere bağlı toksisiteyi azaltır. İntraselüler metal homeostazı sağlar, oksidatif stresten korur, apoptozisi önler. Çinko konsantrasyonu metallothionein induksiyonu ile artar [84].

Zinc finger protein: Zinc finger protein, transkripsiyonda görevli olan TF-III A (transkripsiyon faktör IIIA)'da çinkonun yerleştiği bölgedir. DNA çift heliksinin büyük oluşuna yerleşir ve DNA bazları ile temasa geçer. Nükleik asitler ve diğer regülatör proteinlerde yapısal olarak görev alır. Transisyon metalleri ile gen regülasyonu arasında köprü görevi yapar. Nükleik asit polimeraz ve süperoksit dismutazın yapısında yer alır. DNA'da özgün bağlanma bölgesine bağlanarak gen regülasyonunda görev alır [80]. Gfi-1B zinc finger protein: Eritroid seriyeye özgü gen ekspresyonunu modüle ederek eritroid hücre büyümesinde önemli bir düzenleyici olarak görev yapar. Eritropoez sırasında transkripsiyonu düzenler. İmmatür eritroblastların proliferasyonunu destekler. Hematopoetik kök hücre ve megakaryositer seri gelişiminde potansiyel rol alıp normal eritropoezi sağlar [89].

SLC30A4=ZNT4: Çinkonun hücresel transportunda görevli olan bu proteinin geni 15q15-q21'de lokalizedir. Akrodermatitis enteropatikalı 10 ailede insan SLC30A4 geninin mutasyonel analizi gerçekleştirilmiştir. Bu geni taşıyan bireylerin akrodermatitis enteropatikaya aday bireyler olabileceği öngörülmüştür [86].

hZIP4 (human ZIP4) = SLC39A4: Ortadoğu'lu çocuklarda akrodermatitis enteropatikaya aday bölge olduğu düşünülen 8q24 üzerindeki 3,5-CM bölgesinde SLC39A4 geni tespit edilmiştir. Bu gen histidinden zengin, çinko alım proteini olarak görev yapan, transmembran protein ailesinin üyesi olan ve hZIP4 olarak adlandırılan bir proteini

kodlamaktadır. Bu genin fare enterositlerinin apikal membranında eksprese olduğu gösterilmiştir. hZIP4, çinkonun intestinal emiliminden sorumlu bir proteindir. Akrodermatitis enteropatikalı 8 ailede insan SLC39A4 geninde mutasyon gösterilmiş ve bu hastalığın patogenezinde rol oynadığı düşünülmüştür [83,87].

Çinko hücrelerin içine veya dışına bir seri taşıyıcı protein aracılığıyla hareket ettirilir. Bu taşıyıcı proteinler ortamdan çinkoyu temin ederler, hücreleri çinko toksisitesinden korurlar ve metabolik işlevler için yeterli miktarda çinko elde edilmesini sağlarlar. Bilinen iki çinko taşıyıcı protein vardır:

1. *ZIP ailesi*: Çinkoyu hücre içine alma görevleri vardır. İnsanda 12 adet ZIP kodlayan gen gösterilmiştir.

2. *ZnT4 ailesi*: Çinkoyu hücre dışına serbest bırakma veya internal olarak sekestrasyonda görevlidirler [88].

2.3.2. Çinko eksikliğinde ortaya çıkan klinik durumlar ve genlerle ilişkisi

A. *DNA sentezi*: DNA sentezi için hücre siklusunun G1 II. fazında çinkoya gereksinim vardır. DNA sentezinde rolü olan bazı enzimlerin sentezi için çinko gerekmektedir. DNA sentezi için majör enzim olan DNA polimerazın aktivitesi için çinko esansiyeldir. Çinko eksikliği gösteren rat embriyolarında DNA polimeraz aktivitesi kontrollere göre düşük bulunmuştur. Diğer bir enzim, Timidin kinaz ise DNA sentez yolunda bir DNA prekürsörü olarak görev yapar. Çinko eksikliği gösteren ratlarda timidin kinaz aktivitesinin azaldığı ve ancak çinko verildikten sonra düzeldiği görülmüştür [82]. Diyetle bağlı çinko eksikliğinin DNA sentezini bozarak gelişme geriliğine neden olduğu çok iyi bilinmektedir. Defektif DNA sentezinin, maternal çinko eksikliğinde görülen konjenital malformasyonlardan sorumlu olabileceği düşünülmektedir [80].

B. *RNA sentezi*: RNA polimeraz, intrinsek çinko varlığında RNA içindeki dört ribonükleozidin de polimerizasyon reaksiyonunu katalize eder. Çinko eksikliği hücrelerin total RNA içeriğini değiştirmez fakat mRNA sentezinin kompozisyonunu değiştirir [80].

C. *Apoptozis*: Bir dokunun büyüklüğü hücre çoğalması ve ölümü arasındaki dengeye bağlıdır. Birçok hücre kendi ölümünü programlanmış hücre ölümü veya apoptozis denilen

genetik bir işlemle kontrol eder. Çinko fazlalığının apoptozisi inhibe ettiği, çinko eksikliğinin ise uyardığı gözlenmiştir [90].

Çinkonun apoptozisten koruma mekanizmaları;

- 1) Programlanmış hücre ölümünde önemli bir mekanizma olan oksidatif stresten korur.
- 2) Demir veya diğer toksik metallerin sisteine bağlanmasını ve protein veya DNA bağlayan elementleri okside etmelerini önler. Böylece nükleer faktörleri oksidasyondan korur. Okside olarak inaktive olan P53 tümör süpresör geninin oksidasyonunu engeller. Apoptozisin geç fazında görevli olup DNA'nın nükleozomlara bölünmesinden sorumlu olan Ca-Mg bağımlı endonükleazı inhibe eder [90].

D. Antioksidan sistemik etkiler: Çinkonun serbest radikal oluşumu ve oksidatif stresten koruyucu rolü vardır. Oksidatif hasarın neden olduğu kütanöz ve romatolojik inflamatuvar hastalıklar, alkolizm, karaciğer sirozu ve kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde rol oynar. Çinko antioksidan etkilerini 2 mekanizma ile sağlar:

1. Redoks stabil olan çinko, kritik selüler ve ekstraselüler bölgelerde demir ve bakır gibi redoks reaktif olan metallerin yerine geçer.
2. Serbest radikallerden koruyan, sülfidriden zengin proteinler olan metallothioneinlerin sentezini indükler. Çinko antioksidan etkili bir enzim olan süperoksit dismutazın ve dokuları serbest radikallerin zararlı etkilerinden koruyan metallothioneinlerin yapısında yer alır [81].

E. Enfeksiyonlara duyarlılık artışı: Antijen uyarısına humoral yanıtta azalma, timus, lenf bezleri ve dalak hipoplazisi çinko eksikliğinde ortaya çıkan immün sistem defektleridir [82]. Çinko eksikliğinde lenfopeni, T lenfosit ve doğal öldürücü hücre aktivitesinde, IL-2 ve TNF-alfa üretiminde ve serum timulin aktivitesinde azalma tespit edilmiştir [80].

F. Nöroanatomik gelişimsel anomaliler: Nestin, nöral kök hücreler ve genç nöronlardayyer alan ara filamentöz bir proteindir. Maternal çinko eksikliğinin, fetal fare beyinlerindeki nestin düzeylerini azaltarak nöroanatomik ve davranışsal anomalilereneden olduğu

gösterilmiştir [91]. Çinko eksikliği olan farelerde oksidatif strese rağmen beyin MT-I ve MT-III mRNA ekspresyonunun artmadığı görülmüştür [92].

G. Konjenital malformasyonlar: Çinko, normal fetal büyüme ve gelişim için esansiyeldir. İkiyüzden fazla enzim, protein, hormon ve nöropeptidin yapısında yer alır. Transkripsiyonu artırır, hücre bölünmesi, büyüme ve farklılaşma için gereklidir [93]. Ağır çinko eksikliği embriyotoksik ve teratojendir, fatal anormal fetal gelişime neden olur. Yapılan fare deneylerinde gebe farelerde MT-I ve MT-II gen ekspresyonunun reproduktif başarıyı artırdığı gösterilmiştir [94].

Nöral tüp defektleri Türkiye’de her 1000 canlı doğumdan 4-5’inde ortaya çıkmakta, çocukluk çağı morbiditesi ile fetal ve infant mortalitesini artırmaktadır [95]. Birçok nöral tüp defektinin sebebi bilinmemekle birlikte, düşük maternal sosyoekonomik düzey, yetersiz folat ve metiyonin alımı, artmış beden kitle indeksi ve yetersiz çinko alımı gibi maternal nütrisyonel faktörler suçlanmaktadır. Hem hayvanlarda hem de insanlarda yetersiz çinko alımı nöral tüp defekti ile ilişkili bulunmuştur. Laboratuvar hayvanlarında 1-2 gün ciddi düzeyde azalmış çinko alımının, erken gestasyon döneminde nöral tüp defekti gelişimine neden olduğu gösterilmiştir. İnsanlarda, çinko metabolizmasının oldukça nadir görülen bir genetik bozukluğu olan akrodermatitis enteropatikalı kadınlarda nöral tüp defekti riski oldukça artmıştır. Ekolojik nedenlerle kronik çinko alım eksikliği olan Mısır ve Orta Doğu’da nöral tüp defekti prevalansının arttığı bilinmektedir [93].

H. Büyüme ve gelişme geriliği: DNA sentezinde rol oynayan çinko normal büyüme ve gelişme için esansiyeldir [80]. Bilindiği üzere iştahsızlık çinko eksikliğinde ilk ortaya çıkan semptomlardan biridir. Glukopruvik uyarı, besin alımını ve karbonhidrat seçimini artırır. Fare deneylerinde çinkodan fakir diyetin üçüncü gününde iştahsızlık gelişmiş ve 2-Deoksi-Dglukoz uyarısı sonrası besin alımının artmadığı gözlenmiştir. Bu duruma çinko eksikliği sırasında kan glukoz konsantrasyonunu algılama yeteneğinde azalmanın sebep olduğu öngörülmektedir [95]. Organizma için anabolizan bir hormon olan insülinin en önemli yapıtaşlarından birini çinko oluşturur [84].

İ. Anemi: Çinko hem sentezinde görevli olan alfa-aminolevülinik asit dehidrataz enzim aktivitesinde katalitik rol oynar [80]. Daha öncede bahsedilen Gfi-1B zinc finger protein normal eritropoez için gerekli bir proteindir [88].

J. İshal: Üroguanilin natriüretik bir peptid hormondur. Kistik fibrozis transmembran iletim regülatörünü aktive eden, barsaklardaki sıvı dengesini değiştiren ve sekretuar ishale neden olan guanilat siklaz C için endojen bir ligandır. Çinko eksikliği olan farelerin incebarsaklarında preproüroguanilin mRNA'nın 2,5 kat artmış olduğu tespit edilmiştir. E.Coli'nin ısıya dirençli enterotoksini de aynı guanilat siklaz C'yi bağlayarak sekretuar ishale neden olur. Bu da çinko eksikliğinin barsaktaki üroguanilin seviyesini artırarak ishale neden olduğunu veya mevcut olan ishali artırdığını düşündürmektedir [96].

K. Görme bozuklukları: Çinko retinol bağlayıcı protein transkript düzeylerinde artışa ve plazma retinol düzeyinde azalmaya neden olur. Konjuktivit, blefarit, korneal ödem, keratomalazi çinko eksikliğinde görülen oküler anomalilerdir. Metalloitiyoneinler, gözde esas olarak retinal pigment epitel hücrelerinde ve retinanın fotoreseptör tabakasında lokalize olmakta ve antioksidan olarak görev yapmaktadırlar. Retinal pigmentepitel hücre sitoplazmalarında düşük çinko düzeyi ile yaşla ilişkili maküler dejeneresans arasında korelasyon saptanmıştır. İnsan donörlerden elde edilen hücrelerde yaş ilerledikçe metalloitiyonein ve katalaz düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir [97].

L. Koku-tat duyusu bozuklukları: Çinko eksikliği koku ve tat duyusu bozukluğuna neden olur, fakat bu fenomenin altında yatan moleküler mekanizmalar hakkında çok az bilgi vardır. Diyetteki çinko eksikliğinin fare olfaktör epiteli destekleyici hücrelerinde antioksidan bir enzim olan Glutasyon S-transferaz ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir [99]. Ayrıca MT-IV çok katlı yassı epitelin diferansiyasyonunu indükleyen bir genidir. Dil epitelyal hücrelerinde spesifik olarak eksprese olur [85].

M. Çinko ve deri: Deri ve ekleri çinkodan zengindir. Yaklaşık olarak tüm vücut çinkosunun %20'si deride yer alır. Çinko deride epidermis tabakasında dermise göre 5-6 kat daha fazla bulunur [81]. Büllöz püstüler dermatit, alopesi, parakeratoz ve yara iyileşmesinde gecikme çinko eksikliğinde gözlenen deri bulgularıdır [80].Antioksidanlar deri sağlığında kritik bir rol oynarlar. E ve C vitamininin derideki antioksidan etkileri iyi bilinmektedir. Çinkonun derideki antioksidan etkileri ile ilgili çalışmalar yeni gündeme gelmiştir. Divalan çinko iyonları şeklindeki topikal çinko preparatlarının iyi bir fotoprotektif antioksidan etki sağladığı bildirilmiştir. Çinko UV radyasyondan korur, yara iyileşmesini hızlandırır [81]. Daha önce de bahsedilen MT-IV, deri epitelyal hücrelerinde spesifik olarak eksprese olan bir metalloitiyoneindir [85].

N. Kardiyovasküler hastalıklar: Çinko, endotelial bütünlüğün sağlanmasında kritik ve koruyucu bir elementtir. Endotel hücre fonksiyonunda oksidatif strese yanıt olarak ortaya çıkan olayları inhibe ettiği ve kısmen antiaterojenik etki gösterdiği düşünülmektedir. Çinko eksikliği olan fare epitelyal hücrelerinde oksidatif strese duyarlı transkripsiyon faktörü kapp B'nin oldukça arttığı gözlenmiştir [99]. Bazı çalışmalarda çinkodan fakir diyet ve düşük serum çinko düzeyleri ile koroner arter hastalığı ve diyabet prevalansı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır [81].

O. Tümör: Ektodermal orjinli tümörlerde MT ekspresyonu kötü prognoza işaret eder. İnsan oral yassı hücreli karsinomunda MT'nin normalden fazla eksprese olduğu ve kötü prognozla ilişkili olduğu görülmüştür [100]. İnsan prostat bezi glandüler epitelyal hücreleri, vücutta çinkoyu en iyi depolama fonksiyonu olan hücrelerdir. Bu depolanma prolaktin ve testosteron tarafından regüle edilir. Yapılan genetik çalışmalar prostat kanseri malign hücrelerinin hızlı çinko alımını, plazma membranlarında taşıdıkları bir ZIP taşıyıcı protein ailesi tarafından sağladıklarını göstermiştir [101]. Çinko antionkogenik ve apoptotik bir gen olan P53'ün okside olarak inaktive olmasını engeller [89]. MT-I ve II tek başlarına veya diğer faktörlerle birlikte bir büyüme inhibitörü olarak görev yaparlar. Eksprese olamamaları halinde tümör gelişimi hızlanacaktır [102]. İnsan mesane kanserinde yüksek grade, yüksek evre ve nonpapiller gelişim gösteren tümörlerde MT ekspresyonunun belirgin olarak artmış olduğu saptanmış ve prognostik bir değişken olarak kullanılabileceği düşünülmüştür [103].

