



**T.C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**PREEKLAMPSİDE SERUM SİYALİK ASİT SEVİYESİ  
İLE SİYALİK ASİT ASETİL ESTERAZ GEN  
VARYASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Özlem GÜL  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM  
ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Özcan BALAT**

**Kasım – 2008**

**T.C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**PREEKLAMPSİDE SERUM SİALİK ASİT SEVİYESİ  
İLE SİALİK ASİT ASETİL ESTERAZ GEN  
VARYASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Özlem GÜL  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM  
ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Özcan BALAT**

**Bu tez, Gaziantep Üniversitesi Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından  
TF. 08.07 proje numarası ile desteklenmiştir.**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca olduğu gibi bitirme tezimde de değerli bilgileri, deneyimleri ve vizyonu ile bana yön veren sayın hocam Prof. Dr. Özcan BALAT'a; değerli bilgileri ve deneyimlerinden yararlanmamı sağlayan ve iyi bir eğitim almamdaki katkılarından dolayı sayın hocam Prof. Dr. İrfan KUTLAR'a; tezimin hazırlanmasında bilgi ve deneyimleri ile yardımlarını esirgemeyen Yard. Doç. Dr. F. Bahar CEBESOY'a ve Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki diğer öğretim üyelerine ve tüm mesai arkadaşlarıma, tezimin hazırlanmasında katkıları olan Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Sacide PEHLİVAN'a, Fizyoloji Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Sadrettin PENÇE'ye; Sütçü İmam Üniversitesi Kimya Bölümü'nden Doç. Dr. Naciye KURTUL'a ve her zaman yanımda olan ve emeklerini asla ödeyemeyeceğim eşime, anneme ve babama teşekkür eder, sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Özlem GÜL

Gaziantep 2008

**İÇİNDEKİLER**

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
KISALTMALAR	VI
TABLO LİSTESİ	VII
ŞEKİL LİSTESİ	VIII
RESİM LİSTESİ	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Sınıflama	3
2.1.1. Gestasyonel Hipertansiyon	3
2.1.2. Preeklampsi	4
2.1.3. Eklampsi	6
2.1.4. Kronik Hipertansiyon	7
2.1.5. Kronik Hipertansiyona Süperempoze Preeklampsi	7
2.2. Etiyoloji ve Patogenez	7
2.2.1. Anormal trofoblastik invazyon	10
2.2.2. Endotel hasarı	11
2.2.3. Oksidatif stres	12
2.2.4. Renin anjiotensin sisteminde değişiklikler	12
2.2.5. İmmünolojik etkiler	12
2.2.6. Metabolik ve nutrisyonel faktörler	13
2.2.7. Maternal enflamatuar cevapta artış	13
2.2.8. Genetik etkiler	14
2.3. Sialik Asit	17
2.3.1. Sialik asitin yapısı	17
2.3.2. Sialik asit metabolizması	18
2.3.3. Sialik asitin insan vücudunda tanımlandığı yerler	19

2.3.4. Çeşitli klinik tablolarda sialik asit seviyeleri	21
2.4. Sialik Asit Asetil Esteraz (SİAE) Geni	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Hasta seçimi	25
3.2. Serum sialik asit çalışma prosedürü	26
3.3. SİAE gen varyasyonunun değerlendirilmesi	26
3.3.1. DNA izolasyonu	26
3.3.1.a. Periferel kandan DNA izolasyonu	26
3.3.1.b. DNA saflığının belirlenmesi	27
3.3.1.c. DNA'nın kontrolü	27
3.3.1.d. Periferel kandan DNA izolasyonunda kullanılan malzemeler	27
3.3.2. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)	27
3.3.2.a. PCR ile DNA amplifikasyonunda kullanılan malzemeler	29
3.3.2.b. PCR içeriği ve koşulları	29
3.3.2.c. Agaroz jel elektroforezi	30
3.3.2.d. Agaroz jel elektroforezinde kullanılan malzemeler	31
3.3.3. Single stranded conformational polymorphism	31
3.3.3.a. Poliakrilamid jelde gümüş nitrat boyama ile DNA bantlarının görüntülenmesi	32
3.3.3.b. Nondenatüre poliakrilamid jel elektroforez yöntemiyle SSCP bantlarının gözlenmesinde kullanılan malzemeler	33
3.4. İstatistik	35
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇLAR	52
7. KAYNAKLAR	54

## ÖZET

### **PREEKLAMPSİDE SERUM SİALİK ASİT SEVİYESİ İLE SİALİK ASİT ASETİL ESTERAZ GEN VARYASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr.Özlem GÜL, Uzmanlık Tezi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı  
Tez Yöneticisi: Prof. Dr Özcan BALAT  
Kasım 2008, 66 sayfa

Preeklampsisi (PE) gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin en önemli maternal ve perinatal morbidite ve mortalite nedenlerinden birisidir. Henüz etyopatogenezi tam aydınlatılmamıştır ve tanısında spesifik bir belirteç yoktur. Bu çalışmanın amacı preeklampside serum sialik asit (SA) seviyesi ile sialik asit asetil esteraz (SİAE) gen varyasyonunun hastalığın patogenezi ve şiddeti ile olan ilişkisini saptamaktır.

Bu çalışma Ocak 2008 ile Haziran 2008 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü'ne başvuran, 57 preeklampitik gebe ile herhangi bir medikal problemi olmayan 50 kontrol gebe ile yapılmıştır.

Yaş ve gebelik haftası açısından benzer olan hastalarda serum SA seviyeleri preeklampitik grupta kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olarak bulunmuştur. SİAE gen varyasyonu oranı PE'de kontrol gruba göre anlamlı yüksek olarak bulunmuştur. SİAE gen varyasyonu olanlarda proteinüri ve diastolik kan basıncının anlamlı oranda yüksek olduğu saptanmıştır.

Bu çalışmada preeklampside serum SA seviyesinin arttığı ve SİAE gen varyasyonunun PE gelişme riskini 10.4 kat artırdığını saptadık. Bu bulguların yapılacak daha geniş serili çalışmalarla desteklenmesi ile PE'nin erken gebelik haftalarında önceden belirlenebilecek bir belirtecinin olmasını sağlayabilmesi açısından önemlidir. Böylece serum SA seviyesine bakılarak 1.trimesterde hatta prekonsepsiyonel dönemde genetik analiz yapılarak preeklampsisi gelişebilecek hastaları tanıma ve önlem alma, maternal ve fetal komplikasyonları azaltma imkanı oluşacaktır.

Anahtar kelimeler: Preeklampsisi, Sialik asit, Sialik asit asetil esteraz gen varyasyonu

**ABSTRACT****ASSESSMENT OF SERUM SIALIC ACID LEVEL AND SIALIC ACID ACETYL ESTERASE GENE VARIATION IN PREECLAMPSIA**

Özlem GÜL, MD, Residency Thesis  
Department of Obstetrics and Gynecology  
Supervisor: Prof. Dr. Özcan BALAT  
November 2008, 66 pages

Preeclampsia is a disease of one of the most important cause of maternal and perinatal mortality and morbidity in developing and developed countries. Its etiopathogenesis hasn't been understood clearly yet and no specific marker in its diagnosis has been found. The aim of this study is to determine the relationship of serum sialic acid (SA) level and sialic acid acetyl esterase (SIAE) gene variation in pathogenesis and severity of preeclampsia.

This study was performed with 57 preeclamptic pregnant women and 50 pregnant women having no medical problems who has admitted to the Obstetrics and Gynecology Clinic of Gaziantep University Medical Faculty between January 2008 and June 2008.

Serum SA levels in preeclamptics were statistically higher than control group in patients with similar age and gestational weeks. SIAE gene variation ratio in preeclampsia was statistically higher than control group. Patients with SIAE gene variation had significantly higher proteinuria and diastolic blood pressure.

In this study, we found higher serum SA levels in preeclampsia and increased preeclampsia risk 10.4 times by SIAE gene variation. These are important evidences for using serum SA and SIAE gene variation as a marker of preeclampsia when supported by further researches. Thus, there would be a chance of diagnosing and preventing preeclampsia and reducing maternal and fetal complications by measuring serum sialic acid level in 1.trimester furthermore by analysing SIAE gene in preconceptional period.

**Key words:** Preeclampsia, Sialic acid, Sialic acid acetyl esterase gene variation

## KISALTMALAR

<b>ACE</b>	Angiotensin Converting Enzyme
<b>ACOG</b>	American Collage of Obstetricians and Gynecology
<b>BÇ</b>	Baz Çifti
<b>C</b>	Sitozin
<b>dATP</b>	Deoksi Adenozin Trifosfat
<b>DM</b>	Diabetes Mellitus
<b>DNA</b>	Deoksiribonükleik Asit
<b>EDRF</b>	Endotelyal Kaynaklı Relaksing Faktör
<b>EDTA</b>	Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
<b>G</b>	Guanin
<b>GST</b>	Glutasyon S Transferaz
<b>HELLP</b>	Hemolysis, Elevated Liver, Low Platelet
<b>HT</b>	Hipertansiyon
<b>ICAM-I</b>	İntersellüler Adezyon Molekülü-1
<b>IL</b>	İnterlökin
<b>IUGR</b>	İntrauterin Gelişme Geriliği
<b>KB</b>	Kan Basıncı
<b>KVH</b>	Kardiyovasküler Hastalık
<b>KD</b>	Kilo Dalton
<b>MAP</b>	Ortalama Arteriyel Basıncı
<b>NO</b>	Nitrik Oksit
<b>PCR</b>	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
<b>PE</b>	Preeklampsi
<b>PGI<sub>2</sub></b>	Prostasiklin I <sub>2</sub>
<b>PIH</b>	Gebeliğin İndüklediği Hipertansiyon
<b>SA</b>	Sialik Asit
<b>SDS</b>	Sodyum Dodesil Sülfat
<b>ŞİAE</b>	Sialik Asit Asetil Esteraz
<b>SOD</b>	Süperoksit Dismutaz
<b>SSCP</b>	Single Stranded Conformational Polymorphism
<b>TBE</b>	Tris Borik EDTA
<b>TXA<sub>2</sub></b>	Tromboksan A <sub>2</sub>
<b>VCAM-I</b>	Vasküler Hücre Adezyon Molekülü
<b>VKİ</b>	Vücut Kitle İndeksi
<b>UV</b>	Ultraviyole



## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Hastaların tanımlayıcı özelliklerinin karşılaştırılması	36
<b>Tablo 2.</b> Hastaların kan basıncı ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması	37
<b>Tablo 3.</b> Hastaların parite ve akraba evliliğinin karşılaştırılması	38
<b>Tablo 4.</b> Hastaların serum sialik asit seviyelerinin karşılaştırılması	38
<b>Tablo 5.</b> Hafif preeklampsi, şiddetli preeklampsi ve kontrol grubunun sialik asit seviyelerinin karşılaştırılması	39
<b>Tablo 6.</b> Serum sialik asit seviyesi ile yaş, vücut kitle indeksi, kan basıncı ve laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon	40
<b>Tablo 7.</b> SİAE gen varyasyonunun preeklampsi ile kontrol grubu arasında karşılaştırılması	42
<b>Tablo 8.</b> SİAE gen varyasyonunun hafif preeklampsi ile kontrol grubu arasında karşılaştırılması	42
<b>Tablo 9.</b> SİAE gen varyasyonunun şiddetli preeklampsi ile kontrol grubu arasında karşılaştırılması	43
<b>Tablo 10.</b> SİAE gen varyasyonunun şiddetli ve hafif preeklampsi arasında karşılaştırılması	43
<b>Tablo 11.</b> SİAE gen varyasyonu ile serum sialik asit seviyesi, vücut kitle indeksi, kan basıncı ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması	44

**ŞEKİL LİSTESİ**

<b>Şekil 1.</b> Preeklampside patofizyolojik olaylar	9
<b>Şekil 2.</b> Sialik asit metabolizması	19
<b>Şekil 3.</b> PCR reaksiyonunun aşamaları	28
<b>Şekil 4.</b> Preeklampsi ve kontrol grubunda serum sialik asit seviyesi	38
<b>Şekil 5.</b> Hafif PE, şiddetli PE ve kontrol grubunda serum sialik asit seviyeleri	39
<b>Şekil 6.</b> Serum sialik asit seviyesi ile preeklampsi arasındaki ROC eğrisi	41
<b>Şekil 7.</b> Sialik asit kan basıncı lineer korelasyon eğrisi	41
<b>Şekil 8.</b> Preeklampsi ile serum sialik asit arasındaki ilişki	47

**RESİM LİSTESİ**

<b>Resim 1.</b> P <sub>1</sub> promotor bölgesinin PCR ürünleri	30
<b>Resim 2.</b> P <sub>2</sub> promotor bölgesinin PCR ürünleri	30
<b>Resim 3.</b> P <sub>3</sub> promotor bölgesinin PCR ürünleri	31
<b>Resim 4.</b> P <sub>2</sub> primerleriyle çoğaltılan bölgelerde 42 ve 46. hastalarda anormal görünen bantlar	34
<b>Resim 5.</b> P <sub>1</sub> primerleriyle çoğaltılan bölgelerde 7 nolu hastada anormal görünen bant	34

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertansiyon, gebelik sırasında rastlanan en sık tıbbi rahatsızlıktır ve tüm gebeliklerde %6-20 oranında görülmektedir. Hemoraji ve enfeksiyon ile birlikte gebeliğe bağlı maternal mortalite ve morbiditenin çoğundan sorumlu ölümcül üçlüden birisidir (1).

Gebelik sırasında görülen hipertansif hastalıkların %70'ini preeklampsii oluşturur. Preeklampsii primer olarak nulliplarlarda, 20. gestasyonel haftadan sonra görülen hipertansiyon ve proteinüri olarak tanımlanır. Preeklampsii, perinatal ve maternal sonuçları etkileyen minimal kan basıncı artışlarından, ciddi organ disfonksiyonlarına kadar varan geniş bir spektrumu içerir. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin en önemli maternal ve fetal morbidite ve mortalite nedenidir. Amerika'da maternal ölümlerin %12'sinden sorumlu tutulmaktadır. Perinatal mortalite de belirgin yüksektir ve %5.9 olarak bilinmektedir (2).

