

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ



PROJE BAŞLIĞI

Proje No: 5982

Proje Türü
Normal araştırma Projesi

SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü:

Adı Soyadı: Mehmet Adnan Öztürk
Birimi/Bölümü: Neonatoloji

Araştırmacının Adı Soyadı: Ahmet Özdemir
Birimi/Bölümü: Neonatoloji

Ağustos 2017

KAYSERİ

TEŐEKKÖR

Bu proje TSA-2015-5982 proje kodu ve 5982 ID numarası ile Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje birimi tarafından desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
ABSTRACT	6
1. AMAÇ	7
2. GİRİŞ	7
3. GEREÇ VE YÖNTEM	8
4. BULGULAR	9
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	9
6. KAYNAKLAR	9

Yenidoğan Kord Kanı Normal Gelsolin Düzeyleri ve Gelsolin Düzeylerinin Hastaların Morbidite ve Mortalite Üzerine Olan Etkisi

ÖZET

Aktin filamentlerinde çapraz bağlanma, koparma ve kapaklanma gibi fonksiyonları yapan bir grup aktin bağlayıcı proteinler mevcuttur. Gelsolin, aktin bağlayıcı proteinlerin en fazla olanı olup, aktin filamentlerinde işlev yapan bir proteindir. Kallistatin, vücutta yaygın olarak üretilen, vazodilatör, antianjiyogenik, antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri olan bir serpin türevidir. Endocan ise özellikle akciğer ve böbrek endotel hücrelerinin yüzeyinde tanımlanan bir proteoglikandır.

Projemiz TSA-2015-5982 proje kodu ve 5982 ID numarası ile Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje birimi tarafından desteklenmiştir.

Çalışmamız Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesinde doğmuş bebeklerin kord kanından alınacak örneklerle yapılacaktır. İstatistiksel anlamlılığa ulaşabilecek yaklaşık 500 yenidoğan çalışmaya dahil edilecektir.

Bilgilerimize göre literatürde kordon kanında gelsolin, kallistatin ve endocan ile ilgili yapılmış çalışma bulunmamaktadır. İlaveten iyot eksikliğinin nitrat düzeyleriyle ilişkisini araştıran herhangi bir çalışmaya da rastlamadık. Kordon kanında yeni biomarkerler olan gelsolin, kallistatin ve endocan düzeylerini ve aynı zamanda nitrat düzeylerini tespit etmeyi, bu biyomarkerler için referans değerlerini bulmayı amaçladık.

Çalışmamız istatistiksel analiz için verilerin SPSS 21.0 paket programına kayıt aşamasındadır. Veri girişinin tamamlanmasının ardından istatistiksel analiz yapılacaktır. Böylelikle gelsolin, kallistatin ve endocan için referans değerlerine ulaşılacaktır. Böylelikle literatüre bu markerlerin persentil değerleri çıkarılabilecektir.

Anahtar kelimeler: Endocan, gelsolin, kallistatin, kord kanı, nitrik oksit, yenidoğan

Neonatal Umbilical Cord Blood Normal Gelsolin Levels and the Effect of Gelsolin Levels on the Morbidity and Mortality of the Patients

ABSTRACT

There is a group of actin-binding proteins in actin filaments fulfilling the functions such as cross linking, breaking and looping. Gelsolin is the highest actin-binding protein functioning in actin filaments. Kallistatin is a serpin derivative which is extensively produced in the body and has vasodilator, antiangiogenic, antioxidant and anti-inflammatory characteristics. Endocan is a proteoglycan defined especially in the surface of lung and kidney endothelial cells.

Our project was supported by Erciyes University Scientific Research Project unit with TSA-2015-5982 project code and 5982 ID number.

Our study will be made on samples taken from the umbilical cord blood of the infants born in Erciyes University Faculty of Medicine. Nearly 500 neonatals which may constitute a statistical significance will be included in the study.

As far as we know, there are no studies on gelsolin, kallistatin and endocan in cord blood in literature. Also we couldn't find any study investigating the connection between iodine deficiency and nitrate levels. Our aim is to detect gelsolin, kallistatin and endocan levels which are the new biomarkers in the umbilical cord blood and also the nitrate levels and find reference values of these biomarkers

Our study is in the registry stage of the data on SPSS 21.0 package program for statistical analysis. Statistical analysis will be made after the completion of data entry. Thus the reference values for gelsolin, kallistatin and endocan can be reached and the percentile values of these markers can be presented in literature.