Tüm canlılar için esansiyel olduğu yüz yılı aşkın bir süreden beri bilinen çinkonun insan sağlığı bakımından öneminin anlaşılması ancak son yıllarda olmuştur [80]. Ancak hiç şüphesiz ki çinko metabolizmasına yönelik yeni araştırmalar ve yeni genlerin keşfi ufkumuzu daha da genişletecek ve çinkonun klinikteki önemini bir kez daha ortaya koyacaktır.

2.4. Bakır

Bakır, insan vücudunda ortalama 80-100 mg kadar bulunur. İnsanların normal beslenme rejimi günlük 2-5 mg arasında bakır gerektirir [104]. Toksik bir madde olmasının yanı sıra esansiyel bir element olan bakır [105] ince barsakların proksimal bölümünde emilir [106-108]. Emiliminde iki basamaklı enerji bağımlı mekanizmalar görev yapar. Total serum

bakırının (114 mikrogram/dl) 7 mikrogram/dl'si albumine, geri kalan kısmı serüloplazmine bağlıdır. Serüloplazmin bazı oksidazlara substrat görevi yapar, bunlardan birisi ferröz demirdir ve demirin hücrelerden plazmaya salınımında ihtiyaç duyulur [109]. Plazma bakırı başta karaciğer olmak üzere dokulara hızlıca (yarılanma ömrü 10-15 dakika) dağılmaktadır. Serüloplazmin bakırın ikinci faz transportundan sorumludur ve karaciğerden dokulara redistürbasyonu sağlar [110]. Serüloplazmine bağlı Cu plazmayı daha yavaş bir şekilde terk etmektedir (yarılanma ömrü yaklaşık 24 saat). Cu metabolizmasında karaciğer önemli bir role sahiptir. Bakırın vücuttan atılımı başta dışkı olmak üzere safra yolu, az oranda idrar ve terle atılmaktadır [111].

Serbest bakır organizmada hücre membranları üzerine prooksidan bir ajan olarak rol oynamaktadır. Hiperkupremi ile sıkça karşılaşılmaktadır. Normal gebeliğin 3. trimesterinde, subakut ve kronik enfeksiyonlarda, hodgkin lenfoma, akut lösemi, aplastik anemi, hipertiroidi ve hemakromatozis gibi birçok hastalıkta oluşabilir. Daha az sıklıkla da kronik lösemiler, lenfosarkoma, pernisyöz ve demir eksikliği anemisi, kollajen doku hastalıklarında görülebilir Bu artış diğer akut faz reaktanları gibi seviyesi yükselen kan serüloplazmin artışına bağlıdır [112].

Hipokupremi ise daha az sıklıktadır. Sebepleri arasında; diyetle yetersiz alım, kwashiorkor, çölyak hastalığı, tropical ve nontropikal şuprular, idiyopatik hipoproteinemiler, nefrotik sendrom, wilson hastalığı, menkes kinky hair sendromu sayılabilir. İnsanlarda nadir bir hastalık olan ve X'e bağlı resesif geçen menkes kinky hair sendromu Xq13.3 geninde yer almaktadır [113].

Gebelikte bu elementin eksikliği belirgin yapısal malformasyonlar, kalıcı nörolojik ve immünolojik anormalliklerle sonuçlanabilir. Memelilerde bulunan bakırlı enzimlerin en çok bilinenleri serbest radikallere karşı vücut savunmasında anahtar rol oynayan sitozolik ve mitokondrial antioksidan sitokrom oksidaz, süperoksit dismutaz, serüloplazmin, melanin sentezinde tirozinaz, ürikaz, katekolamin sentezinde rol oynayan dopaminbeta-hidroksilaz, elastin ve ekstrasellüler matriks stabilizasyonundan sorumlu olan lizil oksidaz, spermin oksidaz, benzilamin oksidaz, diamin oksidaz (histaminaz), triptofan 2,3-dioksijenaz, elektron transportunda rol oynayan sitokrom-c oksidazdır [114,115].

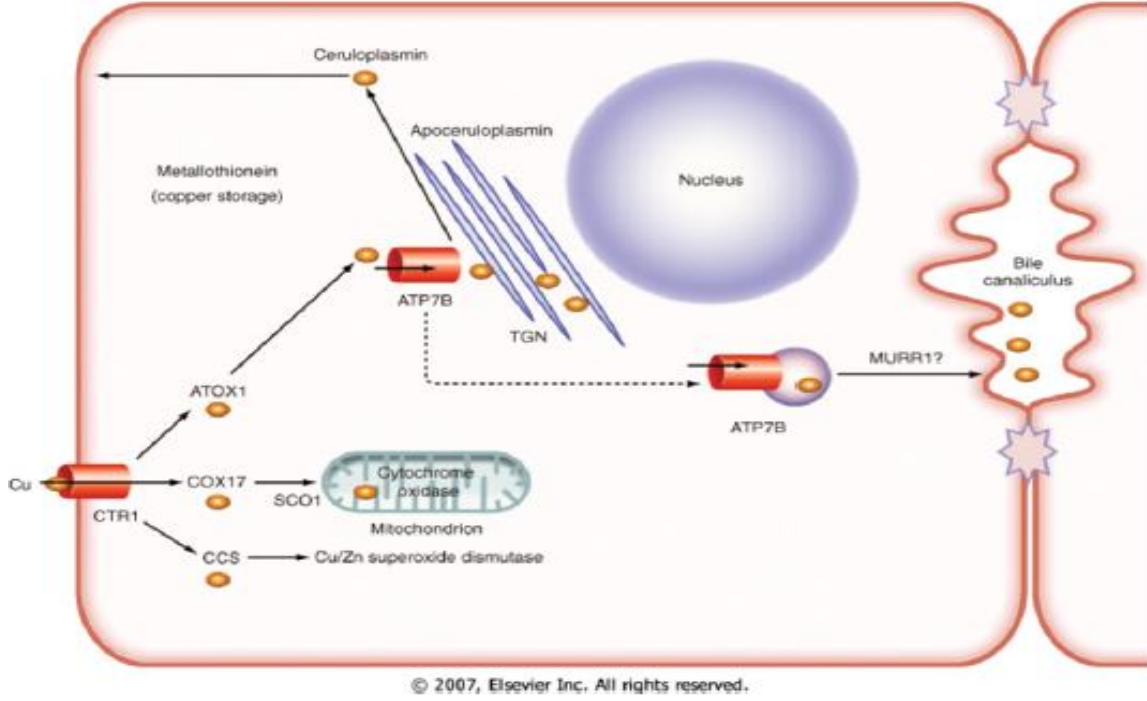
2.4.1. Bakır metabolizması

Bakır, birçok protein için kofaktördür. Gıdalarla alınan bakır duodenum ve proksimal jejunumdan emilir. Albumin ve aminoasit histidine bağlanarak karaciğere taşınır. Bakır, mitokondrial enerji jenerasyonunda (sitokrom- c-oksidad), demir homeostazında, serbest oksijen detoksifikasyonunda, konnektif doku formasyonunda, dopamin ve melanin biyosentezinde rol oynar. Vücuttaki total bakır miktarı, 100 mgr civarındadır. Günde 1,5-4 mgr miktarında bakır diyetle alınır, önerilen miktar 0.9 mgr olup, barsak hücrelerinde metallothionein ile non-toksik olarak depo edilir. ATP7A ve ATP7B, homolog bakır transporter proteinleridir. ATP7A'daki mutasyon, Menkes hastalığına neden olur. Bakırın dolaşıma geçmesine engel olur ve bakır eksikliğine neden olur [116-118].

Cu emildikten sonra portal sisteme hızlıca geçer ve albüminle birleşip karaciğere gelir. KC'de metallothionein ile depo edilir. Karaciğer bakır bazı metabolik olaylarda kullanır. Serüloplazmin kana salınır ve bakır bağlar. Hepatositten de, bazolateral yüzeydeki transporterlarla (hCTR1: yüksek affiniteli transport, hCTR2: düşük affiniteli transport) ATP7B aracılığı ile, sinuzoidlere yani safraya atılır. Hücre içindeki bakır ise, şaperonlar ile etkileşerek, spesifik intraselluler hedeflere gider (Şekil 1). Bakırın hepatosit içindeki trafiğinde rol oynayan proteinler; Ctr1 (copper transporter 1), metallothioneinler(MT) ve metalloşaperonlardır. Ctr1, bakırın hepatosite alınmasında rol oynar. Metallothioneinler, sisteinden zengin intraselluler bir protein grubu olup, metal iyonları (bakır, kadmiyum ve çinko) bağlama kapasitesine sahiptir. MT1 ve MT2, intraselluler proteinleri bakır toksisitesinden korur. Metalloşaperonlar, fizyolojik durumlarda bakırın spesifik proteinlere gönderilmesinde ve bakırın metallothioneinlerden bakır muhteva eden proteinlerin sentezlenmesinde rol oynar. Hepatositler, sitoplazmadaki bakır durumunu algılar, intraselluler bakır konsantrasyonuna göre bakır salınımını düzenler.

Bu düzenleme ATP7A ile olmaktadır. ATP7B, sekiz trans membran segment, altı bakır bağlayan bölge, bir ATP-bağlayan domain, bir transmembran katyon kanalı, bir fosforilasyon bölgesi ve bir transduksiyon domain'e sahiptir. ATP7B'nin fonksiyonu, intraselluler bakır homeostazına göre değişmektedir. Düşük bakır seviyelerinde, transporter-Golgi ağı, Golgi kompleksinden sinuzoidal plazma membranına serüloplazmin ve diğer cuproenzimler için bir yol oluşturur ve bakır serüloplazmine dahil edilir. Buna karşılık, hücreler yüksek bakıra maruz kalınca, intraselluler ATP7B'nin intraselluler trafiği

transporter-Golgi kompleksinden post-Golgi vezikuler kompartmana kayar, biliyer bakır ekskresyonuna neden olur. Bir kere bakır sitozolden uzaklaşırsa, ATP7B trans-Golgi ağına tekrar geri döner [116].



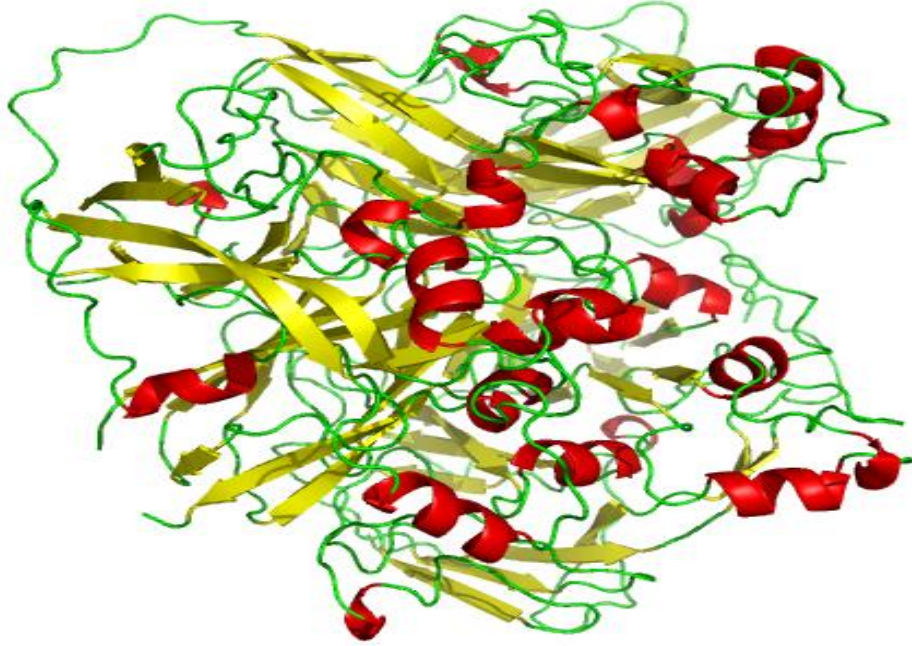
Şekil 2.1. Bakırın hücre içine alınması ve safra kanaliküllerine atılması işlemi

2.5. Serüloplazmin

1948'de kandaki bakır transportunun araştırılmasının bir parçası olarak Holmberg ve Laurel serum bakırının büyük bir kısmını ihtiva eden mavi bir proteinin saflaştırdılar. Bu proteine Serüloplazmin adını verdiler ve bir dizi çalışmanın sonucunda P-Phenilen Diamin ile bu, bakıra bağımlı oksidaz enzim aktivitesinin çok iyi çalıştığını açığa çıkardılar. Holmberg ve Laurel serüloplazminden hemen önce transferrin adını verdikleri yeni bir demir bağlayıcı proteini de tanımlamışlardı. Taransferrine demirin bağlanmasında serüloplazminin Fe^{+2} formuna etkisi ilişkisini, ilk defa 1960 'da yayınladılar [119].

Serüloplazmin insan plazmasında bakırın başlıca taşıyıcısı olup, sağlıklı erişkinlerde dolaşımdaki total bakırın %90-95'i seruloplazmine bağlı olarak bulunur ve oksidaz aktivitesi ile özellikle demir metabolizmasında da önemli rol oynayan bir proteindir. Aposerüloplazmin; bakır içermeyen seruloplazmindir. Aposerüloplazmin düzeyi ve

yarılanma ömrü azalmıştır. Holoserüloplazmin ise, bakır ile bağlı serüloplazmin olup, 1 mol serüloplazmin 6 bakır atomunu bağlar. Serüloplazmin 132 kDA ağırlığındadır. Başlıca karaciğerde sentezlenen serüloplazmin aynı zamanda inflamasyon ve doku hasarığıbi durumlarda ılımlı yanıt gösteren bir akut faz proteindir. Yapısının %7-8'lik karbonhidrat içeriğini glukozamin oligosakkaritoluşturur [120-122] (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Serüloplazmin molekülü

Serüloplazminin enzimatik karakteri hem organik hem de inorganik substratlarda sadece oksidaz aktivitesini gösterebilmektedir. Serüloplazminin aromatik aminlere doğru olan oksidaz aktivitesi onun ferooksidaz aktivitesiyle çok iyi koreledir ve holoprotein oksidaz bölümlerinin seçilmiş bakır atomlarının indirgenmesinden türemiştir. Kullanılabilir bakır karaciğer tarafından sekrete edilen apo/holoserüloplazmin oranını ölçmede yardımcı olur. Bakır rezerv seviyelerinin azalması aposerüloplazminin göreceli olarak artmasına veya diğer azaltılmış bakır içerikli formlarının artmasına sonuç olarak da dolaşımdaki serüloplazminin spesifik oksidaz aktivitesinde azalmaya yol açar [123].

Serüloplazmin, bir ferooksidazdır, toksik ferroz demiri nontoksik ferik forma dönüştürür. Serüloplazmin olmayınca, demir konsantrasyonu artabilir. Aynı zamanda fanton reaksiyonunu da önleyerek antioksidan aktivite gösterir. Serüloplazmin, süperoksid ve diğer reaktif oksijen türlerini uzaklaştırabilme yeteneği ile de bir plazma antioksidanı

olarak kabul edilmektedir [124]. Serüloplazmin düzeyi doğumda düşüktür, erken çocukluk çağında artar. Serüloplazmin'in yüksek olduğu durumlar; aktif inflamasyon, gebelik, östrojen kullanımı, oral kontraseptif kullanımı gibi durumlardır. Serüloplazmin düzeyinin düşük olduğu diğer durumlar; Menkes hastalığı, herediter aserüloplazminemi, protein kaybettiren enteropatiler özellikle Gluten hastalığı, şiddetli karaciğer yetmezliği ve Wilson hastalığı heterozigot taşıyıcılarıdır.