Preeklampsii etyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Etyopatogenezinde uterin kan damarlarının anormal trofoblast invazyonu, vasküler endotelial disfonksiyon, anormal nitrik oksit ve lipid metabolizması, fetoplazental doku ile maternal doku arasında immünolojik intolerans, gebeliğin enflamatuar ve kardiyovasküler değişimlerine uyumsuzluk, genetik anomaliler ve metabolik ve nutrisyonel faktörler bildirilmektedir (3). Preeklampsinin maternal enflamatuar cevapta aşırı artışla karakterize olduğu ve enflamatuar cevabı tetikleyen faktörlerin (enfeksiyonlar ve romatolojik hastalıklar) preeklampsii gelişme ihtimalini artırdığı bilinmektedir. Enflamatuar hücrelerin aktivasyonu ile birlikte akut faz reaktanları, sitokinler ve adezyon molekülleri de aktive olur. Enflamatuar cevap sonucu endotelial disfonksiyon, trombotik ve metabolik bozukluklar meydana gelir. Preeklampitik gebelerin gelecekte kardiyovasküler hastalık (KVH) geçirme ihtimali artmıştır.

Preeklampsi ile KVH'lardaki metabolik bozukluklar benzerdir. Ateroskleroz ve obezite, enflamasyonla ilişkili olan preeklampsi ve KVH'ta ortak risk faktörleridir (4).

Sialik asit (SA), nöraminik asitin asetile edilmiş türevlerine verilen genel addır. SA'nın başlıca fonksiyonları; hücreler arası etkileşimi sağlar, hücre membranlarında koruyucu etkileri mevcuttur, transmembran transport mekanizmalarında etkisi mevcuttur, glomerüllerin bazal membranlarının permeabilitesini düzenler, hücrel adezyona katılır. Birçok kanser türünde belirteç olarak kullanılır ve kardiyovasküler risk faktörü olarak bilinmektedir. Serum total SA seviyelerinde artış çeşitli enflamatuvar hastalıklarda belgelenmiştir. Enflamasyon sırasında aktive olan akut faz proteinleri ile serum total SA arasında korelasyon mevcuttur. Sonuç olarak, sialik asit preeklampsi etyopatogenezinde bir enflamasyon belirteci, endotelial disfonksiyon sonucu aktive olan bir adezyon molekülü ve kardiyovasküler risk faktörü olarak düşünülebilir (5,6).

Preeklampsiye güçlü ailesel yatkınlık olduğu bilinmektedir. Son yıllarda pek çok aday gen, risk faktörü olarak gösterilmiştir. Bu aday genler için çeşitli araştırmalar yapılmış ve bazıları ile ilişki saptanırken bazılarında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (7,8,9).

Bu çalışmadaki amaç, preeklampsinin erken tanısı ve şiddetinin önceden belirlenebilmesi ve prenatal erken dönemde önlem alınabilmesi için serum sialik asit seviyesi ve sialik asit asetil esteraz (SİAE) gen varyasyonunun risk faktörü olarak kullanılıp kullanılmayacağını saptanmasıdır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Sınıflama

Gebelikte hipertansif hastalıklar şu şekilde sınıflandırılır (2);

1-Gestasyonel hipertansiyon (PIH= Pregnancy induced hypertension, gebeliğin uyardığı hipertansiyon, geçici hipertansiyon)

2-Preeklampsi

3-Eklampsi

4-Kronik hipertansiyon

5-Kronik hipertansiyona süperempoze preeklampsi

Şiddetli preeklampsi ve eklampsi, maternal ölüm nedenleri arasında, kanama ve enfeksiyondan sonra yer almaktadır ve her yıl yaklaşık 50000 kadın yaşamını bu sebeple yitirmektedir (10). Preeklampsi ve eklampsi aynı zamanda perinatal mortalite, gelişme geriliği, erken doğum eylemi sonucu prematürite gibi önemli fetal komplikasyonlara da neden olmaktadır (11). Ayrıca ablasyo plasenta yanında dissemine intravasküler koagülasyon, akut renal yetmezlik, körlük, hepatik rüptür ve serebral hemoraji gibi maternal komplikasyonların oluşmasında da artmış risk mevcuttur (12,13).

**2.1.1. Gestasyonel Hipertansiyon (PIH=Pregnancy induced hypertension, gebeliğin uyardığı hipertansiyon, geçici hipertansiyon)**

Gestasyonel hipertansiyon tüm doğumların %5-10'unda görülmektedir. İlk defa gebelikte ortaya çıkan tansiyon değerinin  $\geq 140/90$  olduğu, proteinürinin olmadığı durum olarak tanımlanmaktadır. Preeklampsi gelişmediği takdirde geçici hipertansiyon olarak da adlandırılır. Kan basıncı, postpartum 12 hafta içinde normale döner (2). Kesin tanı postpartum dönemde konulmaktadır. Sağlıklı nullipar kadınlarda sıklığı %6-17,

sağlıklı multipar kadınlarda ise %2-4'tür (14). Sıklık daha önce preeklampsi geçiren ve çoğul gebeliği olanlarda artmaktadır. Tanı esnasındaki gestasyonel yaşa bağlı olarak, gestasyonel hipertansiyon preeklampsiye ilerleyebilmektedir. Otuzuncu gebelik haftası öncesi gestasyonel hipertansiyon gelişen kadınların %50'sinde preeklampsi gelişmektedir (15).

### 2.1.2. Preeklampsi

Preeklampsi sadece insan gebeliklerine özgü bir hastalıktır. Ayrıca primatlarda da çok seyrek olarak görülebileceği rapor edilmiştir. Nulliparların bir hastalığı olarak bilinen preeklampsi primigravidalarda %10-14, multiparlarda %5.7-7.3 oranında görülür. Genel popülasyonda ortalama insidans %6-7 olarak kabul edilmektedir. Geçirilmiş preeklampsi öyküsü olanlarda insidans %18'dir (16,17).

İkiz gebelerde tek gebeliği olanlara oranla preeklampsinin şiddeti de artmaktadır (17). 15 yaş altındaki gebelerde preeklampsi gelişme riski 30-40'lı yaşlara oranla 2.8 kat artış gösterir. Gelişmekte olan ülkelerde preeklampsi ve eklampsi, gebelikte anne ölümlerinin %30'undan sorumlu tutulmaktadır.

Preeklampsi, genellikle primigravidalarda 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkan hipertansiyon (sistolik kan basıncı\diastolik kan basıncı  $\geq 140/90$  ya da MAP{ortalama arter basıncı} değerinin  $>106$  olması ) ve proteinüri ( $\geq 300\text{mg}/24$  saat) olarak tarif edilir. (MAP=[diastolik kan basıncı x 2 + sistolik kan basıncı]\3). Ancak gestasyonel trofoblastik hastalıklar, çoğul gebelik ve nonimmün hidrops fetalis gibi durumlarda 20. gebelik haftasından önce de görülebilir. 24 saat idrar toplama imkanı yoksa, proteinüri en az 6 saat arayla yapılan iki ölçümde idrarda  $\geq 300\text{mg}/\text{L}$  protein (en az +1, dipstik ile) olarak tanımlanmaktadır (18). Normal gebeliklerin %40'ında ödem bulunabileceği gibi, preeklampside ödem bulunmayabilir. Preeklampsinin ödemi patolojiktir ve elleri, yüzü, tüm vücudu içerir. Özellikle sabahları görülür ve en önemli endikatörü yüzüklerin parmaklara dar gelmesidir (19). Chesley'e göre ödem güvenilir bir belirti değildir (20).

Proteinüri yokluğunda preeklampsi tanısı, gestasyonel hipertansiyona; baş ağrısı, görme bulanıklığı, bulantı ve kusmaya eşlik eden sağ üst kadranda veya epigastrik ağrı, intrauterin gelişme geriliği, trombositopeni ve karaciğer enzim yüksekliği gibi bulguların eşlik etmesiyle konulabilmektedir.

Preeklampsi ve eklampsideki risk faktörleri (21,22):

- 15 yaş altı ve 35 yaş üstündeki gebeler
- Nulliparite
- Düşük sosyoekonomik durum
- Çoğul gebelik
- Siyah ırk
- Birinci derece akrabalarda preeklampsi öyküsü
- Mol hidatiform
- Daha önceki gebeliklerde preeklampsi öyküsü
- Obezite
- Hidrops (izoimmün veya nonimmün) fetalis oluşu
- Tip 1 DM (Diabetes mellitus)
- Trombofili
- Antifosfolipid antikor sendromu
- Vasküler veya bağ doku hastalıkları
- Renal hastalık
- Anormal uterin arter doppler ölçümleri
- 28. haftada anjiotensin sensitivitesinde artış

Sigara ve plasenta previanın gebelikte hipertansiyon riskini azalttığı bildirilmiştir (2).

**Şiddetli preeklampsi:** ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists), aşağıdaki kriterlerden bir veya birden fazlasının bulunmasını şiddetli preeklampsi olarak tanımlamıştır (23,24).

- Kan basıncının  $\geq 160/110$  veya MAP değerinin  $>126$  oluşu
- Proteinüri  $\geq 5\text{gr}/24\text{saat}$  veya stick testte 3+\'lik olması
- Oligüri ( $\leq 500\text{ml}/24\text{ saat}$ )



- Görme bozukluğu
- Serebral bozukluk, konvülziyon, baş ağrısı
- Epigastrik ağrı, bulantı, kusma
- Serum kreatininde yükselme
- Trombositopeni (<100000)
- Karaciğer fonksiyonlarında veya periferik yaymada bozulma
- Pulmoner ödem ve siyanoz
- Anormal umbilikal arter doppler bulgularıyla beraber IUGR (intrauterin gelişme geriliği) veya oligohidramniöz

Şiddetli preeklampsinin bir şekli olan HELLP (hemolysis, elevated liver, low platelet) sendromu multisistemik bir hastalık olup, mikroanjiopatik hemolitik anemi, karaciğer enzimlerinde artış ve trombositopeni ile karakterizedir. HELLP sendromu şiddetli preeklampsilerin %4-12'sinde görülür (22,25). Olguların yalnızca %50'sinde şiddetli hipertansiyon vardır. %15'inde ise hipertansiyon ve proteinüri görülmez (26).

### **2.1.3. Eklampsi**

Eklampsi, preeklampsi tablosuna tonik- klonik konvülziyonların eklenmesidir. Nöbetlerin %50'si doğum öncesi, %30'u doğum esnasında, %20'si doğum sonrasında oluşur. İnsidansı gelişmiş ülkelerde 1:2000, gelişmekte olan ülkelerde 1:100-1:1700 oranlarında gözlenmektedir (27). Eklampsi, preeklamptik hastaların %1'inde ve tüm doğumların %0.1-0.5'inde görülür (26,28). Eklamptik konvülziyonlar hipertansiyon düzeyleriyle korelasyon göstermez. Patogenezinin; trombosit trombüsüne, lokalize vazokonstriksiyona, hipoksi veya korteksteki lokal hemorajilere bağlı olabileceği belirtilmektedir. Postpartum konvülziyonların %50'si doğumdan sonraki ilk 48 saatte ortaya çıkar, ancak en geç postpartum 6. haftaya kadar oluşabilmektedir (21).

#### **2.1.4. Kronik Hipertansiyon**

Kronik hipertansiyon (HT), gebelik öncesi veya gebeliğin 20. haftasından önce hipertansiyon bulunması yada 20. hafta sonrası ilk kez hipertansiyon saptanması ve postpartum 12. haftadan sonra da hipertansiyonun devam etmesi olarak tanımlanır (2).

Kronik HT nedenleri (2):

- Esansiyel ailesel HT
- Obezite
- Arteriyel anomaliler (renovasküler HT, aort koarktasyonu)
- Endokrin bozukluklar (DM, Cushing, primer aldesteronizm, feokromasitom, tirotoksikoz)
- Glomerulonefrit
- Akut böbrek yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği
- Konnektif doku hastalıkları (sistemik lupus, sistemik skleroz, poliarteritis nodoza)
- Polikistik böbrek

#### **2.1.5. Kronik Hipertansiyona Süperempoze Preeklampsi**

Kronik hipertansiyona süperempoze preeklampsi, 20. gebelik haftası öncesi hipertansiyonu olan ve proteinürisi bulunmayan kadında, yeni başlangıçlı proteinüri oluşması veya 20. gebelik haftası öncesi hipertansiyon ve proteinürisi olan kadında tansiyonun ciddi şekilde yükselmesi ve semptomların gelişmesi (baş ağrısı, görme bozukluğu, epigastrik ağrı) ve\veya trombositopeni ve karaciğer enzimlerinde yükselme olması olarak tanımlanır (29).

#### **2.2. Etyoloji ve patogenezi**

Preeklampsi etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır, birçok teori mevcuttur (Şekil 1).