Keywords: Cord blood, endocan, gelsolin, kallistatin, newborn, nitric oxide

AMAÇ

Bu çalışmayla gebelik haftasına göre kord kanı gelsolin, kallistatin ve endocan düzeylerinin belirlenmesi ve bu değerlerin morbidite ve mortalite üzerine olan etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

GİRİŞ

Aktin, filamentler içindeki aktin monomerlerinin üyeleri ve miyozin ailesini de içeren geniş bir aktin bağlayan protein grubu ile işbirliği içinde hücre iskeletinin hareketinin oluşması gibi birçok temel hücrenel süreçte merkezi bir role sahiptir. Aktin aynı zamanda plazma membranına bağlanarak ve indirekt olarak integrinler gibi membran bağımlı adezyon proteinleri ile ekstraselüler matrikse bağlanarak hücrenin stabil yapısının oluşmasında rol oynar.

Aktin filamentinin fonksiyonu, aktin filamentlerinde çapraz bağlanma, koparma, kapaklanma ve çekirdeklenme gibi fonksiyonları gerçekleştirmelerine göre sınıflandırılan geniş bir grup aktin bağlayıcı proteinler ile kontrol edilir. Bu aktin bağlayıcı proteinlerin en fazla olanı aktin filamentlerinde koparma ve kapaklanma işlevini yapan Ca^{+2} bağımlı gelsolin adlı proteindir. Gelsolinin 30 yıl önce keşfedilmesinden bu yana pek çok araştırma gelsolinin aktin filamentleri üzerindeki yeniden şekillendirme rolü üzerinde odaklanmıştır.

Kanser, infeksiyon ve inflamasyon, kardiyak hasar, pulmoner hastalıklar, Alzheimer ve yaşlanma gibi pek çok konuda gelsolin hakkında çalışmalar yapılmış ve azalması veya artmasının etkileri tartışılmıştır. Patofizyolojik olaya göre artması veya azalmasının faydalı olabileceği gösterilmiştir (1).

Kallistatin, 58-60 kD serin yapıda glikoprotein içeren 427 aminoasitten oluşan, vazodilatör, antianjiyogenik, antioksidan ve antiinflamatuvar etkileri olan selektif bir doku kallikrein inhibitörüdür (2-5).

Lin ve ark. (6) toplum kökenli pnömoni tanı ve prognozunda kallistatinin yeni bir belirteç olabileceğini belirtmişlerdir. Jenkins ve ark. (7) mikrovasküler komplikasyon gelişen tip 1 DM li hastalarda serum kallistatin seviyelerinin arttığını tespit etmişlerdir. Li ve ark. (8) sepsis modeli oluşturdukları farelerde kallistatin tedavisinin yaşam sürelerini uzattıklarını göstermişlerdir.

Endocan veya endotelial hücreye özgü molekül-1, 50 kD solubl dermatan sülfat yapıda bir proteoglikan olup, akciğer ve böbrek vasküler endotelden proinflatuvar sitokin ve proangiogenik faktörlere yanıt olarak salınmaktadır (9,10).

Bir pilot çalışmada Dr. Scherpereel ve arkadaşları (11) yoğun bakım ünitesinde yatan sepsisli hastalarda serum/plazma endocan seviyelerini sağlıklı kontrol grubundan dört kat yüksek bulmuşlar ve sepsiste prognozu göstermesi açısından iyi bir belirteç olabileceğini belirtmişlerdir (11). Mihajlovic DM ve arkadaşları (12) yoğun bakım ünitesine yatan 60 sepsis tanısı alan hastada multiorgan yetmezliği gelişimi ve sepsis şiddeti açısından hastaları ilk 48 saat içinde değerlendirmişler ve çalışmanın sonucunda yaşamsal prognoz için endocan düzeylerinin güvenilir bir belirteç olduğunu belirtmişlerdir.

Literatürde kordon kanında gelsolin, kallistatin ve endocan ile ilgili yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Ayrıca iyot eksikliğinin olduğu bir bölgede olmamız itibarıyla iyot eksikliğinin nitrat düzeyleriyle ilişkisini araştıran herhangi bir çalışmaya da rastlamadık. Biz kordon kanında yeni biomarkerler olan gelsolin, kallistatin ve endocan düzeylerini ve aynı zamanda nitrat düzeylerini tespit etmeyi, ayrıca bu markerler için referans değerlerini de elde etmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesinde doğmuş bebeklerin kord kanından alınacak örneklerle yapılacaktır.