Serüloplazminin en önemli fizyolojik fonksiyonlarından biri de oksidaz aktivitesidir ve serüloplazminde mevcut iken aposerüloplazminin böyle bir aktivitesi yoktur. Serum serüloplazmin düzeyleri iki yöntemle ölçülür. Oksidaz aktivitesini ölçen enzimatik yöntemler ile serüloplazmin düzeyi belirlenirken; immünojenik yöntemlerde (radial immunodiffüzyon gibi) hem serüloplazmin hemde aposerüloplazmin düzeyleri birlikte ölçülür. Literatürde çalışmalarda serüloplazmin düzeylerindeki fark, ölçüm yöntemlerinin benzer olmaması ile açıklanmaya çalışılmaktadır [125].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümüne başvuran, kriterlere uygun gönüllü gebeler ile yatarak tedavi alan hastalardan, gerekli etik kurul onayından geçtikten sonra alınan kan örnekleri ile Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Biyokimya laboratuvarında gerçekleştirildi. İlk grup olan preeklampsi tanısı koyulmuş hastalardan (10 hasta) 20. haftadan sonra, ikinci grup olan missed abortus tanısı konmuş hastalardan (20 hasta) 5. haftadan sonra kan örnekleri alındı. Kontrol grubun belirlenmesinde rutin obstetrik takip ve bakımı yapılan, herhangi bir komplikasyon bulunmayan, ultrasonla gebeliği tespit edilmiş, benzer haftalardaki gebeler seçilmiştir. Gönüllü gruplardan da eş zamanlı kan numuneleri alındı.

Çizelge 3.1. Preeklampsi ile kontrol grubunun gebelik yaşı, gebelik süresi ve fetal doğum ağırlıklarının karşılaştırılması

	Preeklampsi (n:10)	Kontrol grubu (n:10)
Gebelik yaşı (yıl)	27,8 ± 2,9	28,0 ± 5,0
Gebelik süresi (hafta)	31,7 ± 7	39,375 ± 0,7
Doğum ağırlığı (gram)	1426 ± 609	3162 ± 301

Alınan kan örnekleri biyokimya laboratuvarındaki santrifüj cihazında 7 dk 3800 rpm de çevrilip endorf tüplere pay edilerek analiz gününe kadar -80°C' de saklandı. Çinko ve bakır Atomik absorpsiyon spektrofotometrik yöntemle ölçüldü.(AA-7000 Seri Shimadzu) Serüloplazmin oksidaz aktivitesi spektrofotometrik yöntemle ölçüldü [130].

3.1. Kullanılan Cihazlar

1. AA-7000 Seri Shimadzu atomik absorpsiyon spektrofotometresi
2. Aquabath Barnstead lab-line su banyosu
3. Velp Scientifica (EUROPE) vorteks
4. Shimadzu UV-1601 visible spektrofotometre
5. Precisa 205ASCS Hassas terazi
6. Otomatik pipet Acura 825 Socorex
7. Nüve NF800 santrifüj cihazı

3.2. Kullanılan Kimyasallar

1. P-Fenilen Diamin (PPD) (MERCK)
2. Sodyum asetat(MERCK)
3. Asetik asit (MERCK)
4. Sodyum azid(MERCK)
5. Çinko standartı1000mg/L Zn (MERCK)
6. Bakır standartı1000 mg/L Cu (MERCK)
7. Çinko + bakır kontrolü (IMMUCHROM)



Şekil 3.1. AA-7000 Seri Shimadzu marka atomik absorpsiyon spektrofotometresi

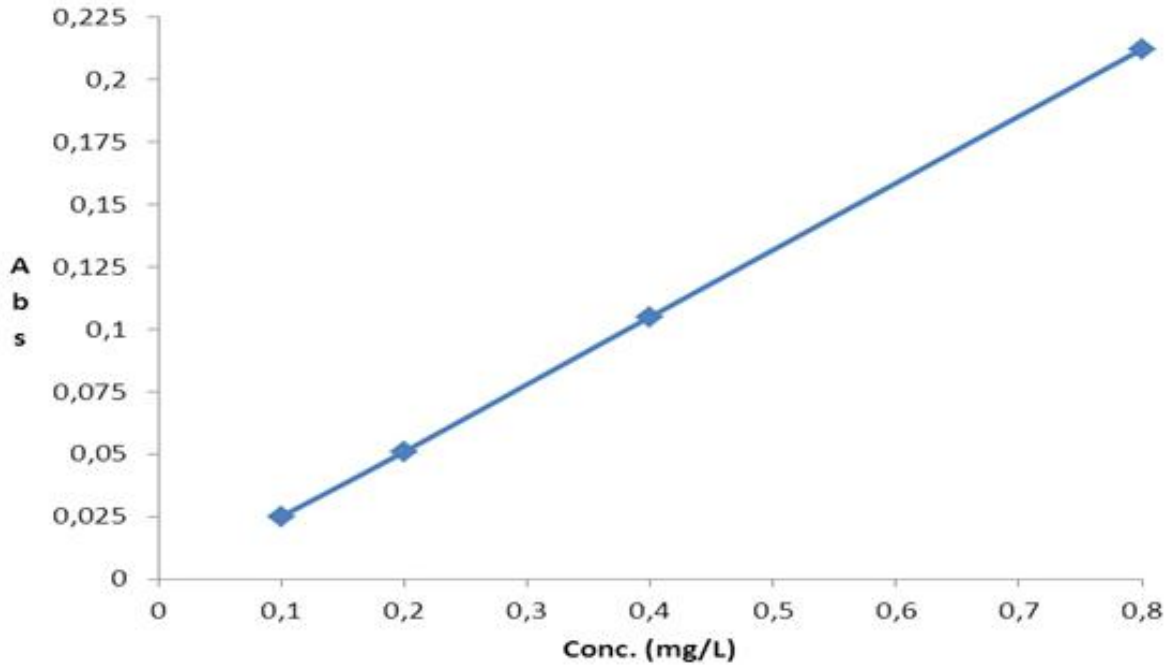
3.3. Çinko Çalışması İçin Standart Hazırlama

Ana stoktan (1000mg/L) 100 µl alınarak 9900 µl deiyonize su ile ara stok elde edilir. Ara stoktan seri dilüsyonlarla 4 standart hazırlanır.

Çizelge 3.2. Çinko çalışması için hazırlanan standardın dilüsyon oranları

	Eklene miktar	Deiyonize su	Dilüsyon oranı
4. tüp	Ara stoktan 800 µl	9200 µl	1/1250
3. tüp	4.tüpten 5000 µl	5000 µl	1/2500
2. tüp	3. tüpten 5000 µl	5000 µl	1/5000
1. tüp	2. tüpten 5000 µl	5000 µl	1/10000

Hazırlanan standartlar sırayla cihazda okutulur ve lineer bir grafik elde edilir. Düşük ve yüksek kontroller okutulur. Her hasta serumu 1/10 oranında dilüe edildikten sonra cihazda okutulur. Her hasta için 3 okuma yapıp ortalama değeri alınır.



Grafik 3.1. Çinko kalibrasyon eğrisi

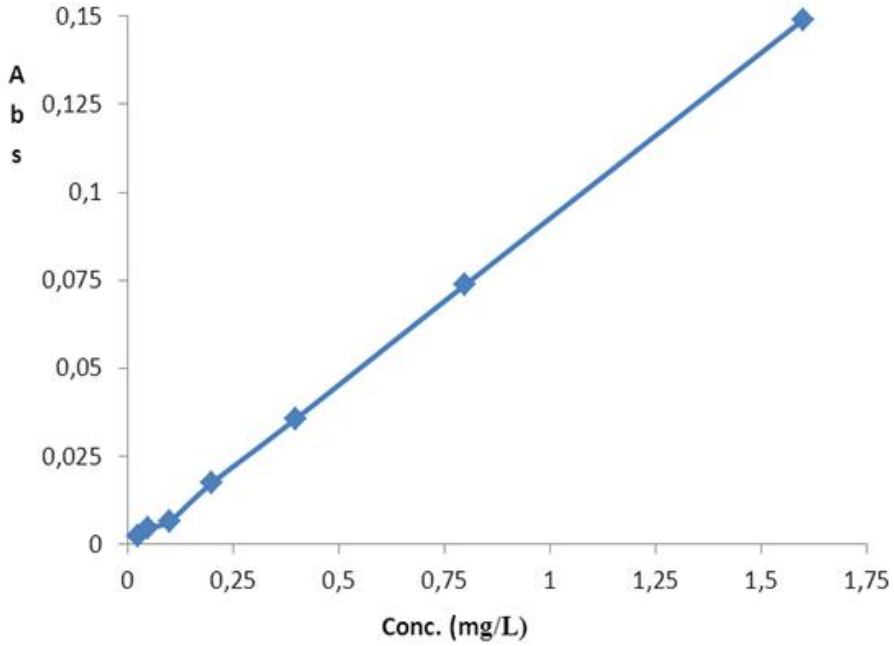
3.4. Bakır Çalışması İçin Standart Hazırlama

Ana stoktan (1000mg/L) 100µl alınarak 9900µl deiyonize su ile arastok elde edilir. Ara stoktan seri dilüsyonlarla 7 standart hazırlanır.

Çizelge 3.3. Bakır çalışması için hazırlanan standardın dilüsyon oranları

	Eklene miktar	Deiyonize su	Dilüsyon oranı
7.tüp	Ara stoktan 1600 µl	8400 µl	16/10000
6.tüp	7.tüpten 5000 µl	5000 µl	8/10000
5.tüp	6.tüpten 5000 µl	5000 µl	4/10000
4.tüp	5.tüpten 5000 µl	5000 µl	2/10000
3.tüp	4.tüpten 5000 µl	5000 µl	1/10000
2.tüp	3.tüpten 5000 µl	5000 µl	1/20000
1.tüp	2. tüpten 5000 µl	5000 µl	1/40000

Hazırlanan standartlar sırasıyla cihazda okutulur ve lineer bir grafik elde edilir. Düşük ve yüksek kontroller okutulur. Her hasta serumu 1/10 oranında dilüe edildikten sonra cihazda okutulur. Her hasta için 3 okuma yapıp ortalama değeri alınır.



Grafik 3.2. Bakır kalibrasyon eğrisi

3.5. Serüloplazmin Aktivitesi Tayini [126]

Cp aktivitesi, p-fenilen diamin oksidaz yöntemi ile tayin edilir. Metod, serüloplazmin p-fenilen diaminin oksidasyonunu katalizleyerek mavi-mor bir bileşiğe dönüşmesi esasına dayanır.

Çözeltiler

- 1- Sodyum asetat (0,2 mol/L)
- 2- Asetik asit (0,2 mol/L)
- 3- Asetat tamponu (0,1 mol/L, pH= 5,45, 37°C'da): Yaklaşık 430 ml sodyum asetat (0,2 mol/L) üzerine 70 ml asetik asit solüsyonu (0,2 mol/L) eklenir. Bu karışıma 400ml deiyonize su konarak solüsyonun sıcaklığı 37 °C' a getirilir ve pH'sı 5,45 e ayarlanır. Hacim distile su ile litreye tamamlanır.
- 4- Sodyum azid (1,5 mol/L)
- 5- PPD tampon solüsyonu (27,6 mmol/L): Kullanmadan hemen önce 500 mg p-fenilen daimin dihidroklorit (C₆H₄(NH₂)₂. HCl) tartılarak 75 ml asetat tamponu (0,1 mol/L, pH=5.45) içersinde çözülür. solüsyon ısısı 37 °C 'a getirildikten sonra pH'sı 1 mol NaOH ile 5,45' e ayarlanır. Hacim asetat tamponu ile 100ml' ye tamamlanır (solüsyon karanlıkta 3 saat dayanıklıdır).

Yöntem

1. Her numuneye ait bir kör tüpü olmak üzere 2 ayrı tüp alınır. Numune ve kör tüplerine 2 ml asetat tamponu (pH= 5.45) konur. Her iki tüpe de 0.1 ml serum eklenir ve tüpler 37 °C' da 5 dk bekletilir.
2. PPD tampon solüsyonundan numune ve kör tüpüne 1 ml eklenir. Tüm tüpler 37 °C' da ve karanlıkta 5 dk bekletilir. Bu süre sonunda kör tüpüne 50µl sodyum azid konup karıştırılır ve tüplere tekrar 37 °C' a konur.

3. 25 dk sonra numune tüpüne 50µl sodyum azid eklenerek reaksiyon durdurulur. Numune ve kör tüpü deiyonize suya karşı 530 nm dalga boyunda spektrofotometrede okunur. Renk şiddeti 6 saat dayanıklıdır.

Aşağıdaki formüller kullanılarak Cp aktivitesi ve konsantrasyonu hesaplanır.

$$Cp \text{ aktivitesi } (\ddot{U}) = (Nu \text{ OD-KOD}) \times 1000$$

Normal değerler: 280 - 570 \ddot{U}

Cp tayininde kullandığımız bu yöntemin C.V. değeri %1,8 bulunmuştur.

Cp (\ddot{U})				
n	$\bar{X} \pm Sx$	SD	C.V. (%)	
10	711.2 \pm 4.06	12.85	1.8	

3.6. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmadan elde edilen verilerin değerlendirilmesi ve tabloların oluşturulması amacıyla SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 15 kullanılmıştır. Gebelik haftası, yaş, çinko, bakır ve seruloplazmin oksidaz parametrelerine göre “hasta (missed abortus)” ve “kontrol” grupları arasında istatistiksel olarak fark olup olmadığı “Bağımsız Gruplarda Student T Testi” ve bu parametreler arasındaki korelasyonlar ise “Pearson Korelasyon Katsayısı” ile araştırılmıştır. Yine gebelik haftası, yaş, çinko, bakır ve seruloplazmin oksidaz parametrelerine göre “hasta (preeklampsi)” ve “kontrol” grupları arasında istatistiksel olarak fark olup olmadığı “Mann-Whitney U Testi” ve bu parametreler arasındaki korelasyonlar ise “Spearman Korelasyon Katsayısı” ile incelenmiştir. Bütün istatistiksel analizlerde önemlilik seviyesi olarak $p < 0.05$ değeri kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamızda gebelik komplikasyonlarına ilişkin rahatsızlıkları bulunan, gebeliğin ilk trimesterında gözlenen missed abortus ile gebeliğin özellikle son trimesterında gözlenen preeklampsi vakaları biyokimyasal açıdan değerlendirilmeye alınmıştır. 20 missed abortus tanısı koyulmuş hasta ile 20 kontrol grubu kendi aralarında yaşa gebelik haftalarına ve çinko bakır seruloplazmin oksidaz gibi parametrelere göre karşılaştırma yapılmış, korelasyonları hesaplanmıştır. 10 preeklampsi tanısı koyulmuş hasta ile 10 kontrol grubu kendi aralarında yaşa, gebelik haftalarına ve çinko, bakır, seruloplazmin oksidaz gibi parametrelere göre karşılaştırma yapılmış, korelasyonları hesaplanmıştır.

Çalışmamızda missed abortus ve kontrol grubuna ait karşılaştırma sonuçları çizelge 4.1’de korelasyonları çizelge 4.2’de, preeklampsi ve kontrol grubuna ait karşılaştırma sonuçları çizelge 4.3’de korelasyonları çizelge 4.4’de gösterilmektedir.