Etyolojisi ve patogenezi ile ilişkili teoriler şunlardır (30):

- Uterin kan damarlarının anormal trofoblastik invazyonu
- Vasküler endotelial hasar

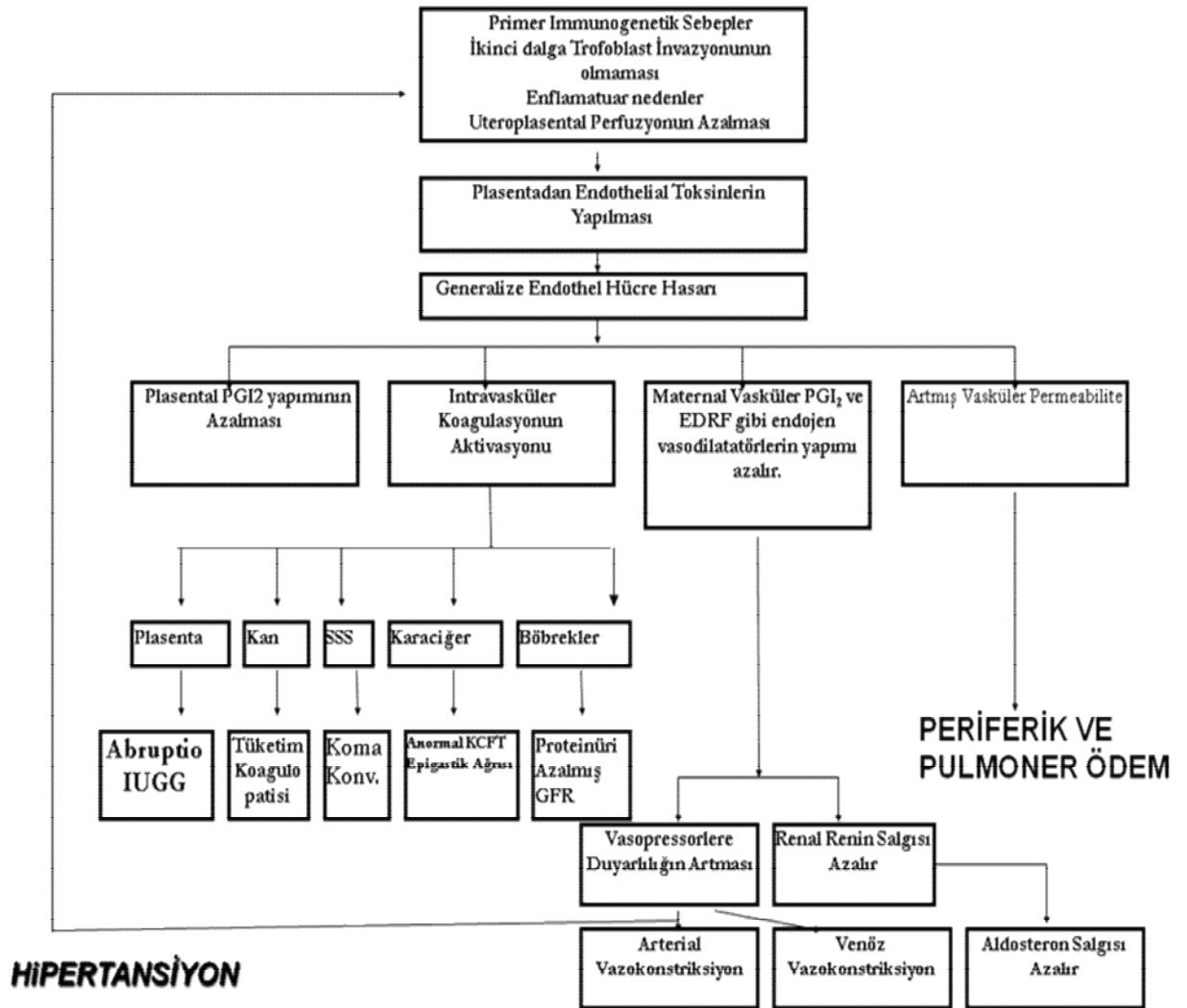
- Plasental iskemi
- Yaygın vazospazm
- Anormal nitrik oksit ve lipid metabolizması
- Oksidatif stres
- Koagülasyon anomalileri
- Maternal ve fetoplasental doku arasındaki immünolojik intolerans
- Gebeliğin kardiyovasküler ve enflamatuar değişimlerine uyumsuzluk
- Genetik predispozisyon
- Diyetteki eksiklikler ve fazlalıklar

Preeklampsi ve eklampside hemoraji ve nekroz yaygındır, bunun sebebi yüksek kan basıncının yaptığı sekonder vasküler mekanik hasardan daha çok, azalmış perfüzyondur. Eklampsili kadınlarda görülen beyindeki peteşiyal kanama ve kalpteki subendokardiyal nekroz, hipovolemik şoktaki ile benzerdir.

Böbrekteki primer patolojik değişiklikler glomerüler endotelial hücrelerde saptanmaktadır. Bu hücreler belirgin şekilde büyümüş, elektron-dens inklüzyon cisimcikleri içermekte ve kapiller lümeni daraltmaktadırlar. Glomerüloendotelyozis olarak adlandırılan bu lezyonlar preeklampitik primipar olgularda %70 oranında, preeklampitik multipar olgularda %14 oranında görülürler. Bu değişiklikler preeklampside görülen azalmış glomerüler filtrasyonu açıklayabilmektedir (31,32). Preeklampsili hastalarda kreatinin klirensinde önemli değişiklikler olmaktadır. Preeklampsinin şiddeti arttıkça kreatinin klirensinde azalma saptanmıştır. Serum kreatinin seviyeleri ise renal fonksiyonun bozukluğuna bağlı olarak artış göstermektedir (33). Yapılan çalışmalarda serum ürik asit değeri, preeklampsili hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca kronik hipertansiyonlu gebelerle ve süperempoze preeklampsili hastalarla kontrol grubu olgular arasında serum ürik asit düzeyleri arasında fark olmadığı saptanmıştır. Serum kreatinini açısından preeklampsili hastalar ile kontrol grubu olguları karşılaştırıldığında; şiddetli preeklampsili gebe olgularda daha belirgin olmak üzere kontrol grubuna göre yüksek olduğu rapor edilmiştir (34).

Preeklampside karaciğerde de patolojik değişiklikler oluşmaktadır. Bu patolojik değişiklikler; periportal hemorajik nekroz, subkapsüler hemoraji ve sinüzoidlerde fibrin depolanması biçimindedir. Karaciğer fonksiyon testleri bozulabilir. Karaciğer tutulumu sıklıkla diğer organ tutulumları ile birlikte dir. Spontan karaciğer rüptürü nadir olarak görülen ölümcül bir komplikasyondur (2).

Merkezi sinir sisteminde kan akımında oteoregölasyon bozulmuştur. Özellikle posterior dolaşımında vazospazma bağı azalmış kan akımı, peteşiyal kanama ve fokal ödeme yol açabilir. Görme kaybı olabilir (35,36).



Şekil 1. Preeklampside patofizyolojik olaylar.

### 2.2.1. Anormal trofoblastik invazyon

Normal gebelikte, spiral arterlerde çarpıcı morfolojik değişiklikler oluşmaktadır. Prolifere olan trofoblast, desidua ve myometriumun yakın tabakasını iki şekilde invaze eder, bunlar; interstisyel ve intravasküler invazyondur. İnterstisyel invazyonun plasentanın yerinde tutulmasında rolü olabileceği düşünülmektedir. İnteravasküler invazyonda endovasküler trofoblastik hücrelerin maternal spiral arterleri invaze etmesi söz konusudur. Bunu gerçekleştirirken endometriumun yerini alıp arter duvarının elastik ve musküler dokusunu harap ederler ve arter duvarında fibrinoid bir yapının oluşmasına yol açarlar (22,37,38). Bu oluşum desidua-myometrial bileşkeyi kapsayarak 1. trimester sonunda tamamlanır. Sonrasında myometriumun derinliklerindeki radial arterlerden köken alan spiral arterlerin lümeninde, ikinci bir invazyon dönemi başlayıncaya kadar süren dinlenme fazı başlar. Daha sonra 14-16. haftalarda ikinci aşama başlayarak, spiral arterlerin elastik ve musküler tabakasındaki fibrinoid değişiklikler devam eder. Bu durum damar duvarında incelme ve spiral arterlerde kese görünümü meydana gelmesini sağlar (39). Bu değişimler normal gebelikte 20-22. haftaya kadar tamamlanır (40,41).

Preeklampside plasenta invazyonunda parsiyel yetersizlik mevcuttur (42). Plasental yataktaki tüm spiral arterler trofoblastik invazyona uğramaz. İnvazyona uğrayan spiral arterlerde ilk faz normal olurken ikinci faz gelişmez ve spiral arterlerin myometrial kısımlarının reaktif muskuloelastik duvarları kaybolmaz. Bununla birlikte preeklampsili hastaların spiral arterlerinin myometrial segmentinde akut ateros gelişir. Bu lezyon arter duvarının fibrinoid nekrozu, hasarlı duvarda lipid ve lipofaj birikimi, damar çeperinde mononükleer hücre infiltrasyonu ile karakterizedir. Akut ateros lümeni daraltır ve plasental infarkt alanlarında damar obliterasyonuna dek ilerleyebilir. Spiral arterlerde normalde gebelikte olması gereken değişiklikler olmadığından kan akımı gereksinimi karşılanamaz (43,44). Bu yüzden fetus erken gebelik döneminde daha az intervillöz kan akımına maruz kalır, bu da intrauterin gelişme geriliği veya düşük doğum ağırlığına neden olur (45). Preeklampside görülen trofoblastların spiral arter yataklarına invazyonundaki yetersizliğin, immünolojik yada genetik nedenlere bağlı olabileceği öne sürülmektedir (46).

### 2.2.2. Endotel hasarı

Endotel hasarının preeklampsi patofizyolojisinde ana rol oynadığı düşünülmektedir. Endotel kaynaklı gevşetici faktör [EDRF =NO(Nitrik oksit)] ve endotelin, endotel kaynaklı maddelerdir. EDRF etkili bir vazodilatatör, endotelin ise vazokonstriktördür. PIH gelişen gebelerden elde edilen umbilikal kan örneklerinde umbilikal kord endotelinden salınan EDRF’de belirgin azalma saptanmıştır (47). Yapılan bir çalışmada plazma endotelin-1 preeklampsili gebelerde normal gebelerden daha yüksek bulunmuştur (48-50). Vasküler endotelyal hücre disfonksiyonu sonucu normal gebelikte varolan prostasiklin (PGI2)\tromboksan A2 (TxA2)’nin dengesi bozulur. PGI2 güçlü bir vazodilatatör ve platelet agregasyon inhibitörüdür, TxA2 güçlü bir vazokonstriktör ve platelet aktivatörüdür. Hasarlanmış endotelde PGI2 üretimi azalır, TxA2 üretimi artar (51,52). TxA2/PGI2 oranının artışının, uteroplental kan akımını azaltacağı, spiral arterlerde tromboz ve plasental infarktlara neden olabileceği düşünülmektedir (53).

Preeklampsi; vazospazm, koagulasyon sistem aktivasyonu ve anormal hemostaz ile birliktelik gösterir. Preeklampsideki hemostatik değişikliklere vasküler endotel hasarı neden olmaktadır (3). Endotel hasarı ile birlikte, mikrodolaşımda trombosit aktivasyonu ve aşırı pıhtılaşma olduğu gösterilmiştir. Saleh ve arkadaşlarının (54) yaptığı bir çalışmada normal gebelik, hafif preeklampsi ve şiddetli preeklampside hemostatik sistem değerlendirilmiştir. Preeklampside endotel hasarını yansıtan yüksek fibronektin seviyesi, aşırı pıhtılaşmayı yansıtan düşük antitrombin 3 seviyesi ve artmış fibrinolizisi yansıtan düşük  $\alpha$ -2 antiplazmin düzeyleri saptanmıştır. Endotel hücre hasarının morfolojik kalıntıları olan glomerüler endotelyosis, plasental yataktaki ultrastrüktürel değişiklikler ve uterin arterdeki değişiklikler preeklampsinin karakteristik lezyonlarıdır (55).

Yapılan çalışmalarda endotel hasarının sonucu olarak adezyon moleküllerinin arttığı saptanmıştır. Hücreler arası tutunma ve invazyon fonksiyonlarında önemli görevleri olan adezyon molekülleri, gebeliğin ilk trimesterinde sitotrofoblast invazyonunda görev alır. Preeklampsili hastalarda plasental yataktan alınan biyopsilerle yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda, preeklampsilerde sitotrofoblast hücrelerinde anormal şekillenen adezyon molekülleri gösterilmiştir ve yetersiz farklılaşma bulunmuştur. Bu alanda çalışmaları yapılan bazı adezyon molekülleri ve integrinler:  $\alpha$ -1

ve  $\beta$ -4 integrinler, matrix metalloproteinaz-9, E-cadherin, VE cadherin, platelet endotel adezyon molekülü 1, vasküler endotel adezyon molekülü1, osteopontin, laminin, selektinler, intercellular adhesion molecule (I-CAM), vascular cell adhesion molecule (V-CAM) dir (56,57). Preeklampside adezyon moleküllerindeki artışın nötrofil aktivasyonundan sorumlu olabileceği savunulmuştur. Endotel hasarının ve nötrofil aktivasyonunun işaretleyicisi olan VCAM-1, ICAM-1 ve P-selektin preeklamptik hastaların serumlarında artmaktadır (58).

### **2.2.3. Oksidatif stress**

Preeklampside serbest radikallerin ve lipid peroksidlerinin önemli yeri vardır. Plasental oksidan ve antioksidanların dengesizliği sonucunda lipid peroksidler dolaşıma katılır. Peroksidasyon ürünlerinin damar duvarı ile etkileşmesi sonucunda, endotel hücre membranlarında hasar ve disfonksiyon oluşmaktadır (59). Birçok çalışmada preeklampsili gebelerin normotansif gebelere göre serum antioksidan aktivitesinde azalma bildirilmiştir (30).

### **2.2.4. Renin anjiotensin sisteminde değişiklikler**

Normal gebelikte östrojen anjiotensinojen sentezini uyarır, bu da renin anjiotensin aldersteron sisteminde aktivasyon artışına neden olurken, anjiotensin II'ye verilen cevap azalır. Preeklamptik gebelerde ise total plazma renin konsantrasyonu, plazma renin aktivitesi ve aldersteron seviyesinde azalma tespit edilmiş olmasına rağmen anjiotensin II ve norepinefrine artmış vasküler duyarlılık mevcuttur (60).

### **2.2.5. İmmünolojik etkiler**

Preeklampsisi gelişmesinde immünolojinin rol oynadığı düşünülmektedir. İlk gebeliklerde ve artmış trofoblast kitlesi ile sık görülmesi, eş değiştirdikçe tekrarlanması, aynı kan grubundan evliliklerde, akraba evliliklerinden olan evliliklerde ve kan transfüzyonundan sonra oluşan evliliklerde daha az görülmesi, geniş plasental gebeliklerde daha sık görülmesi, damar içi koagülasyon geçirenlerde ve daha önce düşük yapmış olanlarda daha az görülmesi bunu destekler (22). Yapılan epidemiyolojik çalışmalar preeklampsinin annenin bebeğe karşı immünolojik bir maladaptasyon olduğunu düşündürmektedir. Kadın genital yolunda biriken sperm bazı allerjik olayları

başlatmaktadır. Peter ve ark. (61) sperm maruziyetinin mukozal alloimmünizasyona neden olduğunu ortaya koymuşlardır. Bu durum sınırlı sperm maruziyeti olan gençlerde neden preeklampsinin fazla görüldüğünü açıklayabilir. Preeklampsi gelişen primigravidalarda gebeliklerinin ikinci yarısında T-helper düzeyleri, normotansif gebelere göre daha düşük tespit edilmiştir (22).