Çalışmaya istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşabilecek yaklaşık n:500 bebek alınacak. Hastanede yatması gereken bebekler Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde takip edilecek ve gelişebilecek komplikasyonlar (NEK, ROP, BPD, Sepsis, İKK, Oksijen bağımlılığı, MV ihtiyacı ve süresi gibi) açısından takip edilecek.

Doğumsal anomali veya sendromik bebekler çalışmaya dahil edilmeyecektir.

Biyokimyasal Analiz

Gelsolin, kallistatin, endocan ve NO piyasada bulunan ELİSA kiti ile çalışılacak.

İstatistiksel analiz

Araştırma verilerinin değerlendirilmesinde SPSS 21.0 istatistik paket programından yararlanılacaktır. Verilerin tanımlayıcı istatistikleri olarak yüzde değerler, aritmetik ortalama,

standart hata, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerleri verilecektir. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediğine Shapiro-Wilk normallik testi ile bakılacaktır. Verilerin dağılımına uygun olarak gereken analizler yapılacaktır.

BULGULAR

İstatistiksel analiz henüz tamamlanmadığı için bulgulara ulaşılmamıştır.

TARTIşMA VE SONUÇ

Uygun koşullarda muhafaza edilen kordon kanı örneklerinden gelsolin, kallistatin ve endocan kitleri henüz çalışılmış olup, istatistiksel analiz için verilerin SPSS 21.0 paket programına kayıt aşamasındadır. Veri girişinin tamamlanmasının ardından istatistiksel analiz yapılacaktır. Böylelikle gelsolin, kallistatin ve endocan için referans değerlerine ulaşılabilecektir. Böylelikle literatre bu markerlerin persentil değerleri ıkarılabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Li GH, Arora PD, Chen Y, McCulloch CA, Liu P. Multifunctional roles of gelsolin in health and diseases. *Med Res Rev* 2010;32:999-1025.
2. Miao RQ, Agata J, Chao L, Chao J: Kallistatin is a new inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *Blood* 2002, 100(9):3245-3252.
3. Chao J, Yin H, Yao YY, Shen B, Smith RS Jr, Chao L: Novel role of kallistatin in protection against myocardial ischemia-reperfusion injury by preventing apoptosis and inflammation. *Hum Gene Ther* 2006, 17(12):1201-1213.
4. Gao L, Yin H, S Smith R Jr, Chao L, Chao J: Role of kallistatin in prevention of cardiac remodeling after chronic myocardial infarction. *Lab Invest* 2008, 88(11):1157-1166.
5. Shen B, Hagiwara M, Yao YY, Chao L, Chao J: Salutary effect of kallistatin in salt-induced renal injury, inflammation, and fibrosis via antioxidative stress. *Hypertension* 2008, 51(5):1358-1365.
6. Lin WC, Lu SL, Lin CF, Chen CW, Chao L, Chao J, Lin YS. Plasma kallistatin cleveles in patients with severe community-acquired pneumonia. *Crit Care*. 2013 Feb 8;17(1):R27.

7. Jenkins AJ, McBride JD, Januszewski AS, Karschimkus CS, Zhang B, O'Neal DN, Nelson CL, Chung JS, Harper CA, Lyons TJ, Ma JX. Increased serum kallistatin levels in type 1 diabetes patients with vascular complications. *J Angiogenes Res*. 2010 Sep 22;2:19.
8. Li P, Bledsoe G, Yang ZR, Fan H, Chao L, Chao J. Human kallistatin administration reduces organ injury and improves survival in a mouse model of polymicrobial sepsis. *Immunology*. 2014 Jun;142(2):216-26.
9. Bechard D, Gentina T, Delehedde M, et al: Endocan is a novel chondroitin sulfate/dermatan sulfate proteoglycan that promotes hepatocyte growth factor/scatter factor mitogenic activity. *J Biol Chem* 2001; 276: 48341–48349.
10. Sarrazin S, Adam E, Lyon M, et al: Endocan or endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1): A potential novel endothelial cell marker and a new target for cancer therapy. *Biochim Biophys Acta* 2005 Sep 13.
11. Scherpereel A, Depontieu F, Grigoriu B, et al: Endocan, a new endothelial marker in human sepsis. *Crit Care Med* 2006; 34:532–537.
12. Mihajlovic DM, Lendak DF, Brkic SV, Draskovic BG, Mitic GP, Novakov Mikic AS, Cebovic TN. Endocan is useful biomarker of survival and severity in sepsis. *Microvasc Res*. 2014 May;93:92-7.