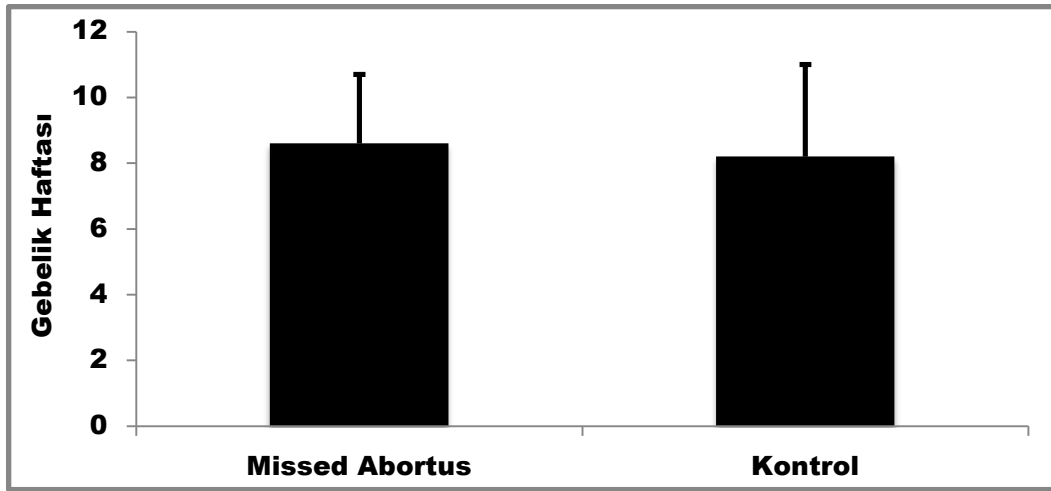
4.1. Missed Abortus ve Kontrol Gruplarına Ait Sonuçlar

Çizelge 4.1. Missed abortus ve kontrol gruplarının karşılaştırma sonuçları

	Missed abortus			Kontrol			P
	$\bar{x} \pm SS$	Med	(min – max)	$\bar{x} \pm SS$	Med	(min – max)	
Gebelik haftası	8.6 ± 2.1	8.0	(5.0 - 12.0)	8.2 ± 2.8	7.5	(5.0 - 12.0)	0.613
Yaş	31.0 ± 6.8	31.0	(21.0 - 43.0)	29.4 ± 4.6	29.0	(22.0 - 38.0)	0.373
Çinko (µg/dl)	91.3 ± 18.9	88.0	(59.0 - 123.0)	87.2 ± 14.1	88.0	(54.0 - 117.0)	0.441
Bakır (µg/dl)	142.8 ± 23.6	143.5	(109.0 - 198.0)	187.2 ± 58.4	183.5	(112.0 - 313.0)	0.003
Ser.oks (Ü)	242.9 ± 31.1	240.5	(195.0 - 333.0)	298.1 ± 79.2	282.0	(202.0 - 452.0)	0.006

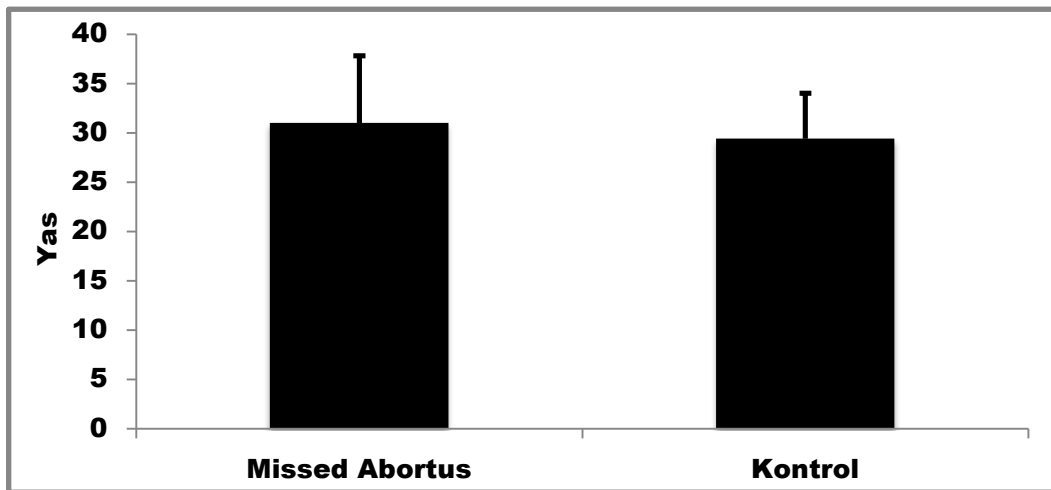
Gebelik haftası, yaş ve serum çinko düzeylerinin missed abortus ve kontrol gruplarına göre karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Serum serüloplazmin oksidaz ve serum bakır düzeylerinde ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0.05$).

Missed Abortus ve kontrol gruplarının gebelik haftası ortalamalarının grafiksel gösterimi şekil 4.1’de verilmiştir.



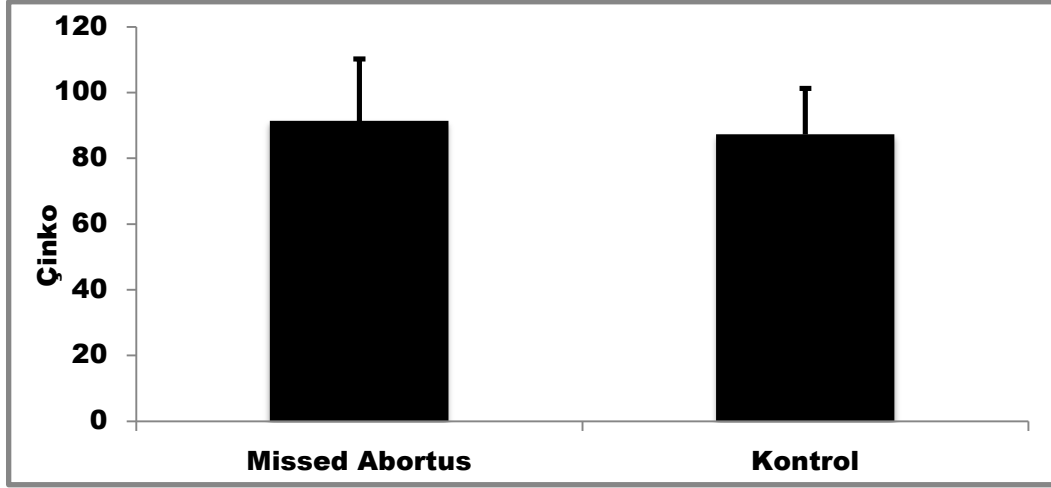
Şekil 4.1. Missed abortus ve kontrol gruplarına göre gebelik haftası ortalamasının değişimi ($p=0.613$)

Missed abortus ve kontrol gruplarının yaş ortalamalarının grafiksel gösterimi şekil 4.2’de verilmiştir.



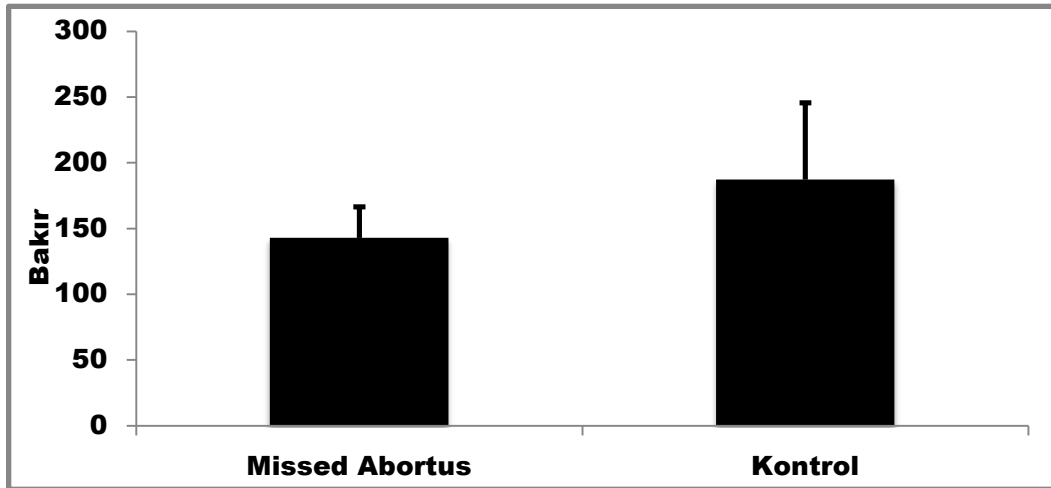
Şekil 4.2. Missed abortus ve kontrol gruplarına göre yaş ortalamasının değişimi ($p=0.373$)

Missed abortus ve kontrol gruplarının serum çinko ortalamalarının grafiksel gösterimi şekil 4.3.'de verilmiştir.



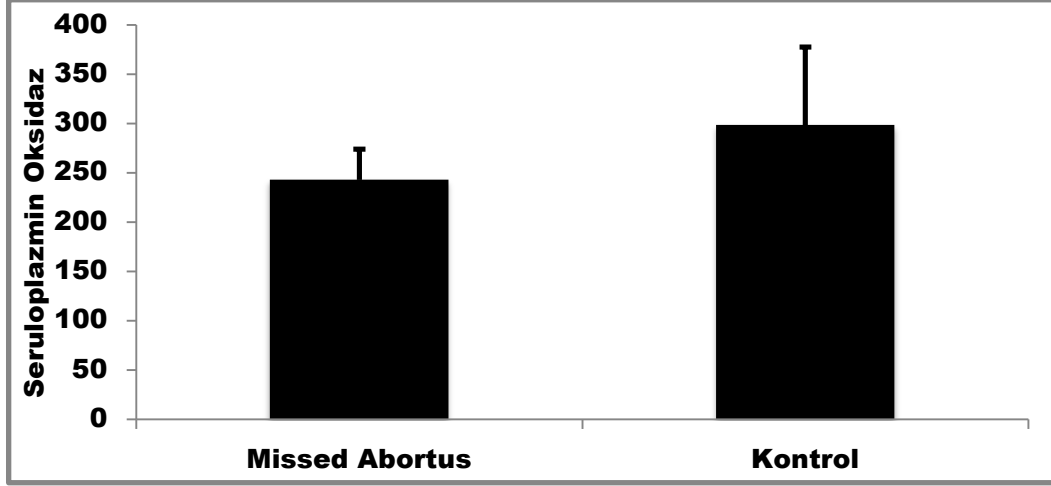
Şekil 4.3. Missed abortus ve kontrol gruplarına göre serum çinko ortalamasının değişimi($p=0.441$)

Missed abortus ve kontrol gruplarının serum bakır ortalamalarının grafiksel gösterimi şekil 4.4.'de verilmiştir.



Şekil 4.4. Missed abortus ve kontrol gruplarına göre serum bakır ortalamasının değişim ($p=0.003$)

Missed abortus ve kontrol gruplarının serum serüloplazmin oksidaz ortalamalarının grafiksel gösterimi Şekil 4.5’de verilmiştir.



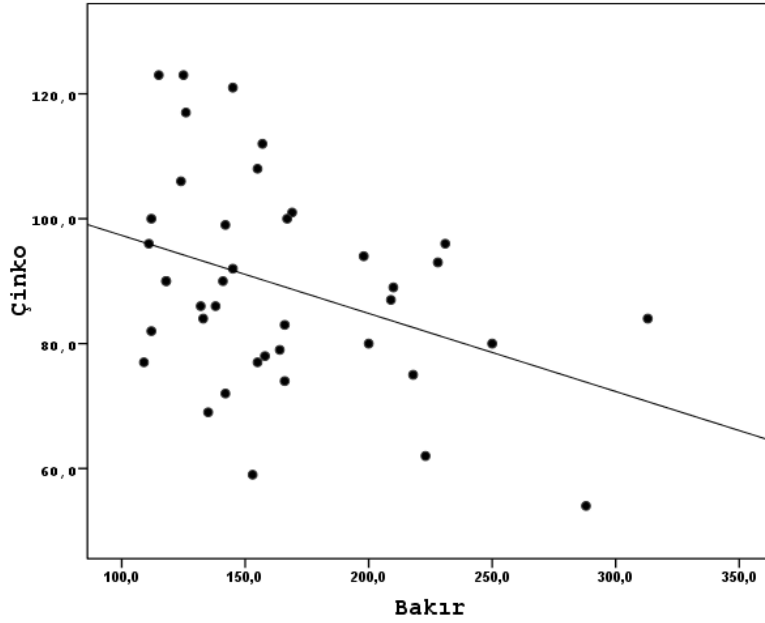
Şekil 4.5. Missed abortus ve kontrol gruplarına göre serum serüloplazmin oksidaz ortalamasının değişimi ($p=0.006$)

Çizelge 4.2. Çinko, bakır ve serüloplazmin oksidaz arasındaki korelasyonlar

Korelasyonlar		Çinko	Bakır	Serüloplazmin Oksidaz
Çinko	r	1	-0.372	-0.378
	p		0.018	0.016
Bakır	r		1	0.902
	p			<0.001

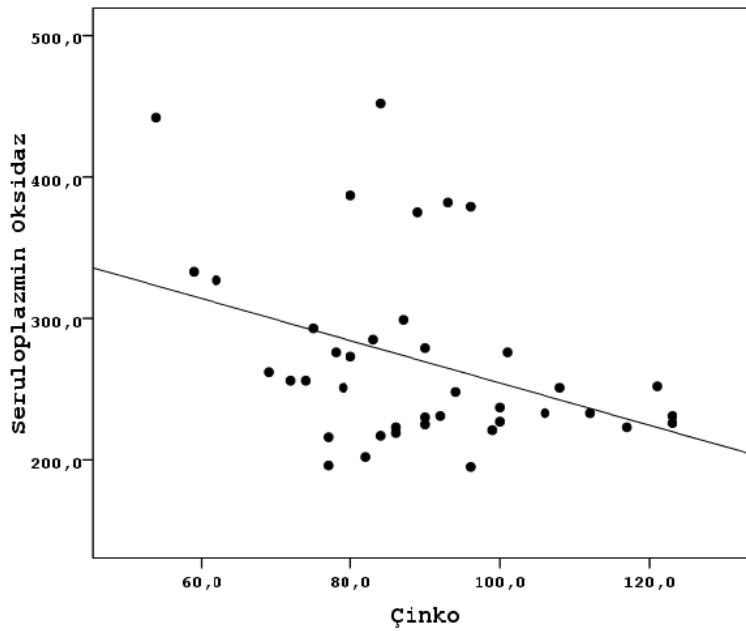
Çalışmamızda Missed abortus için aralarında korelasyon saptanan parametrelerin korelasyon grafikleri Grafik 4.1., Grafik 4.2. ve Grafik 4.3’de gösterilmiştir.

Bakır ve çinko düzeyleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($r=-0.372$, $p=0.018$).



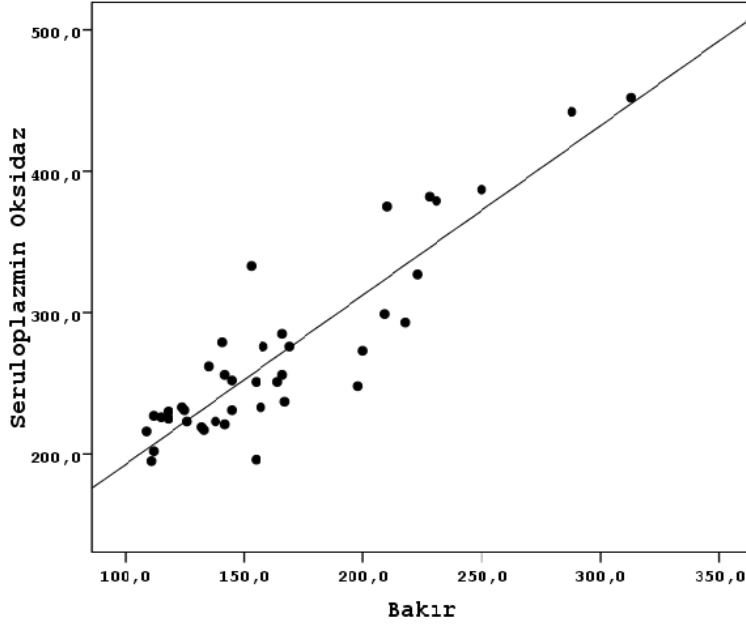
Grafik 4.1. Çinko ile bakır arasındaki korelasyonun grafiksel olarak gösterimi ($r=-0.372$)

Serüloplazmin ve çinko düzeyleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($r= -0.378$, $p=0.016$).