### **2.2.6. Metabolik ve nutrisyonel faktörler**

Yapılan birkaç çalışmada protein ve tuz kısıtlanmasının, çinko, magnezyum, balıkyağı, C ve E vitamini takviyesinin, heparin , diüretik ve diğer antihipertansif ilaç kullanımının preeklampsiyi önleyici etkisi incelenmiş, sonuçta bazı çalışmalarda minimum fayda bazılarında hiçbir fayda tespit edilememiştir. Birkaç gözlemsel çalışmada heparinin trombofilili hastalarda rekürren preeklampsi riskini azalttığı belirtilmiştir (62). Obezite, DM, hiperlipidemi, hiperhomosistineminin preeklampside endotelial disfonksiyona neden olduğu belirtilmektedir. Normal gebelikte plazma lipid konsantrasyonu artar, preeklampside ise trigliseritten zengin lipoproteinler ve nonesterifiye yağ asitleri oldukça fazladır. Homosistein seviyesi, folik asit ve vitamin B12'nin diyetel eksiklikleriyle artar. Birkaç çalışmada erken gebelikte hiperhomosistineminin preeklampsi insidansı ve IUGR gelişmesinde rolü olduğu saptanmıştır (63).

### **2.2.7. Maternal enflamatuar cevapta artış**

Son yıllarda yapılan çalışmalarda preeklampsinin hipertansiyon, dislipidemi ve artmış sistemik enflamatuar cevapla karakterize olduğu ve ileride maternal kardiyovasküler riskin artmasıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir (64). Sağlıklı gebeliğin kendisi de özellikle 3.trimesterde enflamatuar durumda artış ile karakterizedir, preeklampside enflamasyonda aşırı artış mevcuttur ve enflamatuar cevabı tetikleyen faktörler (enfeksiyonlar ve romatolojik hastalıklar) preeklampsi gelişme ihtimalini artırır (62). Preeklampside endotel hasarını başlatan spesifik nedenler tam bilinmemekle birlikte, koagülasyon sisteminin, trombositlerin ve nötrofillerin aktivasyonu ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir. Normal gebelikte periferik kan lökositleri artar, preeklampside bu artış daha fazladır. Preeklampside enflamatuar hücreler aktive olur ve



vasküler hasar bölgesinde lokalize olur. Lökosit aktivasyonu ile birlikte proenflamatuar moleküller, sitokinler ve adezyon molekülleri de aktive olur. Akut faz reaksiyonunun temel mediatörleri olan interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )'nın preeklampside arttığı saptanmıştır. Preeklampside tanımlanan abartılı maternal enflamatuar cevap sonucu endotelial disfonksiyon, trombotik ve metabolik bozukluklar meydana gelir. Preeklampsi ve kardiyovasküler hastalıklardaki metabolik bozuklukların benzerliği dikkat çekicidir. Ateroskleroz ve obesite, enflamasyonla ilişkili olan preeklampsi (PE) ve kardiyovasküler hastalık (KVH)'ta ortak risk faktörleridir. Adipöz doku proenflamatuar sitokinler içeren maddeleri salgılayan bir endokrin organdır. Bu sitokinlerden IL-6 ve TNF- $\alpha$  preeklampside olduğu gibi insülin resistansı ve dislipidemiye neden olur. Enflamatuar hastalık ve aterosklerozda, enflamatuar sitokinleri kodlayan gen varyasyonları anlamlı olabilmesine rağmen, preeklampside enflamatuar gen varyasyonları ile ilgili çok az çalışma mevcuttur (4,64).

Sibai'ye göre preeklampsi patogeneğinde mikrovasküler disfonksiyona neden olan hücre adezyon molekülleri, anjiyogenik proteinler ve enflamatuar sistemin aktivasyonu netlik kazanmıştır (65).

Preeklampside ana sebeplerden biri olan azalmış plasental kan akımı plasentada oksidatif strese neden olur. Bunun sonucunda sinsityotrofoblast debris (sflt-1), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi plasental faktörler aşırı miktarda dolaşıma salınır, bu maddeler enflamatuar cevap ve endotel disfonksiyonu tetikler. Preeklampsi bunlara alternatif olarak kardiyovasküler hastalık ya da DM gibi enflamasyona maruz kalan kişilerde normal plasenta varlığında da meydana gelir. Preeklampsinin tedavisi henüz anti-enflamatuar ajanları içermese de yeni araştırmalar enflamasyon ve oksidatif stresi azaltmaya odaklanmaktadır (66).

### **2.2.8. Genetik etkiler**

Preeklampsiye güçlü ailesel yatkınlık gösterilmiştir. Preeklampsiye en iyi uyan kalıtım paterni halen tartışmalıdır. Hala maternal genlerin mi yoksa fetal genlerin mi preeklampsiye yatkınlık yarattığı sorusu cevaplanmamıştır. İlk kez 1873 yılında Eliot Lara tarafından eklampsinin ailesel sıklığı bildirilmiştir. Söz konusu ailede 5. gebeliği sırasında eklampsiden ölen bir kadının dört kızının üçü de daha sonra eklampsiden

ölmüştür. Brocklehurst ve Ross (67), bir ailenin 4 neslinde 11 eklampsi vakası bildirmişlerdir. Chesley ve ark. (68), 1931-1951 yılları arasında eklampsi geçiren 122 kadından olan 363 kız çocuğunun %96'sında izleme dayalı detaylı aile çalışmaları yapmışlardır. 187 kız çocuktan olan 426 gebelik, 16 kız torun ve 76 evlilik yoluyla aileye dahil olan gelinler incelenmiş ve ilk gebeliklerde preeklampsi-eklampsi insidansının kız çocuklarda %26, kız torunlarda %25 ve gelinlerde ise %8 olduğu gözlenmiştir. Bu fetal veya paternal değil maternal genetik etkinin baskın olduğuna işaret eder. Cincotta ve Brennecke'nin (69), 368 primigravid gebe üzerinde yaptıkları prospektif bir incelemede 34 (%9.2) gebede preeklampsi gelişmiştir. 368 gebenin 18'inde (%4.9); anne [12] , kızkardeş [5] veya her ikisi [1] olmak üzere preeklampsi aile hikayesi tespit edilmiştir. Bu 18 gebeden 5'inde (%27.8) ağır preeklampsi gelişmiştir. Aile hikayesi olmayan 29 (%8.3) gebede preeklampsi saptanmıştır. Preeklampsi ve pozitif aile hikayesi olan gebelerin 4'ünde (%22.2) preeklampsinin ağır seyrettiği gözlenmiştir. Buna karşılık ağır preeklampsi, aile hikayesi olmayan 18 (%5.1) gebede izlenmiştir. Bir primigravidada aile hikayesinin olması şiddetli preeklampsi geliştirme riskini 4 kat artırmaktadır. Klinik uygulamaya aile hikayesinin sorgulanmasının mutlaka dahil edilmesi gerektiği önerilmiştir.

Maternal gen modelini araştıran diğer çalışmacılar fetal genlerin de katılımına işaret etmişlerdir. Tek yumurta ikizlerinde preeklampsi gelişimi açısından uyumsuzluk (70) ve fetal triploidi (71), molar gebelik (72) ve trizomi 13 (71) ile preeklampsi birlikteliği olaya fetal gen katılımını veya fetüsteki genetik farklılıklara maternal maladaptasyonu düşündürür.

Ros ve ark. (73), 1973 ve 1993 yılları arasında doğan 917 monozigot ve 1199 dizigot kız ikizi inceledikleri "Swedish Twin Register" ve "The Swedish Medical Birth Register" çalışmalarında, preeklampsi için kalıtım (gen etkisi) 0.54 ve ortak olmayan çevre etkisi 0.46 olarak bulunmuştur. Kalıtım maternal genlerin etkisini temsil ederken, çevresel etkilerin fetal gen kalıtımından kaynaklandığı düşünülmüştür. Lie ve ark. (74), Norveçte 1967'den beri olan 1.7 milyon doğumu inceledikleri çalışmalarında hem maternal hem de fetal/paternal kalıtımın preeklampsi gelişimine etki ettiğini saptamışlardır. Bir kadının kız kardeşinde preeklampsi oluştuysa preeklampsi geçirme riski 2.2 kat artmıştır. Başka bir eşi preeklampsi geçiren bir erkeğin yeni eşi gebe kaldığında preeklampsi geçirme riski 1.8 kat artmıştır. Anne ortak baba farklı kız

kardeş preeklampsi geçirdiyse risk 1.6 kat artmıştır. Sonuçta mitokondrial genlerin preeklampsiye katkısı olmadığı düşünülmüştür. Mitokondrial DNA sadece anneden geldiğinden, baba ortak kız kardeşlere kıyasla anne ortak kız kardeşlerde preeklampsi tekrarlama riskinin daha yüksek olması gerekirdi. Eğer hem anne hem de baba preeklamptik gebelikten doğmuşlarsa annede preeklampsi gelişme riski, böyle bir hikayesi bulunmayan ailelerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (75).

Preeklampsi için son yıllarda pek çok aday gen, risk faktörü olarak gösterilmiştir. Bu aday genler için polimorfizm araştırmaları yapılmış ve bazıları ile ilişki saptanırken bazılarında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (7-9).

Preeklampsi patogenezinde obesite ile ilgili genlerin diğer faktörlere oranla 43.6 kez daha fazla risk oluşturduğu tespit edilmiştir (76).

Aday gen çalışmaları ve pek çok genin bağlantı analizi çalışmaları sonucu hastalıkla ilişkisi olabileceği düşünülen genler ve lokuslar tespit edilmiştir. İzlandalı aileler üzerinde yapılan bağlantı analizi çalışmalarında 2p12 üzerinde D2S286 ve 2q23 üzerinde D2S321 lokuslarının hastalıkla ilişkili olabileceğinden bahsedilmiştir. Avustralya ve Yeni Zelanda'dan 121 risk grubundaki kadın ve 34 aile üzerinde yapılan bağlantı analizi çalışması sonucunda preeklampsi ve eklampsi için 2p üzerinde preeklampsi eklampsi I (PREG1) gen lokusu tespit edilmiştir (77).

Başka bir çalışmada metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) gen polimorfizmi A1298C ve C677T allelleri incelenmiş ve preeklampsi açısından risk olarak tespit edilmemiştir. Diğer bir çalışmada TNF- $\alpha$  geninin promotor bölgesindeki mutasyon ile genin transkripsiyonundaki artış arasında ilişki olabileceği düşünülmüştür. Ancak preeklampsi ve HELLP sendromu ile TNF- $\alpha$  arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Fransada yapılan bir çalışmada HLA-G'nin preeklampsideki rolü araştırılmış sonuçta HLA-G'nin preeklampsi patogenezinde anahtar rol oynayabileceği saptanmıştır. Preeklampside antioksidan ve detoksifikasyon metabolizmasında rol oynayan Glutatyon S transferaz (GST) gen ailesinin alt sınıfı olan GSTP1'in preeklampsi için risk faktörü olup olmadığı araştırılmış sonuç olarak az fonksiyonel P1b varlığının bozulmuş detoksifikasyonla ilgili olduğu saptanmıştır (78,79).

## 2.3. SİALİK ASİT

### 2.3.1. Sialik asitin yapısı

Sialik asit (SA) nöraminik asitten köken alan bileşiklerin genel adıdır. Dokuz karbonlu piranoz halkası, 2-ketoasit amino şeker, 5-amino-3,5 dideoksi-D-glisero-D-galakto-2-nonulopiranoz-1-onik asitten oluşur. Biyolojik sistemlerin fonksiyonlarında temel rol oynar (5).

SA'lar genellikle kompleks karbohidratların non-redüktan uçlarında yer alırlar. Serbest SA'lar organizmalarda çok nadirdirler. SA'lar glikoprotein ve glikolipid oligosakkarit yan zincirlerinin terminal pozisyonlarında ve çok değişken sializasyon paternlerinde bulunurlar. SA'lar serbest formda veya protein veya lipidlere bağlı oligosakkaritlerin terminal ucunda bulunabilirler (gangliozidler). İnsanda plazmada SA'nın büyük kısmı orosomukoid,  $\alpha_1$ -antitripsin, haptoglobin, seruloplazmin, fibrinojen, kompleman proteinleri ve transferrinde bulunur (6,80).

SA'ların günümüzde canlı materyalde 36 çeşit doğal türevi tanımlanmıştır Bunların çoğu C-4, C-7, C-8'in O-asetilasyonu ve/veya C-9 hidroksil fonksiyonu veya C-2 ve C-3 arasında çifte bağ oluşması ile oluşur. İnsanlarda en baskın SA türevi N-asetilnöraminik asittir (81). SA'ların enzim veya gen seviyesinde metabolizmalarının regülasyonu ve fonksiyonlarının pek çok yönü gizemini korumaktadır. Sialik asitler dual bir rol oynamakta, yaşamın korunması ve adaptasyonunda vazgeçilmez oldukları gibi yaşamı tehdit eden enfeksiyöz mikroorganizmalar tarafından da kullanılmaktadırlar. Temel rolleri özellikle hücre membranında yapısal ve koruyucu etkilerin yanı sıra moleküler ilişkileri düzenleyerek hücreler ve enfeksiyöz ajanlar arasında etkileşimi sağlamaktır (82).