Grafik 4.2. Serüloplazmin oksidaz ile çinko arasındaki korelasyonun grafiksel olarak gösterimi ($r= -0.378$)

Serüloplazmin ve bakır düzeyleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($r= 0.902$, $p<0.001$).



Grafik 4.3. Serüloplazmin oksidaz ile bakır arasındaki korelasyonun grafiksel olarak gösterimi ($r= 0.902$)

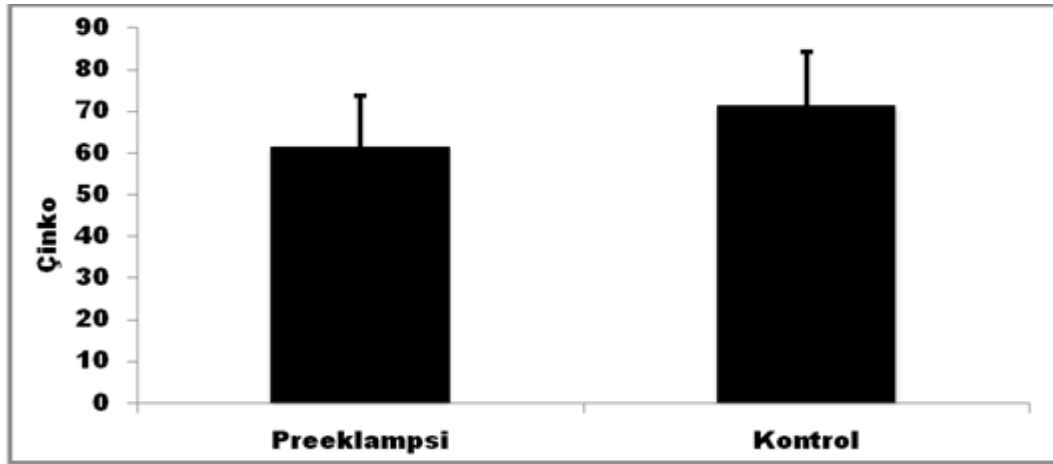
4.2. Preeklampsi ve Kontrol Gruplarına Ait Sonuçlar

Çizelge 4.3. Preeklampsi ve kontrol gruplarının karşılaştırma sonuçları

Parametreler	Preeklampsi			Kontrol			P
	$\bar{x} \pm SS$	Med	(min – max)	$\bar{x} \pm SS$	Med	(min – max)	
Gebelik haftası	31,7 \pm 5,1	34,0	(22,0 - 37,0)	30,7 \pm 4,7	30,5	(25,0 - 38,0)	0.568
Yaş	27,8 \pm 2,9	27,0	(23,0 - 32,0)	28,0 \pm 5,0	28,5	(18,0 - 36,0)	0.594
Çinko ($\mu\text{l/dl}$)	61,6 \pm 12,3	60,0	(46,0 - 83,0)	71,4 \pm 13,0	75,5	(48,0 - 87,0)	0.104
Bakır ($\mu\text{l/dl}$)	266,4 \pm 49,4	278,5	(159,0 - 334,0)	215,2 \pm 34,1	219,5	(151,0 - 267,0)	0.014
Serüloplazmin Oksidaz (Ü)	696,7 \pm 128,7	717,5	(429,0 - 878,0)	471,8 \pm 98,4	493,5	(298,0 - 618,0)	0.001

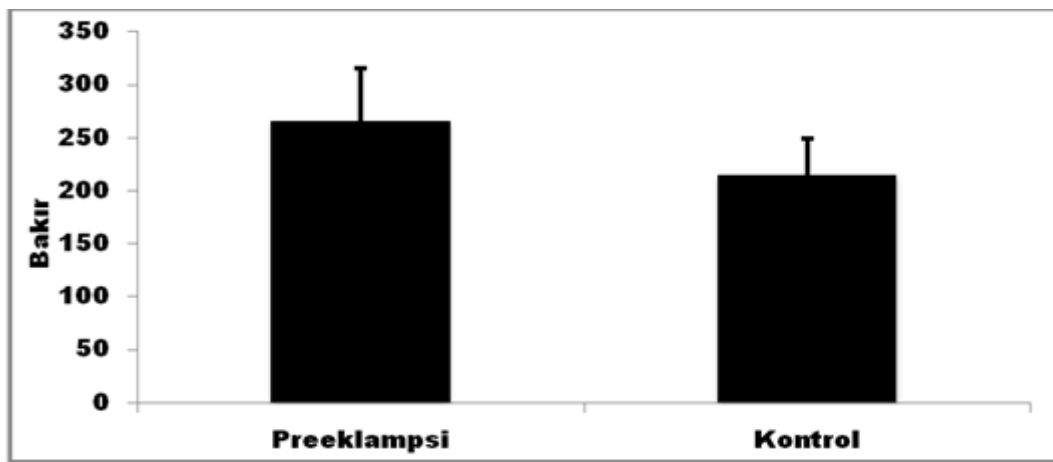
Gebelik haftası, yaş ve serum çinko düzeylerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Serum bakır ($p=0.014$) ve serum serüloplazmin oksidaz düzeyi ($p=0.001$) ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır.

Preeklampsi ve kontrol gruplarının serum çinko ortalamalarının grafiksel gösterimi Şekil 4.6'de verilmiştir



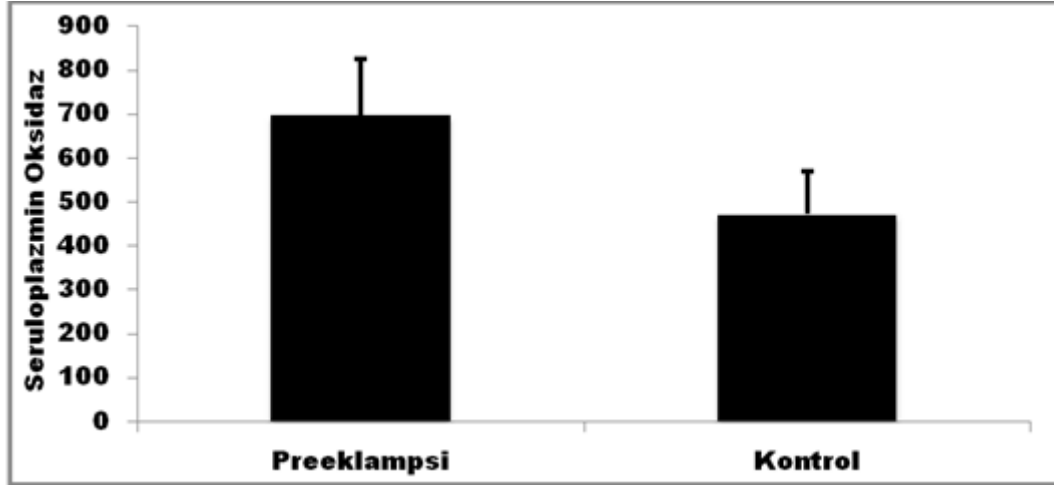
Şekil 4.6. Preeklampsi ve kontrol gruplarına göre serum çinko ortalamasının değişimi ($p=0.104$)

Preeklampsi ve kontrol gruplarının bakır ortalamalarının grafiksel gösterimi şekil 4.7'de verilmiştir.



Şekil 4.7. Preeklampsi ve kontrol gruplarına göre serum bakır ortalamasının değişimi ($p=0.014$)

Preeklampsi ve kontrol gruplarının serüloplazmin oksidaz ortalamalarının grafiksel gösterimi şekil 4.8’de verilmiştir.



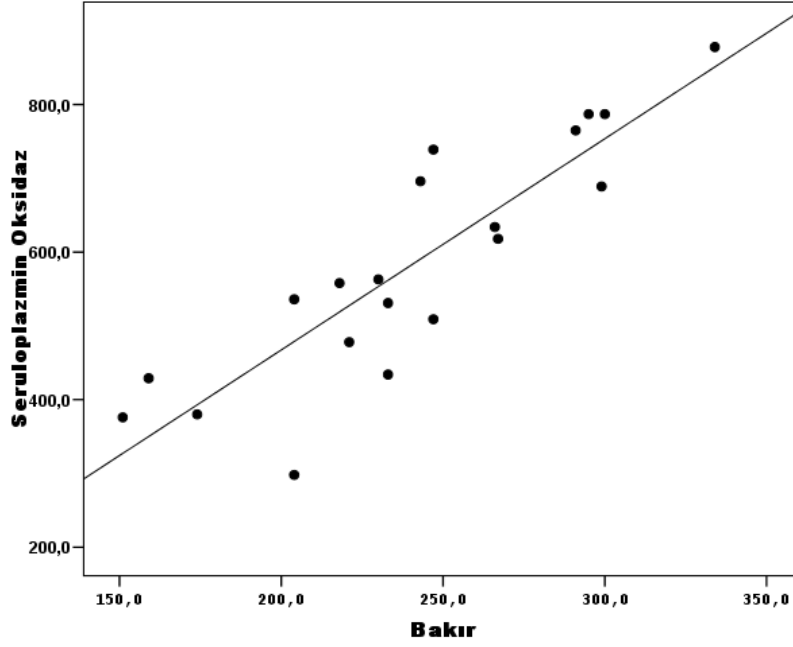
Şekil 4.8. Preeklampsi ve kontrol gruplarına göre serüloplazmin oksidaz ortalamasının değişimi ($p=0.001$)

Çizelge 4.4. Çinko, bakır ve serüplazmin oksidaz arasındaki korelasyonlar

Korelasyonlar		Çinko	Bakır	Serüloplazmin Oksidaz
Çinko	r	1	-0.245	-0.329
	p		0.299	0.156
Bakır	r		1	0.869
	p			<0.001

Çalışmamızda preeklampsi için aralarında korelasyon saptanan parametrelerin korelasyon grafikleri Grafik 4.4.’de gösterilmiştir.

Serüloplazmin ve bakır düzeyleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($r= 0.869$, $p<0.001$).



Grafik 4.4. Serüloplazmin oksidaz ile bakır arasındaki korelasyonun grafiksel olarak gösterimi ($r=0.869$)

5. TARTIŞMA

Çinkonun nükleik asit, hem sentezi, gen ekspresyonu, üreme ve embriyogenezistede görevleri vardır [81]. Eksikliğinin birçok olumsuz etkisiyle birlikte (büyüme-gelişme geriliği, konjenital anomaliler, intrauterin büyüme geriliği [82] gebelikte normal fetal büyüme ve gelişim için esansiyeldir [93].

Bakır alımı ile doğrudan ilgili olmayan gebelik enfeksiyon ve enflamasyon gibi durumlar bakır depolarının eksikliğine rağmen artmış serum bakır düzeylerine yol açarak bakır depolarındaki gerçek durumu gizleyebilir. Serüloplazminin spesifik enzimatik aktivitesi, bakır depolarının duyarlı belirteci olup hormonlar ya da cinsiyet gibi faktörlerden etkilenmediği bilinmektedir. Hamilelikte artmış serum bakır düzeylerine yanıt olarak serüloplazmin protein salınımı hızlanmasına hızlanmasına rağmen dolaşımdaki serüloplazmin spesifik oksidaz aktivitesindeki azalma, hamilelikteki maternal bakır deposundaki boşalmaya işaret etmektedir [127].

Abortusların %80'den fazlası ilk 12 hafta içinde olur ve bu oran bundan sonra hızla düşer [55]. Erken abortusların yaklaşık %50 ile 60'ı fetusun bir kromozomal anomalisiyle bağlantılıdır [56]. Tekrarlayan düşüklere nedenleri arasında; genetik, endokrinolojik, anatomik, immünolojik, mikrobiyolojik, kişisel sebepler ve kromozomal anomaliler yer almaktadır [128].

Çalışmamızda, missed abortus tanılı hastalarda ki serum bakır düzeyi ($p=0,003$) kontrol grubuna göre düşüktür. Serüloplazmin oksidaz aktivitesi de ($p=0,006$) istatistiksel olarak anlamlı olup kontrol grubuna göre düşük bulduk. Ayrıca serüloplazmin oksidaz aktivitesi ile bakır arasında pozitif yönde güçlü bir korelasyon mevcuttur. Missed abortus tanılı hastalarda serum çinko değerlerini kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık ($p=0,441$). Ayrıca çinko- bakır arasında ve çinko-serüloplazmin oksidaz arasında negatif yönde bir korelasyon tespit ettik.

Marinov ve arkadaşları [129] maternal serumda bakır konsantraonlarını araştırdıkları çalışmalarında missed abortus teşhisi koyulan kadınlarla sağlıklı gebeleri karşılaştırdığı çalışmada, serum bakır konsantrasyonunun missed abortuslu kadınlarda normal gebelere göre daha düşük olduğunu bulmuşlardır.

Gebelikte bakır düzeylerinin değişkenliğini tespit etmek amacıyla yapılan bir çalışmada J. Vukelic ve arkadaşları [130] gebe olmayan kadınlarla normal ve patolojik gebelikleri (tekrarlayan düşük, düşük tehlikesi, önlenemeyen düşük sürecinde olan, missed abortus, prematür rüptür) incelemişlerdir. 2170 gebeden numune almışlardır. Gebe olmayan kadınlarda sağlıklı hamilelere göre serum bakır düzeyi düşük bulunmuştur. Patolojik gebeliği olan hastalarda da sağlıklı gebelere göre serum bakır düzeyi daha düşük bulunmuştur. Ortalama bakır değerleri de bakır 22., 27. ve 35. haftalarda 3 belirgin pik olduğunu gözlemlemişlerdir.

Patolojik gebeliklerde plazma bakır konsantrasyonu araştırılan başka bir çalışmada toplam 319 plazma örneği incelenmiş, ilk trimesterde karşılaşılan patolojik komplikasyonları sınıflandırılmışdır. (spontan düşük, düşük tehlikesi, missed abortus, boş kese). Elde edilen bulgulara göre bu patolojik gebeliklerde plazma bakır konsantrasyonlarının, kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptanmışdır [131].

Literatür taramalarımızda missed abortus tanılı hastalar üzerinde serum çinko ve serum serüloplazmin oksidaz aktivitesi çalışması yetersiz olduğundan, bizim çalışmamız missed abortus tanılı hastalarda bu parametrelerin düzeyini değerlendirme de yol gösterici olma özelliği taşımaktadır.

Gebe kadınlarda bizim çalışmamıza katkıda bulunabilecek bazı çalışmalar şöyledir;

Louro ve arkadaşları [127] spesifik oksidaz aktivitesi ile gebelikte bakır depolarını değerlendirmek için bir çalışma yapmışlar, gebe kadınlarda serüloplazmin spesifik oksidaz aktivitesi ile Cu/CP oranını incelemişlerdir. Bunun için 52 sağlıklı 3. trimester gebe kadın serumunda ve 50 kontrol grubu gebe olmayan kadının serumunu değerlendirmeye almışlardır. Gebe kadın grubunda serum bakır serüloplazmin ve serüloplazmin oksidaz aktivitesi düzeyleri kontrol grubuna oranla daha yüksek olduğu gözlenmiş olup her iki grupta da bu biyokimyasal belirteçler arasında güçlü korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Ancak hamile kadınlarda serüloplazmin spesifik oksidaz aktivitesi ve Cu/CP oranı kontrol grubuna oranla daha düşük olduğu gözlenmiştir.

Zadrozna ve arkadaşları [132] ise insan preterm ve IUGR plasentalarında selenyum, çinko ve bakırın antioksidan aktivitelerini ve konsantrasyonlarını araştırmışlardır. IUGR ve

preterm plasentalarındaki enzim aktiviteleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha düşük olduğunu bulmuşlardır. IUGR plasentalarında bakır, %23 çinko %37 oranında daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Preterm plasentalarında da bakır %19 çinko %42 oranında daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir.

Preeklampsi maternal ve fetal morbidite ile mortalitenin önemli bir nedenidir. Bu hastalığın tahmini insidansı tüm gebelerde %5-10'dur [1]. Yapılan araştırmalar gösteriyor ki preeklampsinin patofizyolojisi tam anlamıyla açıklanamamıştır. Preeklampsideki patofizyolojik değişiklikler kademeli pıhtılaşmanın aktivasyonuna ve artan vasküler geçirgenliğe sebep olurken, vasküler endotelial disfonksiyonun bu hastalığın önemli bir bileşeni olduğu düşünülmektedir [133].

Benzer haftalardaki preeklampitik gebelerde yaptığımız bu çalışmada kontrol grubuna göre preeklampitik gebelerde serum çinko düzeyi daha düşük görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık. Preeklampsi hastalarında serum bakır düzeyleri analiz edildiğinde, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğunu gözlemledik. Kandaki serüloplazminin aktif halini enzimatik olarak gösteren serüloplazmin oksidaz aktivitesini preeklampitik gebelerde normal gebelere göre yüksek olduğunu tespit ettik. Tüm gruplarda serum bakır ile serüloplazmin oksidaz aktivitesi arasında anlamlı, pozitif yönde bir korelasyon olduğunu belirledik ($p < 0,001$).

Preeklampsinin risk altındaki hastalarda presemptomatik olarak tespit edilmesi için herkes tarafından kabul edilen bir teste ihtiyaç vardır [134].

Serdar ve arkadaşlarının [135] hafif ve ağır preeklampside serum demir ve bakır durumunu belirlemek için yaptığı bir çalışmada serum demir, serum bakır ve serüloplazmin Seviyeleri ile lipid peroksidazın plasental dokuda arttığını, transferrin, TDBK'in özellikle ağır preeklampside önemli ölçüde azaldığını saptamışlardır. Plasental dokuda serum demir ile lipid peroksidaz arasında ağır preeklampitik kadınlarda önemli korelasyonlar tespit edilmiştir. Preeklampside iskemik plasental dokunun birincil kaynağının toksik demir ile bağlantılı olabileceği, serbest demir türlerinin preeklampsi etiolojisine katkıda bulunabileceği, lipid peroksidasyonun şiddetlendireceği endotel hücre hasarının antioksidan takviyesi ile azaltılabileceği kanısına varmışlardır.

Preeklampsi ve eklampsi de iz elementlerin düzeylerini belirlemek için 2013 tarihinde yapılan bir çalışmada 44 preeklampitik kadın, 23 eklampitik kadın ve 27 sağlıklı gebe değerlendirilmiş, bu gruplardan serum çinko ve bakır düzeyleri karşılaştırılmıştır. Çalışmada elde edilen bakır ve çinko konsantrasyonları eklampsi ve sağlıklı hamile gruba kıyasla preeklampside yüksek olduğu bulunmuş, eklampsi için önemli ancak kontrol açısından önemsiz olduğu düşünülmüştür. Çinko ve bakırın preeklampsi ile korelasyonu olduğunu bulmuşlardır. Bu eser elementlerin düzeyi preeklampsinin veya eklampsinin gelişiminde önemli bir işleve sahip olduğu düşünülmüştür [136].

Hamilelikte oksidatif stres ve stres düzeyi preeklampside artışa sebep olur [137].

Preeklampitik gebelerle sağlıklı gebelerdeki eser element MDA ve SOD aktivitelerini karşılaştıran İlhan ve arkadaşları [138] sağlıklı gebe, gebe olmayan ve preeklampitik, 85 numunenin 3. Trimesterde ki düzeylerini araştırmışlardır. Çinko ve bakır düzeyleri plazma/serum ya da eritrositlerde ölçmüşler, preeklampitik grupta bakır anlamlı olarak yüksek bulunurken çinko düzeylerini anlamlı olarak düşük bulmuşlardır. Yaptıkları çalışmayla gebelik ve preeklampside yüksek MDA, bakır düzeyleri ve azalmış SOD, çinko düzeyleri arasında ilişki olduğunu düşünmektedirler.

2012 yılında da gerçekleştirilen bir başka çalışmada da preeklampitik kadınların bakır ve çinko durumlarındaki değişiklikler araştırılmıştır. Gebelik süresince özellikle 3. çeyrekte 1. çeyreğe göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır. Serum bakır düzeyleri gebelerde ve kontrol grubunda normaldi fakat gebeliğin 3. çeyreğinde 1. çeyreğine göre bakır düzeylerinde önemli bir artış gözlemlendi. Serum serüloplazmin gebelik sırasında değişiklik göstermediği görülmüştür. Ayrıca preeklampside bu parametrelerde bir değişiklik olduğu gözlemlenmiştir (hipozincemi, hipokupremive artmış serüloplazmin). Çinko ve bakırın gebelikte fetüs için gerekli olduğu sonucuna varılmıştır [139].

Preeklampitik hastalarla preeklampitik olmayanlarda, serum iz elementlerini karşılaştıran Leila Farzin ve Fattaneh Sajadi [140], bu iki grup arasında serum bakırda anlamlı bir fark bulamamışlarken, preeklampitik hastaların serum çinko seviyelerinin belirgin derecede düşük olduğunu tespit etmişlerdir.

Ranjesh ve arkadaşları [141] ise komlike gebeliklerde bakırın serum ve idrardaki değerlerini ölçmek için bir çalışma yapmışlar, bunları normatansif gebelerle karşılaştırmışlardır. Serum bakırı ve 24 saatlik idrarda bakırın analizi atomik absorpsiyon spektrofotometresinde yapılmış, bu iki grup arasında hem idrarda hem serum bakırında anlamlı farklılıkların olduğunu tespit etmişlerdir. Preeklampitik gebeliklerde serum bakırı ve 24 saatlik idrar bakırında artış olduğunu gözlemlemişlerdir.

Farklı bir çalışmayı ergen kadınların gebelik ve emzirme dönemlerinde yürüten Maia ve arkadaşları [142], bu dönemlerde ki çinko ve bakır değerlerini araştırmışlardır. Gebe olmayan emzirmeyen ergenler, 3. trimester ergenler, postpartum 3. aya kadar emziren ergenler olarak 3 grupta incelenmiştir. 3. trimester ergenlerinde çinko düzeyi diğer gruplara göre daha düşük olduğunu, bakır ve serüloplazmin düzeylerinin ise daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Ergen annelerin fakir çinko depolarının, özellikle gebelik esnasında metabolik adaptasyon kabiliyetinin kısıtlanabilirliğinden kaynaklandığını düşünmüşlerdir. Çıkan sonuçların erişkin kadınların üzerinde yapılan çalışmalar ile nitelik bakımından benzer olduğu kanısına varılmıştır.

Engin Üstün ve arkadaşları [143] preeklampside maternal serum serüloplazmin düzeylerini incelemişler, preeklampsiyi hafif ve şiddetli preeklampsi ile erken ve geç preeklampsi olarak gruplandırarak kontrol grubu ile karşılaştırmalarını yapmışlardır. Serüloplazmini immunotürbimetrik yöntemle ölçmüşlerdir. Serüloplazmin düzeyi önceki çalışmalarla tutarlı olarak preeklampitik gebelerde yüksek bulunmuştur. Hafif preeklampside ağır preeklampsiye göre serum serüloplazmin seviyesi daha düşük olduğunu, erken preeklampside ise geç preeklampsiye göre daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Serüloplazmindeki bu artışın preeklampside artmış oksidatif stres ile ilgili olduğu düşünülmüştür.

Gebe kadınlarda serüloplazmin oksidaz aktivitesini değerlendirmek için yürütülen bir çalışmada gestosis, fetoplasental yetmezlik, postmatür gebe kadınların plazması incelenmiş normal gebeliklerle karşılaştırma yapılmıştır. Patolojik olan tüm gruplarda oksidaz aktivitesinin azalmış olduğu tespit edilmiştir. Serüloplazmin konsantrasyonunun postmatür grupta da azaldığı gözlenmiştir [144].

Gürer Orhan ve arkadaşları [145] gebe olmayan sağlıklı kadınlarla, komplike olmayangebe kadınları MDA ve serüloplazmin oksidaz aktivitesi bakımından karşılaştırmış, ve bu parametrelerde artış olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca lipid peroksidasyonun antioksidan aktiviteye oranı komplikasyonsuz gebeliklerde azalmış olduğunu, oksidatif stresin meydana gelmediğini gözlemlemişlerdir. Komplikasyonu olmayan gebelerle preeklampitik gebeler karşılaştırıldığında serüloplazmin aktivitesinde azalma ile birlikte MDA konsantrasyonunda artış olduğunu tespit etmişlerdir. Preeklampitik kadınlarda MDA/CP aktivitesindeki artış, komplikasyonu olmayan gebelerle karşılaştırıldığında oksidatif stres olarak tanımlanabilen oksidanların lehine bir denge oluştuğunu ifade etmişlerdir. Gebeolmayan kadınlara göre gebe kadınlarda lipid peroksidasyonundaki artışa cevap olarak gebe kanında antioksidan savunmanınarttırılarak hücrenin oksidatif hasara karşı koruma sağladığı düşünülmüştür.

Ayrıca bazı sonuçlar preeklampside lipit peroksitler ile antioksidan sistem arasında dengesiz bir ilişki olduğunu göstermiştir [146,147].

Preeklampitik gebelerde antioksidan mekanizmalardaki bozukluğun serumserum serüloplazmin ve total demir bağlama kapasitesine yansımaları tespit etmek için yapılan bir başka çalışmada ilk defa gebe kalan 30 kadını çalışmaya dâhil etmişlerdir. Bunları da 15 preeklampsi 10 normal gebe olarak iki gruba ayırmışlardır. Preeklampitik kadınların serum serüloplazmin düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek iken iki grup arasında ferroksidaz aktivitesi açısından anlamlı bir fark saptanamamıştır. Ortalama demir düzeyleri daha yüksek iken total demir bağlama kapasitesi preeklampitik grupta daha düşük olduğu gözlenmiştir. Preeklampitik kadınların plazmasında serüloplazmin ferroksidaz aktivitesinde azalmanın yanısıra total demir bağlama kapasitesinde de azalma olduğu gözlemlenmiş, bu bileşiklerin antioksidan etkisinde azalmış olduğunu düşünmüşlerdir [148].

Paşaoğlu ve arkadaşları [149] preeklampsi ve eklampsilerde nitrik oksit, lipid peroksit ve ürik asit düzeylerini belirlemek için bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada kontrol grubu olan normal gebeleri preeklampsi ve eklampsi ile karşılaştırdığında plazma MDA ve ürik asit konsantrasyonlarını Preeklampitik ve eklampitik grupta daha yüksek olduğunu tespit etmişler, nitrik oksit ise eklampitik grupta daha yüksek iken preeklampside yüksek olmadığını gözlemlemişlerdir. Nitrik oksit, lipid peroksit, ürik asitin preeklampsi ve eklampside önemli bir faktör olabileceğini bildirmişlerdir.

6. SONUÇ

Gebelikte karşılaşılabilen komplikasyonlar olan missed abortus ve preeklampsideki çinko, bakır ve serüloplazmin oksidaz aktivitesi düzeylerini ölçmek için yaptığımız bu çalışmada, missed abortus ta bakır ve serüloplazmin oksidaz aktivitesinde azalmanın olduğu, çinkoda anlamlı bir farklılık bulunmadığı, preeklampsi de ise çinko düzeyinde anlamlı bir farklılık bulmamakla birlikte bakır ve serüloplazmin oksidaz aktivitesinde artış olduğunu tespit ettik. Bu çalışma bize gerek preeklampsi için gerekse missed abortus için bu parametrelerin önemli olabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Dckkr, GA. Van Geijn, HP. (1992). Hypertensive disease in pregnancy. *Current opinion in obstetrics and gynecology*, 1:10-28.
2. Haddad, B. Sibai, BM. (1999). Chronic hypertension in pregnancy. *Annals of Medicine*, Aug;31(4):246-52.
3. Sibai, BM. Lindheimer, M. Hauth, J. Caritis, S. Et al. (1998). Risk factors for preeclampsia, abruptio placentae and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension *The New England Journal of Medicine*, 339:667.
4. Cunningham, FG. MacDonald, PC. Gant, NF. Leveno, KJ. Gilstrap, L. Hankins, GDV. Clark, SL. *Williams Obstetrics* 20 th edition.
5. Scoott, JR. Disaia, PJ. Hammond, CB. Spellacy, WN. (1999) Danforth's Obstetrics and Gynecology. 7 th edition 10:179.
6. Atkins, P. Jones, L. (1997) *Molecules, matter and change chemistry*. (third edition) New York s: 886.
7. Asi, T. (1996) *Tablolarla Biyokimya*. (cilt I) İstanbul s: 282.
8. Grace, ND. Lee, J. (1990) Effect of Co, Cu, Fe, Mn, Mo, Sc and Zn supplementation on the elemental content of soft tissues and bone in sheep grazing ryegrass a white clover pasture. *New Zeland Journal of Agricultural Research*. 33: 635-47.
9. Fuhrman, MP. Herrmann, V. Masidonski, P. (2000) Pancytopenia after removal of copper from total parenteral nutrition, *JPEN Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 24: 361-6.
10. Burtis CA, Ashwood ER (1999): *Tietz Textbook Of Clinical Chemistry*. 3rd Ed. WB Saunders Company. Philadelphia.
11. Fox, PL. Mukhopadhyay, C. Ehrenwald, E. (1995) Structure, oxidant activity, and cardiovascular mechanisms of human ceruloplasmin. *Life Sciences*; 14;56 (21): 1749-58.
12. Manttari, M. Manninen, V. Huttumem, JK. Palosua, T. (1994) Serum Ferritin and ceruloplasmin as a coronary risk factors. *European Heart Journal*; 15 (12): 1599-603
13. Olivares, M. Uauy, R. (1996) Copper as an essential nutrient. *The American Journal of Clinical Nutrition* 63:791-6.
14. Osendarp, SJ. West, JE. Black, RE. (2003) The need for maternal zinc supplementation in developing countries. *The Journal of Nutrition*. 133: 871S-27S.

15. Chappell, LC. Enye, S. Seed, P. Briley, AL. Poston, L. Shennan, AH. (2008) *Hypertension*. Apr;51(4):1002-9. Epub Feb 7.
16. Levine, RJ. Ewell, MG. Hauth, JC. Curet, LB. Catalano, PM. Morris, CD. Choudhary, G. Sibai, BM.(2000)Should the definition of preeclampsia include a rise in diastolic blood pressure of ≥ 15 mm Hg to a level < 90 mm Hg in association with proteinuria? *American journal of obstetrics and gynecology*. Oct;183(4):787-92.
17. Redman, CW. Sargent, IL.(2005) Latest advances in understanding preeclampsia. *Science* 308:1592-1594.
18. Kaya, E. Gebelik hipertansiyonu, Preeklampsi–eklampsi: Beksaç, MS. Demir, N. Koç, A. Yüksel, A. (ed). (2001) *Obstetrik Maternal–Fenal Tıp ve Perinatoloji. Medikal & Nobel Basın Yayın Ticaret*, ss.661 – 675.
19. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), (2002) Practice Bulletin no. 33. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstetrics Gynecology*. 99, 159.
20. Huppertz, B.(2007) The feeto-maternal interface: setting the stage for potential immune interactions. *Seminar Immunopathology*29:83-94.
21. Jauniaux, E. Poston, L. Burton, GJ. (2006) Placental-related diseases of pregnancy: involvement of oxidatif stress and imblication in human evolution. *Human ReproductionUpdate* 12: 747-755.
22. Duley L. (2009)The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Seminar Perinatology*. Jun: 33(3):130-7.
23. Vainio, M. Riutta, A. Koivisto, AM. Maenpaa, J.(2004) Prostacyclin thromboxane A the effect of low-dose ASA in pregnancies at high risk for hypertensive disorders. *Acta Obstetricia ve Gynecologica Scandinavica*. Dec;838129:11119-23.
24. Hahn, S. Gupta, AK. Troeger, C. Rusterholz, C. Holzgreve, W. (2006) Disturbances in placental immunology: ready for therapeutic invertions? *Springer Seminars Immunopathology*. 27:477-493.
25. Huppertz, B.(2007) The feto-maternal interface: setting the stage for potential immune interactions. *Seminar Immunopathology*. 29:83-94.
26. Jauniaux, E. Poston, L. Burton, GJ.(2006)Placental-related diseases of pregnancy: Involvement of oxidative stress and imblications in human evolution. *Human Reproduction Update*. 12: 747-755.
27. Hung, TH. Skepper, JN. Charnock-Jones, DS. Burton, GJ.(2002) Hypoxia-reoxygenation: a potent inducer of apoptotic changes in the human placenta and possible etiological factor in preeclampsia. *Circulation Research*. 90: 1274-1281.
28. Soleymanlou, N. Jurisica, I. Nevo, O. Ietta, F. Zhang, X. Zamudio, S. Post, M. Canigga, I.(2005) Molecular evidence of placental hypoxia in preeclampsia. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 90: 4299-4308.