Sialik asit genellikle dış ve iç lizozomal membranlarda karbohidrat ana ve yan zincirlerinin terminal pozisyonunda ve C-2-OH yapısıyla bir sonraki sakkaritin (genellikle galaktoz, N-asetilgalaktozamin ve SA'nın kendisidir) C-3, C-4 veya C-6 kısmına bağlanır. Bu nedenle SA'lar hücreyle temasa giren biyokimyasal bileşikler veya diğer hücrelerin karşılaştığı ilk moleküllerdir. SA'nın bu özelliği ve fizyolojik pH'da negatif yüklü olması organizmada SA'nın fonksiyonları ile direkt ilişkilidir. SA ile ilişkilendirilmiş fonksiyonlar:

(a) Glikoprotein ve hücre membranlarının yapısının stabilizasyonu ki bu birbirini iten negatif yüklü dış membran glikoproteinlerinin SA birimlerine bağlıdır,

(b) Hücre-hücre arası etkileşim ve birbirini tanımasında yardımcı, ayrıca doku ve vücut sıvılarında kimyasal ulak olarak,

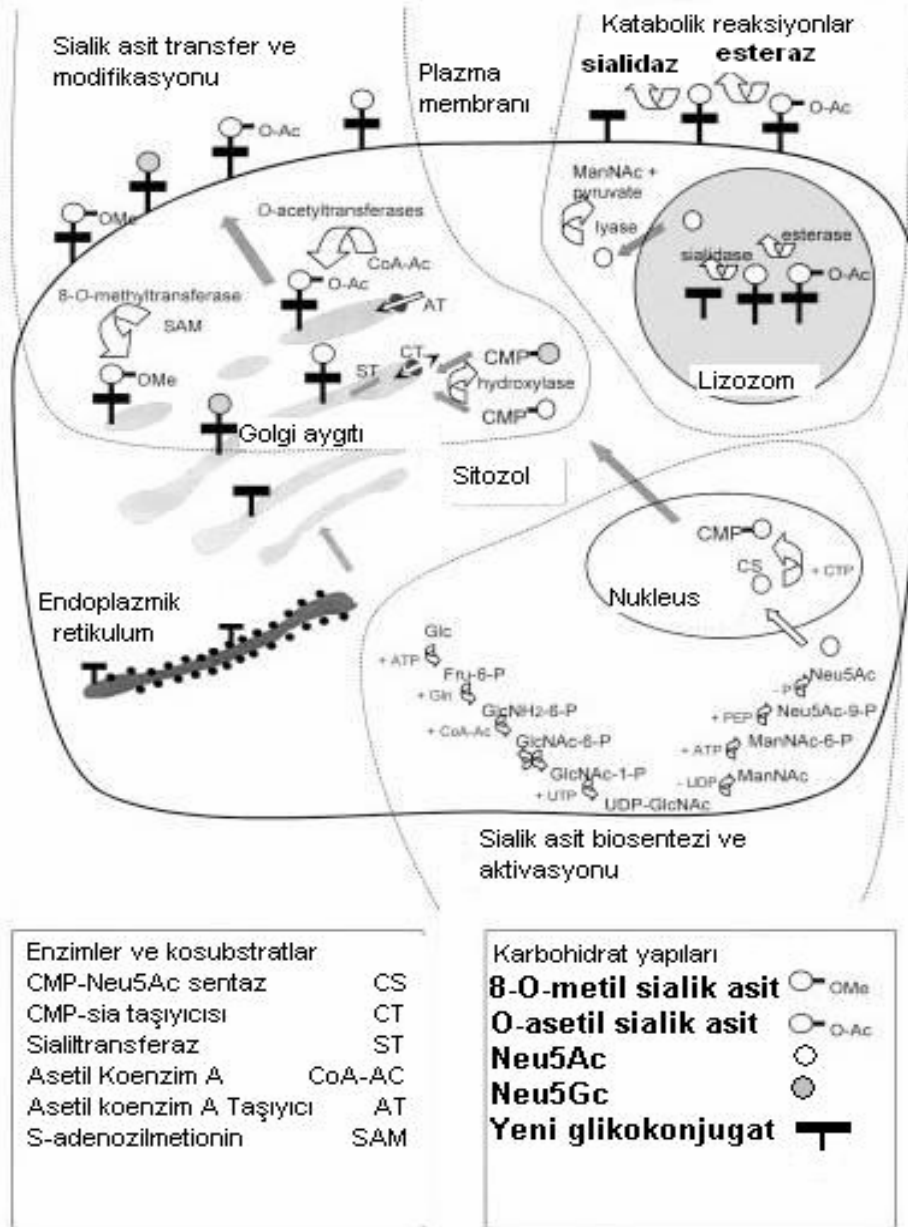
(c) Transmembran transport mekanizmalarında etki,

(d) Membran reseptör moleküllerinin fonksiyonunu ligandlar, antikorlar, enzimler, mikroplar vb. için bağlanma bölgeleri oluşturarak veya bunları bloke ederek etkilemeleri,

(e) Kan dolaşımındaki glikoproteinlerin fonksiyon ve stabilitesini etkilemeleri,

(f) Glomerüllerin bazal membranlarının permeabilitesini düzenlemeleridir (81).

**2.3.2. Sialik asit metabolizması:** SA, pirüvik asit ve N-asetil-D-mannozamin'den N-asetilnöraminik asit aldolazın katalitik aktivitesi ile sentezlenir. SA'nın polisakkaritler, glikoproteinler veya glikolipidlere transferi sialiltransferaz ile sağlanır (82). Sialiltransferazlar aynı zamanda nükleotide bağlı sialik asidin glikokonjugatlara transferini sağlar. Sialik asit esterazlar sialik asitlerdeki O-asetil grubunu hidrolize ederler. Sialidazlar ise iki tiptedir. İlki makromoleküllerin içindeki sialik asit rezidülerini hidrolize eder. Diğeri ise glikoproteinleri, ganglioizidleri, oligosakkaritleri ve polisakkaritlerin terminal sialik asit bağlarına saldırarak desializasyona neden olur. Sialik asit biosentezi, aktivasyonu, transferi, modifikasyonu ve katabolizması ile bunların hücre içindeki lokalizasyonları şekil 2'de özetlenmiştir (83).



Şekil 2. Sialik asit metabolizması

### 2.3.3. Sialik asitin insan vücudunda tanımlandığı yerler

**Serum ve plazma:** Serumdaki SA'nın %80'i N-asetil nöraminik asit, %20'si N-asetil-9-O-L-laktilnöraminik asit şeklindedir ve az miktarda da N-asetil-9-O-asetilnöraminik asitte mevcuttur (84,85). Serum ve plazmadaki total SA (TSA) seviyesi 1.58-2.22 mmol/l (0.52-0.73 g/l serbest ve bağlı total SA), serbest SA seviyesi 0.5-3 µmol/l ve lipide bağlı form 10-50 µmol/ldir (5). Serumdaki SA'nın çoğu

glikoproteinlere bağlıdır (yaklaşık 2 mmol/l). SA bu molekülleri değişken derecelerde asidik yapar ve bu da elektroforetik mikroheterojeniteye neden olur. İnsanda glikoproteinlerde SA'nın oranı genellikle %3 ve %7 arasında değişir. Serum ve plazma SA konsantrasyonları arasında gerçek bir farklılık yoktur (5).

Bazı raporlarda yaşlanmayla beraber serum SA konsantrasyonlarında hafif bir artış görüldüğü bildirilmiştir. Bunun nedeni olarak yaşlı bireylerde subklinik hastalıkların daha sık görülmesi olarak düşünülebilir ama bunun etkisi nispeten azdır (86-88). Yapılan başka bir çalışmada Japon popülasyonunda Amerikan popülasyonuna oranla SA seviyeleri daha düşük bulunmuştur (89). Bu durum uluslararası ateroskleroz ve diğer hastalıkların prevalansındaki farklılıkların bir yansıması olabilir.

Gebelikte SA konsantrasyonlarında artış bildirilmiştir (90). Güncel bir çalışmada pre-, peri- ve post menopozal kadınlarda SA seviyeleri arasında bir fark bulunmamıştır ve SA seviyeleri menopoza bağlı değişim göstermemektedir (88).

Genç erkek sigara içicilerinde serum total SA seviyeleri yaşlı erkeklerinki ile aynı düzeyde saptanmıştır. Fakat sigara içicilerindeki bu durum kadınlarda gösterilememiştir. Sigara içicisi olmayanlarda serum SA seviyelerinde cinsiyetle ilgili bir farklılık gözlenmemektedir (5).

**İdrar:** İdrarda 24 saatlik örneklerde serbest, bağlı ve total SA düzeylerinde yaşa bağlı bir artış gözlenmiştir. Çeşitli hastalıklar ve gebelik sialiloligosakkaritlerin seviyesi ve çeşitliliğinde artış ile karakterizedir. Salla hastalığı, SA için defektif lizozomal membran transport sisteminin olduğu ve idrarda serbest SA seviyesinin normalin 5 ile 10 katına çıktığı bir durumdur. Sialüri ise nadir görülen, aşırı SA sentezi sonucu serbest SA seviyelerinin 70 ile 200 katına çıktığı bir klinik tablodur (5).

Sialidozis, glikoproteinlerdeki terminal SA'yı ayıran lizozomal sialidazdaki genetik anomaliler sonucunda ortaya çıkan ve yüksek SA seviyeleri ile seyreden bir hastalıktır (91). Plazmadan köken alan pek çok SA içeren glikoprotein idrarda bulunmaktadır. Proteinürisi olan hastalarda bunların seviyesinde artış gözlenebilir. Böbrek yapılarından köken alan glikoproteinler idrarda da bulunabilir. Tübüllerden köken alan nöraminik asit içeren Tamm-Horsfall proteini buna bir örnektir (92).

**Anne sütü:** Anne sütünde nöraminik asit temel olarak serbest  $\alpha$ 2,3 ve  $\alpha$ 2,6 bağlı sialiloligosakkaritler şeklinde bulunur ve glikoproteinlere bağlıdır (kazein, laktoferrin,

M1-glikoproteinleri) (93). Anne sütü iyi bir sialik asit kaynağıdır ve anne sütüyle beslenen annelerin mama ile beslenen bebeklere göre daha az enfeksiyon geçirmelerinin nedenlerinden biri de budur (94).

**Mukoza, epitel ve sekresyonlar:** Pek çok epitel yapıda ve salgıda SA mevcuttur. Tükürük bezleri, mide, kolon, serviks, safra kesesi salgıları, mekonyum, kıkırdak doku, bazal membran, sinovyal sıvı, sperm ve terde varlığı ve kompozisyonu gösterilmiştir. Mide içeriğinin SA muhteiyatının yaşla azaldığı gösterilmiştir (5).

**Sinir sistemi:** Merkezi sinir sisteminde gangliozidlerdeki glikolipid yapısına bağlı olarak bulunur.

#### 2.3.4. Çeşitli klinik tablolarda sialik asit seviyeleri

**Kanserlerde sialik asit konsantrasyonu:** Malign hücreler aşırı sializasyonla hüümöral ve sellüler bağışıklık sistemlerinden kaçır ve malignansileri artır. Yüksek oranda esterifiye SA içeren tümör hücrelerinde apoptoz önlenmektedir (95).

İleri evre ovaryan tümörlerde, beyin tümörlerinde, lösemide, akciğer kanserinde, serviks kanserinde, hipofarinks ve larinks kanserinde, rektal, kolon ve bronkojenik kanserlerde, malign plevral efüzyonda, oral kanserde, melanomda, mide, meme, safra kesesi kanserinde, tiroid kanserinde, Hodgkin hastalığında, sarkomda ve endometriyal kanserde artmış serum total SA seviyeleri saptanmıştır (5). Bu artışla tümör yükü (örneğin metastaz varlığı vb.) arasında pozitif korelasyon mevcuttur. Bazı bulgulara göre SA seviyeleri kanser hastalarında klinik ortaya çıkmadan önce de yüksek seviyededir. Ayrıca birçok çalışmada kanserin başarılı tedavisi sonrasında SA seviyelerinin normale indiğı, rezidü tümör varlığında tekrar yükseldiğı bildirilmiştir (96). SA seviyeleri diğır belirteçlerle birlikte tedaviye yanıtın takibinde kullanılabilir. Benign tümörlerde veya hastalık durumlarında SA'da böyle bir artış olmadığı gösterilmekle beraber kanser için ayırıcı olmada SA'nın çok belirleyici olmadığını öne sürmektedirler (97). Bu artışların hepsi nispeten orta düzeydedir ve bu nedenle en azından bugünkü ölçüm metodlarıyla SA belirteçlerinin klinik potansiyeli kısıtlıdır. Kanser için spesifitesi de nispeten düşüktür (5). Tüm bu nedenlerle tek başına SA ölçümü malign bir hastalığın ilk kez tanısında kısıtlı bir yere sahiptir. Bununla beraber SA ölçümü tedavi sırasında, özellikle diğır belirteçler ile kombine edildiğinde,



hastalığın progresyonu veya regresyonunu takip etmede kullanılırlar. Klinik olarak kullanışlı olabilmeleri için SA ölçüm metodlarının rafine edilmesi gerekmektedir.

**Enflamatuvar bozukluklar ve akut faz reaksiyonlarında sialik asit seviyeleri:**

Akut faz reaktanlarının konsantrasyonu enflamatuvar reaksiyonun veya hasarın başlamasından hemen sonra hızla artış gösterir (98). Serum total SA seviyelerinde artış çeşitli enflamatuvar hastalıklarda belgelenmiştir. Kronik glomerülonefrit, böbrek yetmezliği, Behçet hastalığı, Crohn hastalığı, romatoid artrit, subakut granülomatöz tiroidit, tip I ve II diabet, sempatetik oftalmit, miyokard enfarktüsü, karotiste ateroskleroz ve alkolizmde artış gözlenmiştir. Enflamasyon sırasında IL-1 makrofajlardan salınarak karaciğerden artmış akut faz proteini salınımına neden olur. Akut faz proteinleri olan  $\alpha_1$ -asit glikoprotein,  $\alpha_1$ -antikimotripsin ve  $\alpha_2$ -makroglobulin SA içerir ve konsantrasyonlarındaki artış total SA konsantrasyonunda artışla neticelenir. Bir çalışmada TNF- $\alpha$  ve IL-6'nın endojen kardiyovasküler risk faktörleri ile olan ilişkileri incelenmiş ve her iki sitokinin de SA ile pozitif olarak ilişkisi tanımlanmıştır (99). TNF- $\alpha$  ve IL-6'nın CRP (C reaktif protein) ve diğer akut faz proteinlerini regüle ettiği öne sürülmüştür (100). Kansere benzer şekilde enflamatuvar durumlarda da spesifik değildir ve bu da tanısal amaçlı kullanımını kısıtlamaktadır. Enflamatuvar durumların takibi ve monitorizasyonunda ise SA belirteçleri yararlı olabilir.

**Kardiyovasküler hastalıklarda sialik asit seviyeleri:** Serum TSA konsantrasyonlarının kardiyovasküler mortalite ve serebrovasküler hastalıkta öngörmede rolü olduğu gözlenmiştir. Serum SA seviyeleri miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda ve hipertrigliseridemililerde de yükselmektedir. Ayrıca kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinden bağımsız olarak serum SA seviyeleri karotis aterosklerozu ile koreledir (5). SA seviyesi arttıkça mortalite de artma eğilimindedir. Total SA seviyesi kardiyovasküler mortalitede kolesterol seviyesi ile eşit, diastolik kan basıncından daha zayıf bir prediktördür (101). Serum TSA seviyesinin ölçümü risk altındaki populasyonu taramada faydalı olabilir. SA seviyelerindeki artışın aterosklerotik sürecin yansıması olabileceği öne sürülmüştür. Kardiyovasküler hastalıklarda SA'nın nedensel bir risk faktörü gibi görünmesinin yanında aradaki patofizyolojik mekanizmalar bilinmemektedir.