29. Maynard, SE. Min, JY. Merchan, J. Lim, KH. Li, J. Mondal, S. Libermann, TA. Morgan, JP. Sellke, FW. Stillman, IE. Epstein, FH. Sukhatme, VP. Karumanchi, SA.(2003) Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension and proteinuria in preeclampsia. *The Journal of Clinical Investigation*. 111: 649-658.
30. Khong, TY. Sawyer, JH. Herve, AR. (1992) An immunohistologic study of endothelialization of uteroplacental vessels in a human pregnancy-evidence that endothelium is focally disrupted by trophoblast in preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 167:751-756.
31. Vainio, M. Riutta, A. Koivisto, AM. Maenpaa, J. (2004) Prostacyclin, thromboxane A and the effect of low-dose ASA in pregnancies at high risk for hypertensive disorders. *Acta Obstetrica ve Gynecologica Scandinavica*. Dec; 83(12): 1119-23
32. Robert, JM. Taylor, RN. Musci, TJ. Rodgers, GM. Hubel, CA. McLaughlin, MK.(1989) Preeclampsia: An endothelial cell disorder. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 161: 1200-1204.
33. Pijnenborg R. (1994) Trophoblast invasion. *Reproductive Medicine Review* 3: 53-73
34. Zhou, Y. Fisher, SJ. Janatpour, M. DeJena, E. Wheelock, M. Damsky, CH. (1997) Human cytotrophoblasts adopt a vascular phenotype as they differentiate: a strategy for successful endovascular invasion *The Journal of clinical investigation*. 99:2139-51.
35. Fox, H. (1998) The placenta in pregnancy hypertension. In: Rubin PC, ed. Handbook of hypertension, volume 10: hypertension in pregnancy. *New York, Elsevier*. 16-37.
36. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High blood pressure in pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2000;183:s1-s22.
37. Brenner, B. Blumenfeld, Z.(1997) Thrombophilia and fetal loss. *Blood Reviews*, 11: 72-79.
38. Barden, A. Beilin, LJ. Ritchie, J. Croft, KD. Walters, BN. Michael, CA. (1996) Plasma and urinary 8-iso-prostane as an indicator of lipid peroxidation in preeclampsia and normal pregnancies. *Clinical Science*; 91: 711 - 718.
39. Peters, JH. Ginsberg, MH. Bohl, BP. Sklar, La. Cochrane, CG. (1986) Intravascular release of intact cellular fibronectin during oxidant-induced injury of the in vitro perfused rabbit lung. *The Journal of Clinical Investigation*; 78: 1596 - 1603.
40. Campbell, S. Pearce, JM. Cohen-Overbeek, T. Hernandez, C. (1986) Qualitative assessment of uteroplacental blood flow: early screening test for high-risk preeclampsia in pregnancies. *Obstetrics and Gynecology*, 68: 649 - 653.
41. Oken, E. Ning, Y. Rifas-Shiman, SL. Rich-Edwards, JW. Olsen, SF. Gillman, MW. (2007) Diet during pregnancy and risk of preeclampsia or gestational hypertension. *Annals of Epidemiology*, sep;17(9):663-8.

42. Vainio, H. Morgan, G. Elwood, P. (2002) The public health potential of aspirin. *Pharmacology & Toxicology*, aug;91(2):49-50.
43. Behne, D. Wolters, SL. (1979) Selenium Content and glutathione peroxidase activity in plasma and erythrocytes of nonpregnant and pregnant women. *Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry*, 17:133-5.
44. Sağol, S. Ozkınay, E. Ozsener, S. (1999) Impaired antioxidant activity in women with preeclampsia. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*, 64:121-7.
45. Suhail, M. Faizul Suhail, M. Khan, H. (2008) Role of vitamins C and e in regulating antioxidant and pro-oxidant markers in preeclampsia. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, Nov;43(3):210-20. Epub 2008 Oct 31.
46. Cunningham, FG. MacDonald, PC. Gant, NF. Leveno, KJ. Gilstrap, L. Hankins, GDV. Clark, SL. (1997) *Williams Obstetrics* 20 th edition Stamford, Connecticut, Appleton & Lange.
47. Harlap, S. Shiono, PH. (1980) Alcohol, smoking and incidence of spontaneous abortions in the first and second trimester. *Lancet* Jul 26;2(8187):173-6.
48. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. Cilt 1. (1991) *Merk yayıncılık* İstanbul. 1992;747-60.
49. Miller, JF. Williamson, E. Glue, J. (1980) Fetal loss after implantation: A prospective study. *Lancet*, 2:554-559.
50. Blummenfeld, Z. Brenner, B. (1999) Thrombophilia associated pregnancy wastage. *Fertility and Sterility* 72:765.
51. Deniz, Y. Uçak, T. (1987) Septik abortus, *Jinekoloji Obstetrik Dergisi* 1.165.
52. Arısan, K. (1984) Doğum Bilgisi, *Çeltük Matbaası*, İstanbul.
53. Freedman, AE. (1965) Septic abortion in obstetrics. J P Greenhill (ed): *Surgical Gynecology*, 3. baskı s.31, W B Saunders Co, Philadelphia- London.
54. Beksaç, S. Demir, N. Koç, A. Yüksel, A. (2001) Erken gebelik problemleri ve düşüklükler. *Obstetrik, Maternal – Fetal Tıp ve Perinatoloji*, 1. baskı, *Medikal&Nobel*, Ankara 1076-1085.
55. Harlap S, Shiono PH, Ramcharan S: A life table of spontaneous abortions and the effects of age, parity and other variables: human Embryonic and fetal death. *Academic pres*, 1980, p 145.
56. Jacobs, PA. Hassold, TJ. The origin of chromosomal abnormalities in spontaneous abortion. In Porter IH, Hook EB (eds): Human embryonic and fetal death. *Newyork, Academic Pres*, 1980, 289.

57. Philipp, T. Philipp, K. Reiner, A. Beer, F. Kalousek, DK. (2003) Embryoscopic and cytogenetic analysis of 233 missed abortions: Factors involved in the pathogenesis of developmental defects of early failed pregnancies, *Human Reproduction* 18:1724.
58. Ward, KJ.(2000) Genetic factor in recurrent pregnancy loss, *Seminars in Reproductive Medicine* 18:425.
59. Kışınışci, HA. Gökşin, E. Durukan, T. Üstay, K. Ayhan, A. Gürkan, T. Önderoğlu, LS.(1996) *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*.
60. Atasü, T. Şahmay, S. (2001) *Jinekoloji 2. baskı* 37:533-545.
61. Child, TJ. Thomas, J. Rees, M. MacKenzie, İZ. (2001) A comparative study of surgical and medical procedures:932 pregnancy terminations up to 63 days gestation. *Human Reproduction* Jan;16:67-71.
62. Abalowich, M. Gutierrez, S. Alceraz, G. Maccallini, G. Garcia, A. Levalle, O. (2002) Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid*12:63,
63. Stagnaro- Green, A. Roman, SH. Cobin, RH. El-Harazy, E.(1990) Detection of at risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid auto-antibodies. *JAMA* Sep 19;264(11):1422-5.
64. Rushworth, FH. Backos, M. Rai, R.(2000) Prospective pregnancy outcome in untreated recurrent miscarriers with thyroid antibodies. *Human Reproduction*; 15,1637–1639.
65. Esplin, MS. Branch, DW. Silver, R.(1998) Thyroid autoantibodies are not associated with recurrent pregnancy loss. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*,179:1583-1586.
66. Kutteh, WH. Yetman, DL. Carr, AC.(1999) Increased prevalence of antithyroid antibodies identified in women undergoing assisted reproduction. *Fertility and Sterility*, 71: 843-848.
67. Milis, JE. Simpson, JL. Driscoll, SG.(1988) Incidence of spontaneous abortion among normal women and insulin dependent diabetic women whose pregnancies were identified within 21 days of conception, *The New England Journal of Medicine*,319:1617.
68. Miodovnik, M. Mimouni, F. Siddiqi, TA. Khory, J. Berk, MA.(1990) Spontaneous abortions in repeat diabetic pregnancies: a relationship with glycemic control. *Obstetrics and Gynecology*, 75:75.
69. Greene, MF.(1999) Spontaneous abortions and major malformations in women with diabetes mellitus. *Seminars in Reproductive Endocrinology*, 17:127.
70. Sutherland, HW. Pritchard, CW.(1986) Increased incidence of spontaneous abortion in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*155:135.

71. Geyman, JP. Oliver, LM. Sullivan, SD. (1999) Expectant, medical, or surgical treatment of spontaneous abortion in first trimester of pregnancy. A pooled quantitative literature evaluation. *The Journal of the American Board of Family Practice*12:55-64.
72. Leible, S. Munoz, H. Walton, R. Sabaj, V. Cumsille, F. Sepulveda, W.(1998)Uterine artery blood flow velocity waveforms in pregnant women with mullerian duct anomaly: a biologic model for uteroplacental insufficiency, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*178:1048.
73. Propst, AM. Hill, JA.(2000)3rd; Anatomic factors associated with recurrent pregnancy loss. *Seminars in Reproductive Medicine* 18:341.
74. Golan, A. Langer, R. Wexler, S. Segev, E. Niv, D. David, MP.(1990)Cervical cerclageits role in the pregnant anomalous uterus. *International Journal of Fertility* 35:164.
75. Blum, M.(1977) Prevention of spontaneous abortion by cervical suture of the malformed uterus. *International Surgery* 62:213.
76. Jurkovic, D. Gruboeck, K. Tailor, A. Nicolaidis, KH.(1997)Ultrasound screening for congenital uterine anomalies. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 104:1320.
77. Simon, C. Martinez, L. Pardo, F. Tortajada, M. Pellicer, A.(1991)Mullerian defects in women with normal reproductive outcome. *Fertility and Sterility*56:1192
78. Raga, F. Bauset, C. Remohi, J. Bonilla- Musoles, F. Simon, C. Pellicer, A.(1997) Reproductive impact of congenital müllerian anomalies, *Human Reproduction*12:2277.
79. Cairo, MS.(1989) Neonatal neutrophil host defense. *American Journal of Diseasesof Children*143:40-47.
80. Arcasoy, A. (2002) Çinko ve çinko eksikliği. *Ankara Talasemi Derneği Yayınları*; 2. Baskı,1-23.
81. Rostan, EF. DeBuys, HV. Madey, DL.(2002) Evidence supporting zinc as an important antioxidantfor skin. *International Journal of Dermatology* 4: 606-11.
82. Saner, G. Neyzi, O. Ertuğrul, T. (2002) Mikroelementler (Çinko). *Pediatrici*; 1. Cilt, 3. Baskı, İstanbul, 174-75.
83. Kury, S. Dreno, B. Bezieau, S.(2002) Identification of SLC39A4, a gene involved inacrodermatitis enteropathica. *Nature Genetics* 31: 239-40.
84. Onosaka, S. Tetsuchikawahara, N. Min, K.(2002) Paradigm Shift in Zinc: Metal Pathology. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine* 196: 1-7.

85. Sato, M. Kondoh, M.(2002) Recent Studies onMetallothionein: Protection Against Toxicity of Heavy Metals and Oxygen Free Radicals. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine* 96: 9-22.
86. Kury, S. Devilder, M-C. Herve, A-L. (2001) Expression pattern, genomic structure and evaluation of the human SLC30A4 gene as a candidate for acrodermatitis enteropathica. *Human Genetics*; 109: 178-85.
87. Wang, K. Zhou, B. Kuo, YM.(2002)A novel member of a zinc transporter family is defective in acrodermatitis enteropathica. *American Journal of Human Genetics* 71: 66-73.
88. Harris, ED. (2002) Cellular transporters for zinc. *Nutrition Reviews* 60: 121-24.
89. Osawa, M. Yamaguchi, T. Nakamura, Y.(2002) Erythroid expansion mediated by the Gfi-1B zinc finger protein: role in normal hematopoiesis. *Blood*; 100: 2769-77.
90. Favier, A. Is zinc a cellular mediator in the regulation of apoptosis? In: Ph. Collery, P. Brätter, V. Negretti de Brälter, L.Khassanova, J.C.Etienne, John Libbey eds (1998)*Metal Ions in Biology and Medicine* Vol 5, Paris: Eurotext; 164-167.
91. Wang, FD. (2001) Maternal zinc deficiency impairs brain nestin expression in prenatal and postnatal mice. *Cells Research* 11: 135-41.
92. Giralt, M. Molinero, A. Carrasco, J.(2000) Effect of dietary zinc deficiency on brain methallothionein- I and III mRNA levels during stress and inflammation. *Neurochemistry international* 36: 555-62.
93. Velie, EM. Block, GS. Gary, MS.(1999) Maternal Supplemental and Dietary Zinc Intake and the Occurence of Neural Tube Defects in California. *American Journal of Epidemiology* 150: 605- 16.
94. Cole, AC. (2002) Zinc deficient rats are insensitive to glucoprivation caused by 2-deoxy-D-glucose. *Nutritional Neuroscience* 5: 59-64.
95. Akar, N. Çavdar, AO. Arcasoy, A. (1988) High incidence of neural tube defects in Bursa, Turkey. *Paediatric Perinatal Epidemiology*; 2: 89-92.
96. Blanchard, RK. (2000)Regulation of intestinal gene expression by dietary zinc induction of uroguanylin in mRNA by zinc deficiency. *The Journal of Nutrition* May 130(5S): 1393-98.
97. Tate, DJ. Miceli, MV. Newsome, DA. (2002)Expression of metallothionein isoforms in human chorioretinal complex. *Current Eye Research* 24: 12-25.
98. Kudo, H. (2000) Dietary zinc deficiency decreases glutathione S-transferase expression in the rat olfactory epithelium. *The Journal of Nutrition* 130: 38-44.
99. Hennig, B. (1999)Antioxidant-like properties of zincin activated endothelial cells. *Journal of the American College of Nutrition* 18: 152-58.