**Diabet ve sialik asit seviyeleri:** Tip II diabetiklerde artış belirgindir. Tip I diabetli genç hastalar için bu ilişkinin olmadığı yönünde bulgular mevcuttur (102). Diabetik hastalarda diabetik nefropatinin kapsamına göre idrarda SA sekresyonunda artış gözlenmiştir (103). Tip II diabetli hastalarla yapılan bir çalışmada, plazma SA seviyeleri bir akut faz proteini ve kardiyovasküler risk faktörü olan plazma fibrinojeni ile güçlü bir korelasyon göstermekte, ve her iki parametre de (fibrinojen ve SA) anlamlı derecede yükselmektedir (104). Tip I diabetli hastalarda serum SA ile retinopati ve nefropati arasında bir ilişki mevcutken nöropati ile böyle bir ilişki tanımlanmamıştır. Ayrıca tip II diabetli kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek SA seviyeleri gözlenmiştir ve bu da tip II diabetli kadınlarda erkeklere nazaran daha yüksek kardiyovasküler risk artışına muhtemelen katkıda bulunmaktadır (5).

**Sialik asitle ilgili kalıtsal hastalıklar:** Normalin 10-30 katı yüksek SA seviyeleri ile seyreden çeşitli doğuşsal metabolik hastalıklar –örneğin sialidozis, Salla hastalığı, infantil SA depo hastalığı ve nöraminidaz eksikliği- mevcuttur. Bu durumlarda SA lizozomlarda birikir. Salla hastalığının nörolojik komplikasyonlarla ortaya çıkması ve yaşam süresini sadece hafifçe kısaltmasına karşılık infantil SA depo hastalığı kurbanları çok çeşitli semptomlara sahiptirler ve ortalama 19 aylık bir sağkalım süresi mevcuttur. Sialüri adlı nadir hastalıkta aşırı miktarda serbest SA idrarda atılır. İdrarda serbest ve bağlı SA seviyelerinin ölçümü kalıtsal lizozomal depo hastalıklarının taranmasında klinik önemi haizdir (5).

**Diğer hastalıklarda SA seviyeleri:** Alkoliklerde SA seviyeleri artmakta ve alkol kullanımının kesilmesiyle normale dönmektedir. Alkol suistimalinin belirlenmesinde SA'nın yeri olabilir (105).

Kronik glomerulonefrit, kronik böbrek yetmezliği, pnömoni, kronik olarak kadmiyuma maruziyet, teratospermi ve sempatetik oftalmitte SA seviyelerinde artış bildirilmiştir (5).

#### **2.4. Sialik asit asetil esteraz (SIAE) geni**

Sialik asitler çoğunlukla 9-O asetilasyonla modifiye edilerek O-asetil esterlerini oluştururlar. Bu esterler de hücre adezyonunda, lectin tanınmasında, doku yapılandırılmasında ve çeşitli biyolojik olaylarda (tümör antijenitesi, virüs bağlanması, kompleman aktivasyonu) görev alırlar. Sialik asit asetil esteraz ise sialik asitteki O-asetil grubunu hidrolize eder, bu olay organogenezde ve hücre farklılaşmasında önemlidir. SIAE geni lizozomal ve sitozolik SIAE izoformlarını kodlar. SIAE geninin Zhu ve ark tarafından 2004'te radyasyon hibrid analizi ile kromozom 11q24 üzerinde olduğu bulunmuştur. Lizozomal SIAE lizozomda bulunur, 523 aminoasitten oluşur ve 58 kd moleküler ağırlığındadır. Birçok dokuda bulunmasına rağmen en çok testis, prostat ve kolonda eksprese edilir. Sitozolik SIAE sitozolde bulunur, sıklıkla karaciğer, beyin, timüs ve overde bulunur. Timosit ve periferik lökositlerde O-asetillenmiş sialik asit ekspresyonu olduğu belirtilmiştir. Bazı kanser türlerinde T-lenfositlerin O-asetilasyona gereksinim duyduğu, O-asetilasyonu ile antijenite kazandığı gösterilmiştir (106,107).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hasta seçimi

Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü'ne 08\01\2008 ile 4\6\2008 tarihleri arasında başvuran, 28-40 hafta arası 57 preeklampatik gebe ile herhangi bir medikal problemi olmayan 50 normal gebe dahil edildi. Çalışmaya katılanlara hasta bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı ve çalışma için GAZÜ Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı (07/01/2008-karar no:01-2008\07).

Preeklampsi tanısı; en az 6 saat ara ile yapılan 2 ölçümde, kan basıncının  $\geq 140/90$  mmHg ve idrarda  $\geq 300$ mg/L protein (en az +1, dipstik ile) olması ile konuldu. Şiddetli preeklampsi kriterleri kan basıncının  $\geq 160/110$ , proteinüri  $\geq 5$ gr/24saat veya stick testte 3+\4+'lık olması, oligüri ( $\leq 500$ ml\24 saat), görme bozukluğu, serebral bozukluk, konvülziyon, baş ağrısı, epigastrik ağrı, bulantı, kusma, serum kreatininde yükselme, trombositopeni ( $< 100000$ ), karaciğer fonksiyonlarında veya periferik yaymada bozulma, pulmoner ödem ve siyanoz, anormal umbilikal arter doppler bulgularıyla beraber intrauterin gelişme geriliği veya oligohidramniyoz olarak alındı (23,24).

Kontrol grubuna herhangi bir medikal problemi olmayan, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri ve kan basıncı normal olan gebeler dahil edildi. Her iki grubun sosyodemografik, reproduktif, medikal ve laboratuvar bilgileri, fetüsün ultrasonografik bilgileri hasta takip formlarına kaydedildi.

Çoğul gebeliği, fetal anomalisi, annede enfeksiyon varlığı, sistemik bir hastalık varlığı olanlar çalışma dışında tutuldu. Her hastadan serum sialik asit seviyesinin değerlendirilmesi için düz tüpe 5 ml, sialik asit asetil esteraz geni promotor bölge polimorfizmleri tayini için EDTA'lı tüpe 2 ml, toplam 7 ml periferik kan alındı. Serum sialik asit seviyesi için alınan kanlar 1600 g\dk hızda 15 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serumlar çalışılncaya kadar  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de muhafaza edildi. Genetik çalışma için alınan kanlar  $-20^{\circ}\text{C}$ 'de muhafaza edildi.

### 3.2. Serum sialik asit çalışma prosedürü

Serum total SA ölçümünde Denny'nin kolorimetrik metodu kullanıldı (91). Bu metod, total SA ölçümünde yaygın olarak kullanılan tiobarbitürik asit (TBA) kolorimetrik tetkikler olan Aminoff ve Warren metodlarının modifiye edilmiş versiyonudur (108,109). Metodda redükte edici ajan olarak arsenit yerine alternatif olarak tiosülfat kullanılmıştır. Çalışmamızda bu metodu tercih etmemizin nedeni tüm inorganik arsenik asit tuzlarının karsinojen olmasıdır.

Özetle, serum örnekleri önce 0.05 mol/L H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> içinde 80°C'de bir saat boyunca hidrolize edilerek SA serbestleştirilmesi sağlandı. Total SA içeren ve içermeyen standartlar blank örnek olarak kullanıldı ve hastalardan alınmış olan spesimenler ile aynı şekilde çalışıldı. Standartlara ve spesimenlere periodat solüsyonu eklendi ve 37°C'de 30 dakika boyunca inkübe edildi. Spesimen solüsyonuna direkt sodyum tiosülfat eklenip gecikmeden karıştırılarak fazla periodat redükte edildi. Reaksiyon TBA solüsyonunun eklenerek 15 dakika boyunca 100°C'ye ısıtılarak optimum renk oluşmasının sağlanması ile tamamlandı. Spesimenler musluk suyu ile oda ısısına kadar soğutuldu. Asidik butanol eklenmesini takiben tüplere kapak takıldı ve hızla çalkalandı. Komplet faz separasyonu 400x g'de 5 dakika santrifugasyon ile sağlandı. Butanol fazı dikkatlice kaldırıldı ve 549 nm'de kolorimetrik olarak ölçüldü.

### 3.3. SIAE Gen varyasyonunun değerlendirilmesi

#### 3.3.1. DNA izolasyonu

##### 3.3.1.a. Periferel kandan DNA izolasyonu

Hasta DNA'ları, yüksek tuz konsantrasyonunda çöktürme yöntemi ile izole edildi. EDTA'lı tüplere alınmış olan 2 ml kan 15 ml'lik tüplere aktarıldı ve 5 ml soğuk steril distile su ilave edildikten sonra 2-3 dakika hızlıca çalkalandı. Örnekler 15 dakika 2500 rpm'de santrifüj edildikten sonra üst faz döküldü ve pellet üzerine 10 ml distile su eklenerek 15 dk 2500 rpm'de santrifüj edildi. Santrifüj sonrası üst faz dökülerek pellet üzerine 1.5 ml lizis tampon ilave edilerek çalkalandı ve tüplere 100µl %10'luk SDS, 100 µl proteinaz K eklenerek 1 gece 37°C'de inkübe edildi. İnkübasyon sonrası 0.5 (500µl) ml amonyum asetat ilave edilerek 30 sn hızla çalkalandı ve oda sıcaklığında 15 dk bekletildikten sonra 20 dk 4500 rpm'de santrifüj edildi. Son aşamada üst faz temiz

bir tüpe alınarak 2 katı kadar +4°C'lik absolu etanol eklendi ve tüpler alt üst edilmek suretiyle DNA'nın toplanması sağlandı. DNA örnekleri 150µl TE (Tris –EDTA) tampon içeren tüplere alındıktan sonra 37°C'de 1 gece bekletilerek çözünmesi sağlandı ve numaralandırılarak -20°C'de saklandı (110).

### **3.3.1.b. DNA saflığının belirlenmesi**

Oda sıcaklığında bekletilip eritilen DNA'nın saflığı spektrofotometrik olarak ölçülüp hesaplandı. Bunun için 1:100 oranında sulandırılan DNA 260 ve 280 nm'de ölçüldü. 260\280 oranı DNA'nın saflığının hesaplanmasında temel kriter olarak alındı.

### **3.3.1.c. DNA'nın kontrolü**

İzole edilen DNA'nın kırık olup olmadığı 1XTAE tamponu ile hazırlanan %0.8'lik agaroz jel elektroforezi ile kontrol edildi. Jel üzerinde sağlam izole edilen DNA tek bant şeklinde, kırık DNA ise 'smear' şeklinde gözlemlendi.

### **3.3.1.d. Periferel kandan DNA izolasyonunda kullanılan malzemeler**

Lizis tampon (pH: 8.2): Tris –HCL 10 mM, NaCl 400 mM , Na<sub>2</sub>EDTA 2 mM

%10 SDS solüsyonu: Sodyum dodesil sülfat 10gr\100 ml

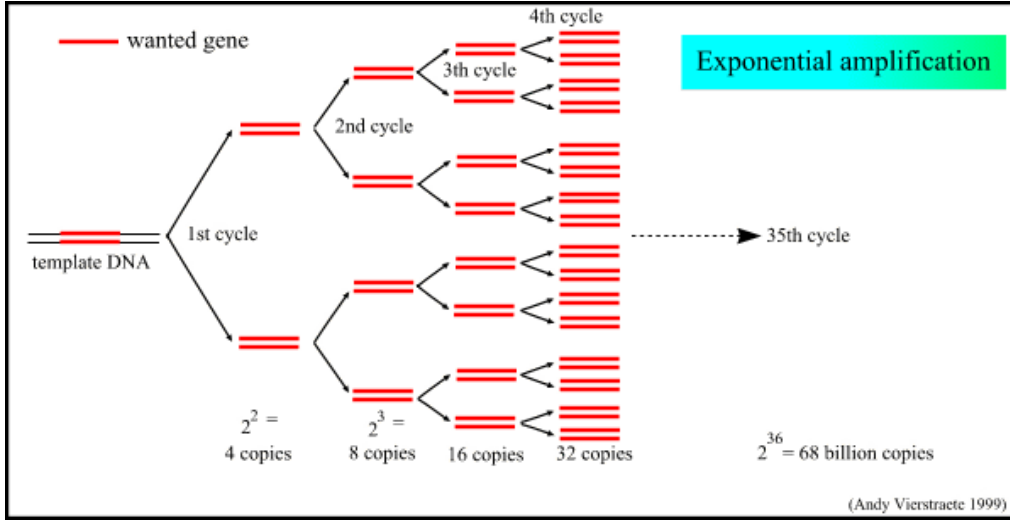
Proteinaz K: 10mg\ml, 50mM Tris HCL (pH: 8)

Sature amonyum asetat: Amonyum asetat 9M

Tris-EDTA tampon(TE): Tris HCL 10 mM, Na<sub>2</sub>EDTA 1mM (pH:7.5)

### **3.3.2. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)**

PCR, DNA üzerinde incelenmesi istenen bölgenin, o bölgeye özgül primerler kullanılarak çoğaltılmasıdır (Şekil 3). Bu yöntemde, denatürasyon ile çift zincirin birbirinden ayrılması, primerlerin ayrılmış olan DNA zincirlerine bağlanması ve hedef bölgenin DNA polimeraz enzimi tarafından sentezlenmesi gerçekleşmektedir. Bu aşamaların 30-35 kez tekrarlanması ile incelenmek istenen DNA bölgesi çoğaltılmış olur (111).



Şekil 3. PCR reaksiyonunun aşamaları (111)

### Amplifikasyonda kullanılan primer dizileri:

Tipik olarak primerler %50-60 G+C bileşimine sahip 18-28 baz uzunluğundaki nükleotidlerdir. Sialik asit asetil esteraz geni promotor bölgesi için dizayn edilerek work banch programında kullanılan primerler şunlardır (107);

#### P1

Fw 5'-TGT GCG TCA ATG CGG AAT A-3'

Rw 5'-AGA GGA GTC AGG CGT GGT GG-3'

Ürün büyüklüğü: 222 bç

#### P2

Fw 5'- TCA GCC TCC CGA GCA AT-3'

Rw 5'-TCT CCG ATA CCA AGA CCT A-3'

Ürün büyüklüğü: 330 bç

#### P3

Fw 5'-AGA CGA AGG GAA AAG GC-3'

Rw 5'-TTG CAA GGA TCT GAC CG-3'

Ürün büyüklüğü: 299 bç

### 3.3.2.a. PCR ile DNA amplifikasyonunda kullanılan malzemeler

Taq DNA polimeraz tampon: (10X) (Fermentas) 750 mM Tris-HCL (pH:8.3)

200 mM  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$

%0.1 Tween 20

$\text{MgCl}_2$  (Fermentas): 25 mM

Taq DNA Polimeraz (Fermentas): 5U/ $\mu\text{l}$

dNTP karışımı: 2.5 mM dATP, 2.5 mM dCTP

2.5 mM dGTP, 2.5 mM dTTP

### 3.3.2.b. PCR içeriği (toplam 25 $\mu\text{l}$ 'de) ve koşulları

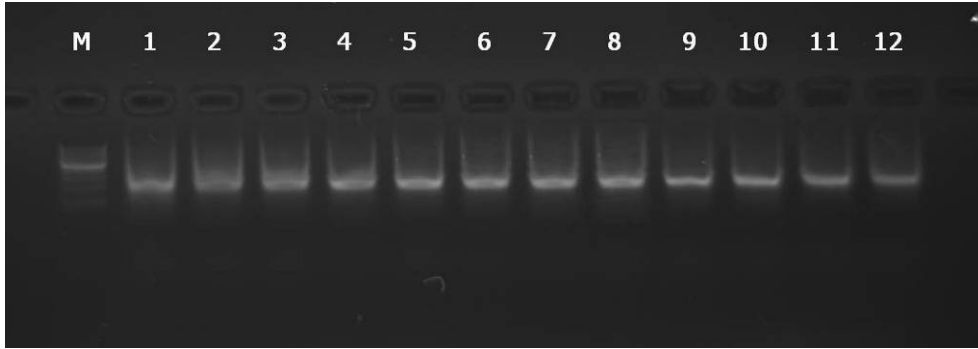
<i>SIAE -P1:</i>	<i>SIAE-P2 :</i>	<i>SIAE-P3 :</i>
dd H <sub>2</sub> O 13.7 $\mu\text{l}$	dd H <sub>2</sub> O 14.4 $\mu\text{l}$	dd H <sub>2</sub> O 12.15
Tampon 2.5 $\mu\text{l}$	tampon 2.5 $\mu\text{l}$	tampon 2.5 $\mu\text{l}$
$\text{MgCl}_2$ 2.0 $\mu\text{l}$	$\text{MgCl}_2$ 3 $\mu\text{l}$	$\text{MgCl}_2$ 1.75 $\mu\text{l}$
dNTPs 2.5 $\mu$	dNTPs 2.5 $\mu\text{l}$	dNTPs 2.5 $\mu\text{l}$
Fw Primer 0.5 $\mu\text{l}$	Fw primer 0.5 $\mu\text{l}$	Fw primer 0.5 $\mu\text{l}$
Rw Primer 0.5 $\mu\text{l}$	Rw primer 0.5 $\mu\text{l}$	Rw primer 0.5 $\mu\text{l}$
Taq Polimeraz 0.3 $\mu\text{l}$	Taq Polimeraz 0.1 $\mu\text{l}$	Taq Polimeraz 0.1 $\mu\text{l}$
DNA 3 $\mu\text{l}$	DNA 1.5 $\mu\text{l}$	DNA 5 $\mu\text{l}$
Toplam 25 $\mu\text{l}$	Toplam 25 $\mu\text{l}$	Toplam 25 $\mu\text{l}$
94°C -5' } 94°C -55'' } 35X 52.7 °C -35'' } 72 °C -45'' 72 °C - 10'	94° C -4' } 94°C -1' } 30X 55.2°C -45'' } 72 °C -45'' 72° C - 5'	94°C -5' } 94°C -55'' } 35X 52.7°C -35'' } 72°C -45'' 72°C - 10''



### 3.3.2.c. Agaroz jel elektroforezi

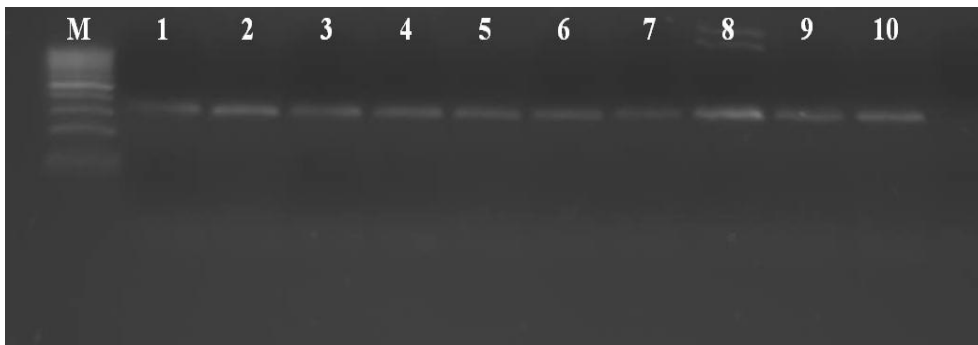
PCR tamamlandıktan sonra örneklerin amplifikasyonlarını kontrol etmek amacıyla elektroforez yapıldı. PCR ürünlerinin gözlenebilmesi için %2'lik agaroz jel hazırlandı. PCR ürünleri jel üzerindeki yuvalara konularak 20 dk 120 V akım uygulanarak elektroforez işlemi gerçekleştirildi. Örneklerin istenilen DNA bölgesi olup olmadıklarını kontrol etmek için Q X174 (Hae III) marker kullanıldı. Etidyum bromür bağlandığından dolayı ultraviyole (UV) ışıkta görünür hale gelen örnekler UV altında incelendi.

1.bölge PCR ürünleri 222 baz çifti, 2.bölge 330 baz çifti, 3.bölge 299 baz çifti olarak agaroz jelde görüntülendi (Resim 1-3).



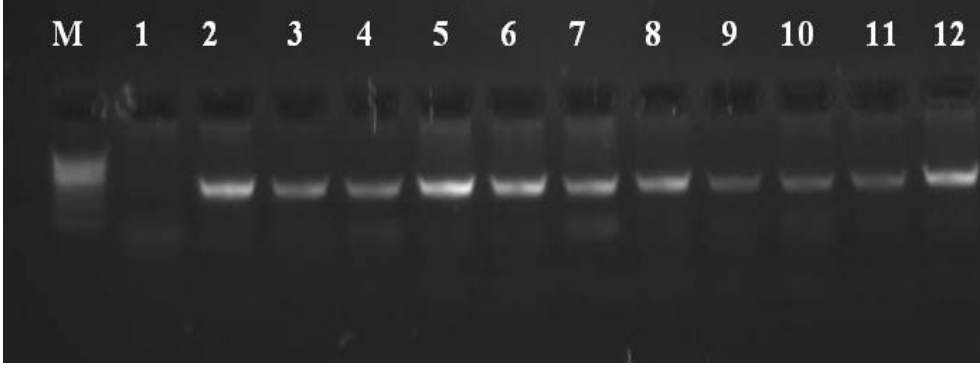
**Resim 1.** P1 promotor bölgesinin PCR ürünleri (222 bp)'nin agaroz jel elektroforezde görüntülenmesi.

M: Marker (Fermantas #SM0623) 1-12: Hastalara ait amplifikasyonlar



**Resim 2.** P2 promotor bölgesinin PCR ürünleri (330 bp)'nin agaroz jel elektroforezde görüntülenmesi

M: Marker (Fermantas #SM0623) 1-10: Hastalara ait amplifikasyonlar



**Resim 3.** P3 promotor bölgesinin PCR ürünleri (299 bp)'nin agaroz jel elektroforezde görüntülenmesi

M: Marker (Fermantas #SM0623)

1: Negatif kontrol

2-12: Hastalara ait amplifikasyonlar

#### 3.3.2.d. Agaroz jel elektroforezinde kullanılan malzemeler

Agaroz (Sigma)

Tris-asetik asit-EDTA tampon: (TAE) (pH 8.0) Tris baz 2 mM

Glasiyal asetik asit 1.14 ml

Na<sub>2</sub>EDTA 0.5 M

Yükleme tamponu: Orange G boya 0.1 gr, gliserol 55 ml, 1XTAE tampon 45 ml

Etidyum bromür: 10 mg/ml

M: Moleküler ağırlık belirleyicisi (Fermantas #SM0623)

#### 3.3.3. Single stranded conformational polymorphism (SSCP) analizi

SSCP analizi, bilinmeyen mutasyonlar için ön tarama amaçlı kullanılan bir mutasyon analiz yöntemidir. Mutasyon taranacak DNA bölgesi PCR ile çoğaltılarak denatüre edildikten sonra sabit sıcaklık, pH ve iyonik ortamda nondenatüre koşullarda elektroforeze tabi tutulur. Aynı diziyi taşıyan eşit uzunluktaki tek zincirli DNA örnekleri katlanarak belirli bir şekil almaktadır. Bu katlanmalar DNA zincirinin yukarıda belirtilen koşullarda elektroforezde jel üzerinde yürüme özelliğini belirlemektedir. Normal bir DNA zincirinden farklı bir diziyeye sahip olan mutant tek

zincirli DNA farklı katlanacağından jelde yürüme özelliği de buna bağlı olarak değişmektedir. SSCP yönteminin duyarlılığı %60-70'tir, ancak elektroforez şartlarının değiştirilerek yöntemin tekrarlanması duyarlılığı artırmaktadır. İyonik şartların değiştirilmesi, jel karışımına gliserol eklenmesi gibi farklı şartlarda yapılan tekrarlar yalancı negatif yada yalancı pozitif sonuçları azaltmaktadır (112).

SSCP analizinin uygulaması: Düz ve kulaklı camlar %95'lik etanol ile silindikten sonra düz cama 1 ml yapıştırıcı solüsyon döküldü, kulaklı cama ise 1 ml silikon solüsyonu döküldü. Camlar etanol ile silindi ve aralarına ayraç konularak kapatıldı, hazırlanan %7'lik poliakrilamid jel elektroforez camları arasına enjektör yardımı ile dökülerek 3 saat süreyle polimerizasyona bırakıldı. Polimerizasyonu tamamlanmış olan jel, elektroforez cihazına yerleştirildikten sonra cihazın alt ve üst bölümlerine jel ile temas edecek şekilde 0.5X TBE tampon eklendi. Örnekler yüklenmeden önce jele 30 dk süreyle 300V\800V uygulanarak homojenizasyonu sağlandı. Her örnek için 3 µl yükleme tamponu ve 7 µl PCR ürünü, tüpte karıştırılarak 10 dakika süre ile 94°C'de denatüre edildikten sonra jele yüklendi ve ekzonların uzunluklarına göre 20 saat 300V'da elektroforez işlemi uygulandı.

### **3.3.3.a. Poliakrilamid jelde gümüş nitrat boyama ile DNA bantlarının görüntülenmesi**

Elektroforez işlemi tamamlandıktan sonra camlar cihazdan çıkarılarak birbirinden ayrıldı ve yapıştırıcı solüsyon ile düz cama yapışmış haldeki jel %10'luk asetik asit solüsyonunda 30 dakika bekletildi. Bu süre sonunda iki kez 5'er dakika distile su ile çalkalandıktan sonra 30 dakika gümüş nitrat çözeltisinde boyama işlemi gerçekleştirildi. Gümüş nitrat uygulamasından sonra bantların görünür hale gelmesi için geliştirici solüsyon içinde çalkalandı ve fiksasyon için 5 dakika süre ile %10'luk asetik asit çözeltisinde bekletildi. Son aşamada distile suda çalkalanıp kurutulduktan sonra tarayıcı ile taranıp görüntülendi (113).

### 3.3.3.b. Nondenatüre poliakrilamid jel elektroforez yöntemiyle SSCP bantlarının gözlenmesinde kullanılan malzemeler

- Akrilamid-bisakrilamid solüsyonu (%40'lık): Akrilamid 41.5 gr, Bisakrilamid 1 gr, distile su ile 106 ml'ye tamamlandı.

- Tris-Borik asit-EDTA Tampon (pH: 8.3): Tris-baz 0.89 M, Borik asit 0.88 M, Na<sub>2</sub>EDTA 20 mM

- Amonyum persülfat (%10) 0.1 gr/ml

- 35µl TEMED \100ml jel solüsyonu

- Yükleme tamponu: Formamid %95, Ksilen siyanol %0.05, Brom fenol mavisi %0.005, NaOH 10 mM

- Yapıştırıcı solüsyon: %95 etanol %99

Bind silane %0.5

Glasiyal asetik asit %0.5

- Silikon solüsyon

- %7 nondenatüre poliakrilamid jel solüsyonu:

- Akrilamid-bisakrilamid solüsyonu (41.5:1) 17.5

- Tris-Borik asit-EDTA Tampon 10 ml

- TEMED 35 µl

- Amonyum persülfat (%10) 350 µl

- Gliserol 10 ml

- Distile su 100 ml'ye tamamlandı

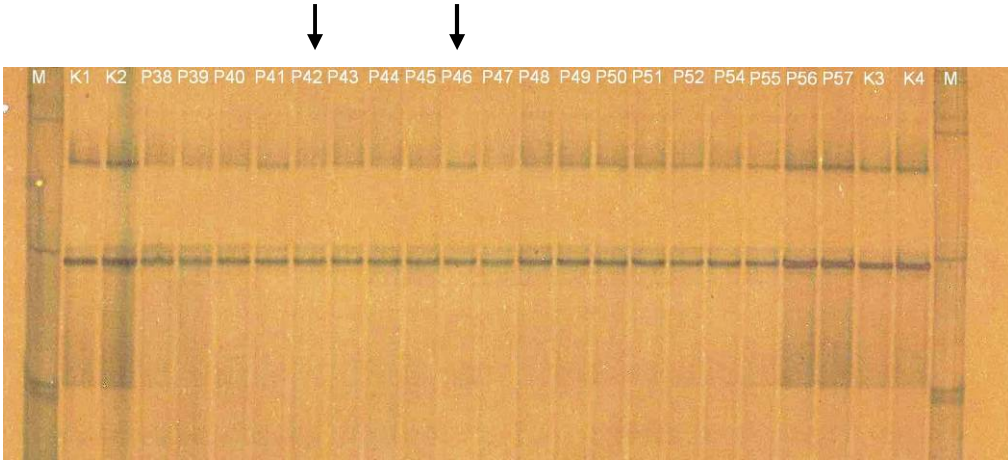
Fiksasyon solüsyonu: Glasiyal asetik asit 100 ml\L

Gümüş nitrat solüsyonu: Gümüş nitrat 1gr\L

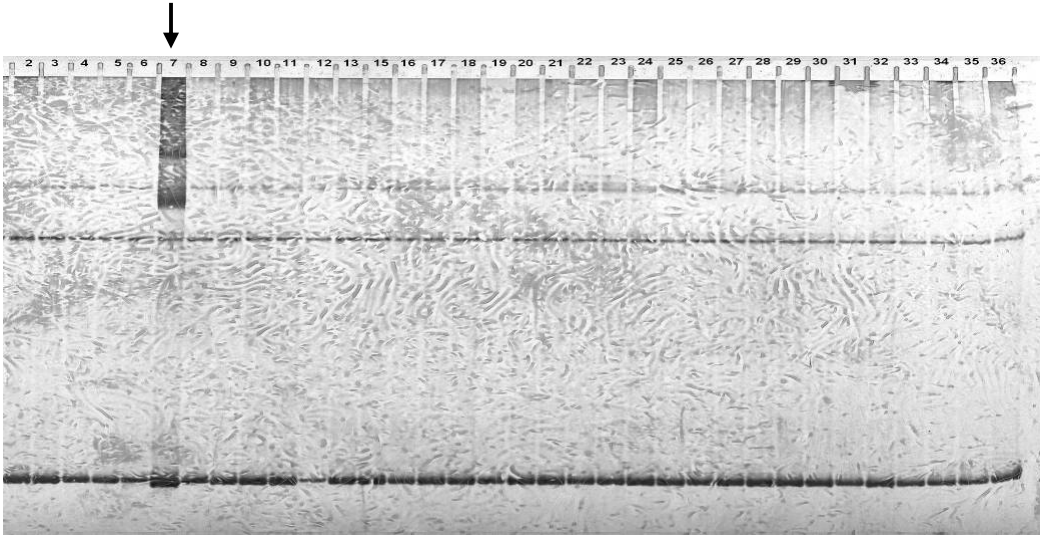
Formaldehit 1ml\L

Geliştirici solüsyon: Sodyum karbonat 30 gr\L

Formaldehit 1 ml\L, Sodyum tiosülfat 0.4 mg\L



**Resim 4.** P2 primerleriyle çoğaltılan bölgelerde 42 ve 46. hastalarda anormal görünen bantlar (K: kontrol, P: preeklampsi, M=marker).