100. Cardoso, SV. Barbosa, HM. Candellori, IM.(2002)Prognostic impact of metallothionein on oral squamous cell carcinoma. *Virchows Archiv* 441: 174-78.
101. Costello, LC. Liu, Y. Zou, J.(1999)Evidence for a zinc uptake transporter in human prostate cancer cells which is regulated by prolactin and testosterone. *The Journal of Biological Chemistry* 274: 17499-504.
102. Jacob, ST. Majumder, S. Ghoshal, K. (2002) Supression of metallothionein-I/II expression and its probable molecular mechanisms. *Environmental Health Perspectives* 110 (5S): 827-30.
103. Saga, Y. Hashimoto, H. Yachiku, S.(2002)Immunohistochemical expression of metallothionein in human bladder cancer: correlation with histopathological parameters and patient survival. *The Journal of Urology* 168: 2227-31.
104. Baysal, A. (2002) *Beslenme*,9.Baskı, Ankara, s:131-132.
105. Mc Dowell, LR. (2003) Minerals in Animal and Human Nutrition. *Elsevier Science B.V.* First edition. Pages 235-276.
106. Üstdal, M. Paşaoğlu, H. Muhtaroglu, S. (1991) Biyokimya Su ve Elementler. *Erciyes Üniversitesi Yayınları* No:16 Kayseri.
107. Onat, T. Emerk, K. (1997)Temel Biyokimya. *Saray Yay. 2,Baskı* İzmir ss 811-827
108. Mengi A. (1998) Biyokimya. *İstanbul Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Yayınları* No:89 İstanbul ss 35-50.
109. Lee GR, Williams DM, Cartwright GE. Role of copper in iron metabolism and heme biosynthesis. In: ed 3. Prasad AS, Oberleas D editor. Trace Elements in Human Health and Disease. vol 1:New York: Academic Press; 197640- 52.
110. Linder, MC. Hezagh-Azam, M. (1996) Copper biochemistry and molecular biology. *The American Journal of Clinical Nutrition*63:797-811.
111. Kalaycıoğlu, L. Serpek, B. Nizamlıoğlu, M. Başpınar, N. Tiftik, AM. (2000) Biyokimya. *Selçuk Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Yayinevi* Konya ss 35-53
112. Blumberg, WE. Eisinger, J. Aısen, P. Morell, AG. Scheinberg, IH. Physial and chemical studies on ceruloplasmin. *The Journal of Biological Chemistry*. 1963 May;238:1675-82.
113. Monaco, AP. Chelly, J. (1995) Menkes and Wilson diseases. *Advances in Genetics*33:233-253.
114. Ning, Y. Rifas-Shiman, SL. Rich-Edwards, JW. Olsen, SF. Gillman, MW. (2007) Diet during pregnancy and risk of preeclampsia or gestational hypertension. *Annals of epidemiology* Sep;17(9):663-8.
115. Zhong, XY. Holzgreve, W. Hahn, S.(2002)The levels of circulatory cell free fetal DNA in maternal plasma are elevated prior to the onset of preeclampsia. *Hypertensionin Pregnancy*21:77-83.

116. Ferenci, P. (2004) Pathophysiology and clinical features of Wilson disease. *Metabolic Brain Disease*. Dec;19(3-4):229-39.
117. Langner, C. Denk, H. (2004) Wilson disease. *Virchows Archiv*. Aug;445(2):111-8.
118. Das, SK. Ray, K. (2006) Wilson's disease: an update. *Nature Clinical Practice Neurology* Sep;2(9):482-93.
119. White, KN. Conesa, C. Sánchez, L. Amini, M. Farnaud, S. Lörvorlak, C. Evans, RW. (2012) The transfer of iron between ceruloplasmin and transferrins. *Biochimica et Biophysica Acta* 1820 411-416.
120. Fox PL, Mukhopandya C, Ehren Wald E, Structure oxidant activity and cardiovascular mechanism of human ceruloplasmin. *Life Sc* 1995; 56 (21): 1749-58.
121. Loudianos, G. Gitlin, JD. (2000) Wilson's disease. *Seminars in liver disease* 20:353-64.
122. Cox, DW. Roberts, EA. (2002) Wilson disease. Ed: Feldman M, Friedman KS, Sleisenger MH. *Gastrointestinal and Liver Disease. 7th edition. by Saunders, China.*; volume 2:1269-77.
123. Tutor-Crespo, MJ. Hermida, J. Tutor, JC. (2003) Assessment of copper status in epileptic patients treated with anticonvulsant drugs by measuring the specific oxidase activity of ceruloplasmin. *Epilepsy Researc* 56 147-153.
124. Floris, G. Medda, R. Padiglia, A. Musci, G. (2000) The physiopathological significance of ceruloplasmin. A possible therapeutic approach. *Biochemical Pharmacology* 60: 1735-41.
125. Demir, K. Karaca, Ç. Kaymakoglu, S. Özdil, S. Dinçer, D. Durakoğlu, Z. Beşışık, F. Çakaloğlu, Y. Ökten, A. (2002) Serum Seruloplazmin düzeyi: Wilson hastalığında selatör tedaviden etkileniyor mu? Aile taramasındaki değeri nedir? *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*, 1(2): 86-91
126. Sunderman, FW. Nomoto, S. (1970) Measurement of human serum ceruloplasmin by Its p-phenylenediamine oxidase activity. *Clin Chem* 16:903-910.
127. Louro MO, Cocho JA, Tutor JC. (2001) Assessment of copper status in pregnancy by means of determining the specific oxidase activity of ceruloplasmin *Clinica Chimica Acta* Oct; 312(1-2):123-7.
128. Gökosmanoğlu, F. Cinemre, H. Bilir, C. (2008) Habituel abortus nedeniyle takip edilen iki olguda mthfr defekti: olgu sunumu. *Perinatoloji Dergisi* 16(1): 31-35.
129. Marinov, B. Tsachev, V. Koleva, V. Kumanov, F. (1997) The copper concentration in the maternal serum in missed abortion. *Akusherstvo i Ginekologiiâ* (Sofia). 36(3):11-3.

130. Vukelić, J. Kapamadzija, A. Petrović, D. Grujić, Z. Novakov-Mikić, A. Kopitović, V. Bjelica, A. (2012) Variations of serum copper values in pregnancy. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo* Jan-Feb;140(1-2):42-6.
131. Alebic-Juretic, A. Frkovic, A. (2005) Plasma copper concentrations in pathological pregnancies *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 19 191-194.
132. Zadrozna, M. Gawlik, M. Nowak, B. Marcinek, A. Mrowiec, H. Walas, S. Wietecha-Posluszny, R. Zagrodzki, P. (2009) Antioxidants activities and concentration of selenium, zinc and copper in preterm and IUGR human placentas *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 2009;23(2):144-8. doi: 10.1016/j.jtemb.2009.02.005. Epub 2009 Apr 2.
133. Pinto, A. Sorrentino, R. & Sorrentino, P. (1991) Endothelial-derived relaxing factor released by endothelial cells of human umbilical vessels and its impairment in pregnancy-induced hypertension. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*.164, 507-513.
134. Dekker, GA. (1989) Prediction and prevention of pregnancy induced hypertensive disorders: a clinical pathophysiologic study(thesis). *Rotterdam: Erasmus university*.
135. Serdar, Z. Gür, E. Develioğlu, O. (2006) Serum iron and copper status and oxidative stress in severe and mild preeclampsia *Cell Biochemistry and Function* May-Jun;24(3):209-15.
136. Ahsan, T. Banu, S. Nahar, Q. Ahsan, M. Khan, MN. Islam, SN. (2013) Serum Trace Elements Levels in Preeclampsia and Eclampsia: Correlation with the Pregnancy Disorder. *Biological Trace Element Research*. Jun;152(3): 327-32. doi: 10.1007/s12011-013-9637-4. Epub 2013 Mar 23.
137. Wang, Y. Walsh, S.W. Guo, J.& Zhang, J. (1991) The imbalance between thromboxane and prostacyclin in preeclampsia: is associated with an imbalance between lipid peroxidase and vitamin E in maternal blood. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*165, 1695-1700.
138. İlhan, N. Simsek, M. (2002) The changes of trace elements, malondialdehyde levels and superoxide dismutase activities in pregnancy with or without preeclampsia. *Clinical Biochemistry* Jul;35(5):393-7.
139. Monia, MM. Fethi, BA. Wafa, LB. Hédi, R. (2012) Status of zinc and copper in pregnant women and their changes during preeclampsia. *Annales de Biologie Clinique* (Paris). Jul-Aug;70(4):423-9.
140. Farzin L, Sajadi F. (2012) Comparison of serum trace element levels in patients with or without pre-eclampsia. *Journal of Research in Medical Sciences*. Oct;17(10):938-41.
141. Ranjkesh, F. Jaliseh, HK. Abutorabi, S. (2011) Monitoring the copper content of serum and urine in pregnancies complicated by preeclampsia. *Biological Trace Element Research*. Dec;144(1-3):58-62. doi: 10.1007/s12011-011-9026-9. Epub 2011 Apr 13.

142. Maia, PA. Figueiredo, RC. Anastácio, AS. Porto da Silveira, CL. Donangelo, CM. (2007) Zinc and copper metabolism in pregnancy and lactation of adolescent women. *Nutrition*. Mar;23(3):248-53. Epub 2007 Feb 22.
143. Engin-Ustün, Y. Ustün, Y. Kamaci, M. Sekeroğlu, R.(2005) Maternal serum ceruloplasmin in preeclampsia. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*. Apr; 89(1):51-2.
144. Krainova, TA. Morozova, IuV. Efremova, LM. Sherer, LA. Kachalina, TS. (2005) Assesment of the specific oxidase activity of ceruloplasmin in pregnant women. *Biomeditsinskaiâ khimiâ* Nov-Dec;51(6):673-8. Russian.
145. Orhan, HG. Ozgüneş, H. Beksaç, MS.(2001) Correlation between plasma malondialdehyde and ceruloplasmin activity values in preeclamptic pregnancies. *Clinical Biochemistry*. Sep;34(6):505-6. No abstract available.
146. Kumar, C.A. & Das, UN. (2002) Oxidant stress in preeclampsia and essential hypertansion. *The Journal of the Association of Physicians of India.*, 50, 1372-1375.
147. Poranen, AK. Ekblad, U. Uotila, P. & Ahotupa, M. (1996) Lipid peroxidation and antioxidante in normal and preeclamptic pregnancies. *Placenta*. 17, 401-405.
148. Vitoratos, N. Salamalekis, E. Dalamaga, N. Kassanos, D. Creatsas, G. (1999) *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*. May;84(1): 63-7.
149. Paşaoğlu, H. Bulduk, G. Oğuş, E. Paşaoğlu, A. Onalan, G. (2004) Nitric oxide, lipid peroxides, and uric acid levels in pre-eclampsia and eclampsia. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine* Feb;202(2):87-92.

EKLER

EK-1.Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Değerlendirme Formu

GAZİ ÜNİVERSİTESİ (GİRİŞİMSİZ OLMAYAN) KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
DEĞERLENDİRME FORMU

DEĞERLENDİRME KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara
TELEFON	0312 202 69 58
FAKS	0312 202 46 73
E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Gebelik Komplikasyonlarında Serum Bakır Ve Serulaplazmin Düzeylerinin Önemi		
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Hatice PAŞAOĞLU		
	UZMANLIK TEZİ/AKADEMİK AMAÇLI	UZMANLIK TEZİ <input type="checkbox"/>	AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/>	
		DİĞER <input type="checkbox"/>	Yüksek Lisans Tezi	
	İLAC DİŞİ ARAŞTIRMA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	İLAC DİŞİ GİRİŞİMSİZ <input checked="" type="checkbox"/> İLAC DİŞİ GİRİŞİMSİZ OLMAYAN 4-Rutin takip ve tedavi sırasında elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon No	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİL. GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ		<input checked="" type="checkbox"/>	
	SIGORTA		<input type="checkbox"/>	

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 121	Toplantı tarihi: 21.03.2012
	<p>Üniversitemiz Tıp Fakültesinde Prof.Dr.Hatice Paşaoğlu'nun sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıdaki künyede kayıtlı başvuru bilgileri verilen, <i>Yüksek Lisans Tezi</i> olan klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına G.Ü.T.F. Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.</p>	

ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesinin son versiyonu. İyi Klinik Uygulamaları (Uluslararası ICH-GCP) kılavuzu ve bununla ilgili 2001/20/EC ve 2005/28/EC sayılı Avrupa Birliği direktifleri, Biyoloji ve Tıbbın uygulanması bakımından İnsan Hakları ve İnsan haysiyetinin korunması sözleşmesi ve İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesinin onaylanmasının uygun bulunduğu dair kanun (9.12.2003 tarihli 25311 sayılı Resmi Gazete), 2547 sayılı Yükseköğretim Kanunu (06.11.1981 tarihli 17506 sayılı Resmi Gazete), Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
ETİK KURUL BAŞKANI ÜNVANI/ADI/SOYADI: Prof.Dr.Canan ULUOĞLU						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	İlişki *	Katılım **	İmza
Prof.Dr.Canan ULUOĞLU BAŞKAN	Tıbbi Farmakoloji	G.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Arzu BAKIRTAŞ BAŞKAN YRD.	Çocuk Sağ.ve Hast. Çocuk Allerji	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

EK-1. (devam) Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Değerlendirme Formu

Prof.Dr.Gonca AKBULUT RAPORTÖR	Fizyoloji	G.Ü.T.F Fizyoloji A.D.	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Gonca</i>
Prof.Dr.Fusun BOZKIRLI ÜYE	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	G.Ü.T.F Anest.ve Rea. A.D	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Fusun</i>
Prof.Dr.Emin TÜRKÖZ ÜYE	Restoratif Diş Tedavisi ve Endodonti	G.Ü.D.F Restoratif Diş Ted. ve Endodonti A.D	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Emin</i>
Prof.Dr.Seyhan ERSAN ÜYE	Farmasötik Kimya	G.Ü.E.F (Ecz.Mes.Bil.) Farmasötik Kimya A.D.	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Seyhan</i>
Prof.Dr.Sefer AYCAN ÜYE	Halk Sağlığı	G.Ü.T.F Halk Sağlığı A.D	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Sefer</i>
Prof.Dr.Mustafa KAVUTÇU ÜYE	Tıbbi Biyokimya	G.Ü.T.F Tıbbi Biyokimya A.D	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Mustafa</i>
Prof.Dr.Öznur L.BOYUNAĞA ÜYE	Radyoloji	G.Ü.T.F Radyoloji A.D	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Öznur</i>
Prof.Dr.Galip GÜZ ÜYE	İç Hastalıkları Erişkin Nefroloji	G.Ü.T.F İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Galip</i>
Prof.Dr.Aylar POYRAZ ÜYE	Tıbbi Patoloji	G.Ü.T.F Tıbbi Patoloji A.D	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Aylar</i>
Prof.Dr.Metin YILMAZ ÜYE	Kulak-Burun-Boğaz Hast.	Kulak-Burun-Boğaz Hast. A.D	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Prof.Dr.Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Etiği ve Tıp Tarihi	G.Ü.T.F Tıp Etiği ve Tıp Tarihi A.D	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Doç.Dr.Birol DEMİREL ÜYE	Adli Tıp	G.Ü.T.F Adli Tıp A.D.	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Birol</i>
Av.Adem GELİR ÜYE	Hukuk	Rektörlük Hukuk Müşavirliği	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Adem</i>
Emine ŞEKER ÜYE	Sivil Temsilci	Sivil Temsilci	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Emine</i>

* :Araştırma ile İlişki
** :Toplantıda Bulunma

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler:

Soyadı, Adı : DURMUŞOĞLU Habibe

Uyruğu : T.C.

Doğum Tarihi ve Yeri : 21.04.1983 Ankara-

Medeni Hali : Evli

Telefon : (312) 2024161

e-posta : habibe_0634@hotmail.com



Eğitim Derecesi	Okul/Program	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	Gazi Üniversitesi/Tıbbi Biyokimya	Devam ediyor
Lisans	Ondokuz Mayıs Üniversitesi/Biyoloji	2006
Lise	Ömer Seyfettin Lisesi	2000

İş Deneyimi/Yıl	Çalıştığı yer	Görev
2008 Devam ediyor	Gazi üniversitesi merkez laboratuvarı	Biyolog

Yabancı Dili: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar: Türkiye Biyologlar Derneği



GAZİ GELECEKTİR..