**Resim. 5.** P1 primerleriyle çoğaltılan bölgelerde 7 nolu hastada anormal görünen bant.

### 3.4. İstatistik

Sürekli değişkenlerin iki grup arasında karşılaştırılmasında independent t test ya da Mann-Whitney U test kullanılırken, grup sayısı ikiden fazla olduğu durumlarda ANOVA testi kullanıldı.  $P < 0.05$  istatistiksel anlamlı olarak değerlendirildi. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılması ki-kare testi yada Fisher'in kesin ki-kare testi kullanılarak gerçekleştirildi. Odds oranı kullanılarak risk katsayıları hesaplandı ve %95 güven sınırları (CI) verildi. Değişkenlerin korelasyon analizinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı.

SPSS 13.0 (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılarak veriler bilgisayarda analiz edildi.

#### 4. BULGULAR

Preeklampsi grubunda 57 hasta (20 hafif preeklampsi, 37 şiddetli preeklampsi), kontrol grubunda 50 hasta mevcuttu.

Hastaların tanımlayıcı özelliklerinin karşılaştırılması tablo 1’de verilmiştir.

**Tablo 1.** Hastaların tanımlayıcı özelliklerinin karşılaştırılması

	Kontrol (n=50) Ortalama±sd	Preeklampsi(n=57) Ortalama±sd	p
Yaş(yıl)	30.2±5.3	29.0±6.5	0.31
Gebelik haftası	35.0±2.5	34.5±3.5	0.08
VKİ(kg\ m <sup>2</sup> )	27.7±2.4	28.9±3.5	0.04

Mann Whitney U ile İndependent T testi kullanılmıştır ( p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir), sd: standart sapma

Kontrol grubunda yaş ortalaması 30.2 ± 5.3, PE grubunda 29.0±6.5 tur. Gebelik haftası ortalaması ise, kontrol grubunda 35.0±2.5 iken PE grubunda 34.5±3.5 dir. Vücut kitle indeksi (VKİ) kontrol grubunda 27.7±2.4, PE grubunda 28.0±2.0 dir. Kontrol grubu ile preeklampsi arasında yaş ve gebelik haftası açısından istatistiksel farklılık saptanmazken, vücut kitle indeksi PE hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

**Tablo 2.** Hastaların kan basıncı (KB) ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	KONTROL ortalama±sd	PREEKLAMPSİ ortalama±sd	p
Sistolik KB(mmHg)	120.8±10.4	157.1±21.2	0.0001
Diastolik KB(mmHg)	72.1±16.6	100.9±14.8	0.0001
Trombosit( $\mu$ l)	237280±123175	192614±94310	0.03
ALT(U\L)	16.8±9.6	74.4±246.9	0.0001
AST(U\L)	19±12.2	52.4±84.4	0.0001
Hemoglobin(gr\dl)	11.8±1.2	12.1±1.8	0.27
Üre(mg\dl)	17.2±5.3	27.9±14	0.0001
Kreatinin(mg\dl)	0.7±1.1	0.7±0.34	0.99
Proteinüri(mg\L)	-	336±210	-
Beyaz küre ( $\mu$ l)	10487±3005	12438±4982	0.01
Ürik asit(mg\dl)	2.7±1.5	6.2±1.5	0.000

Mann Whitney U ile İndependent T testi kullanılmıştır (p<0.05 olanlar istatistiksel olarak anlamlıdır).

Hastaların laboratuvar ve kan basıncı değerleri karşılaştırıldığında (Tablo 2), sistolik ve diastolik kan basınçları, ALT, AST, üre, beyaz küre, ürik asit değerleri preeklampside kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Trombosit sayısı preeklampside kontrole göre anlamlı düşük bulunmuştur. Preeklampside ortalama proteinüri 336±210mg\L olarak bulundu, kontrol grubunda proteinüri saptanmamıştır. Hemoglobin ve kreatinin değerleri açısından her iki grup arasında fark bulunmamıştır.



**Tablo 3.** Hastaların parite ve akraba evliliğinin karşılaştırılması

	Kontrol (n=50)	Preeklampsi (n=57)	p	Odds ratio (%95CI)
Parite				1.5 (0.7-3.5)
Nullipar	15 (%30)	23 (%40.4)	p>0.05	
Multipar	35 (%70)	34 (%59.6)	p>0.05	
Akrabalık	12 (%24)	18 (%31.6)	p>0.05	1.4 (0.6-3.4)

Odds ratio ve ki-kare testi kullanılmıştır

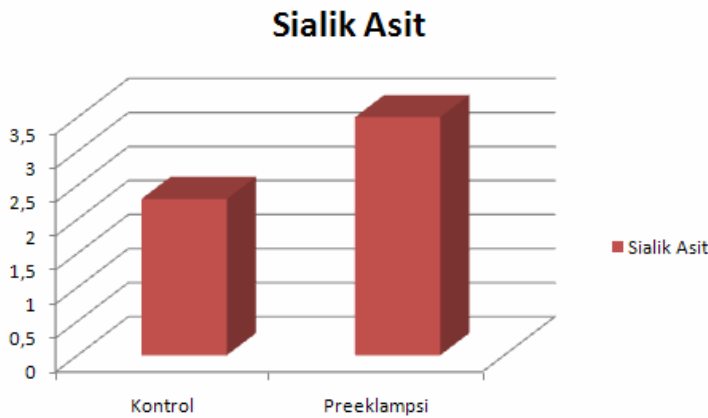
Preeklampsi ve kontrol grubu karşılaştırıldığında parite ve akraba evliliği açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (Tablo 3).

**Tablo 4.** Hastaların serum sialik asit seviyelerinin karşılaştırılması

Sialik asit (mmol/l)	Grup	Ortalama±sd	p
	Kontrol	2.32±0.68	<0.00001
	Preeklampsi	3.53±1.37	

İndependent t testi kullanılmıştır

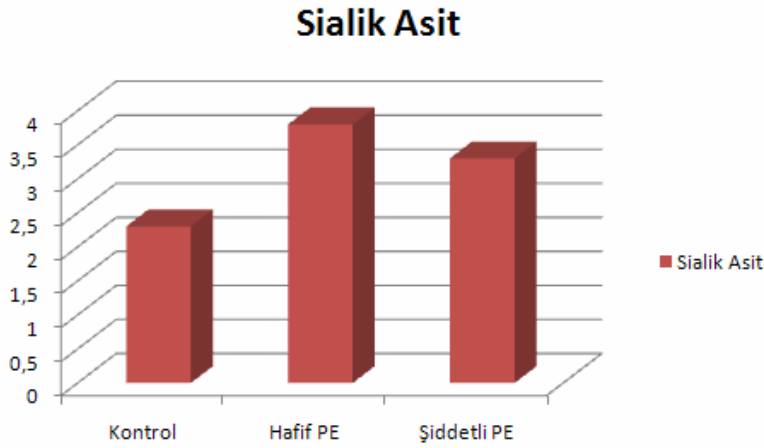
Serum sialik asit seviyesi preeklampside kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptanmıştır (p<0.00001) (Tablo 4, Şekil 4).

**Şekil 4.** Preeklampsi ve kontrol grubunda serum sialik asit seviyeleri

**Tablo 5.** Hafif PE, şiddetli PE ve kontrol grubunun sialik asit seviyelerinin karşılaştırılması

	Sialik asit (mmol/l)
Kontrol	2.3±0.6
Hafif PE	3.8±0.9
Şiddetli PE	3.3±1.5

Üç grubun sialik asit düzeylerini karşılaştırmada ANOVA testi kullanıldı ve gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0.001$ ). Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan analizlerde; hem hafif hem de şiddetli PE grubunun sialik asit düzeyleri kontrole göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ). Ancak hafif ve şiddetli PE arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir ( $p=0.22$ ) (Tablo 5, Şekil 5).

**Şekil 5.** Hafif PE, şiddetli PE ve kontrol grubunda serum sialik asit seviyeleri

**Tablo 6.** Serum SA seviyesi ile yaş, vki, KB ve laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon

	<b>r (Korelasyon katsayısı)</b>	<b>p</b>
<b>SA-VKİ</b>	0.17	0.06
<b>SA-YAŞ</b>	-0.13	0.17
<b>SA-Sistolik.KB</b>	0.22	0.02
<b>SA-Diastolik.KB</b>	<b>0.34</b>	<b>0.0001</b>
<b>SA-ALT</b>	0.01	0.86
<b>SA-AST</b>	0.15	0.11
<b>SA-Üre</b>	0.10	0.29
<b>SA-Kreatinin</b>	0.02	0.76
<b>SA-Beyaz küre</b>	0.007	0.89
<b>SA-Trombosit</b>	-0.05	0.57
<b>SA-Hemoglobin</b>	0.08	0.38
<b>SA-Proteinüri</b>	<b>0.5</b>	<b>0.001</b>
<b>SA-Ürik asit</b>	<b>0.379</b>	<b>0.0001</b>

r=pearson korelasyon katsayısı, >0.50 olması anlamlıdır

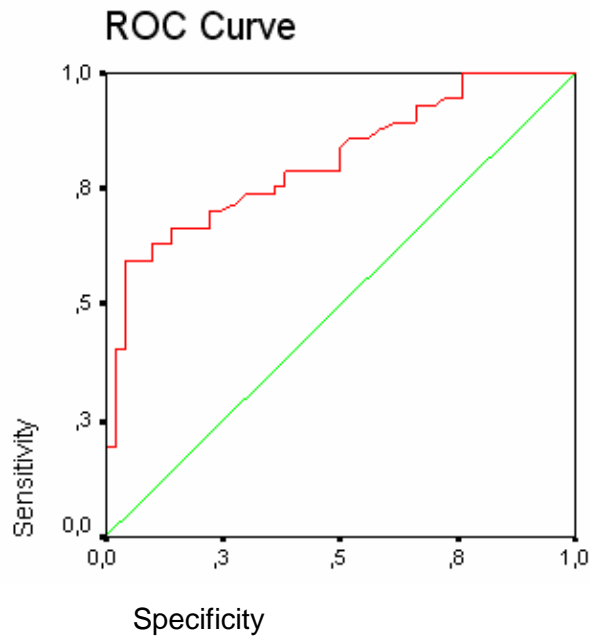
0-0.25 arası hiç ilişki yok veya çok zayıf

0.25-0.50 arası zayıf-orta korelasyon

0.50-0.75 arası iyi derecede korelasyon var

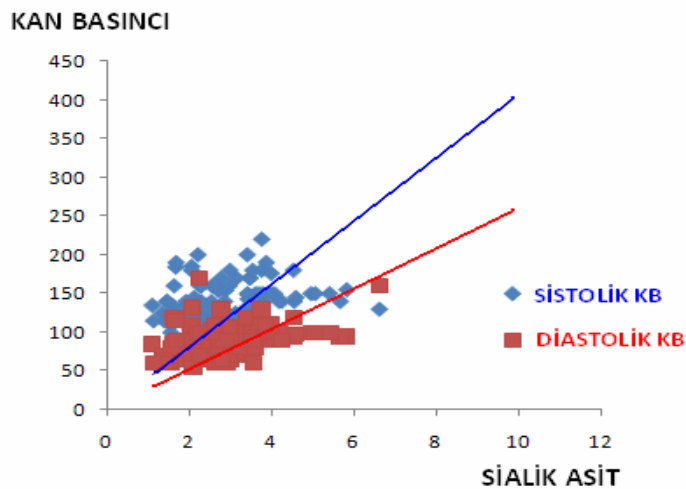
0.75-1 çok iyi derecede ilişki

Serum SA seviyesi ile yaş, vki, trombosit sayısı, sistolik kan basıncı, ALT, AST, üre, kreatinin, beyaz küre, hemoglobin değerleri arasında ilişki saptanmamıştır. Serum SA seviyesi ile diastolik kan basıncı ve ürik asit arasında zayıf-orta derecede korelasyon ( $r=0.34$ ,  $r=0.379$ ), proteinüri ile iyi derecede korelasyon saptanmıştır ( $r=0.5$ ) (Tablo 6).



**Şekil 6.** Serum SA seviyesi ile preeklampsi arasındaki ROC eğrisi

Serum SA seviyesi ile preeklampsi tanısını koymak için “Receiver-operating characteristic” (ROC) analizi kullanılmıştır. Preeklampsi ile sialik asit arasındaki ROC eğrisinin altında kalan alan 0.811’dir (CI %95; 0.731-0.892,  $p < 0.001$ ) (Şekil 6). Preeklampside sialik asit değeri 2.31 mmol/l alındığında sensitivite %80, spesifisite %50, pozitif öngörme değeri %61, negatif öngörme değeri %30 olarak tanımlanmıştır.



**Şekil 7.** Sialik asit kan basıncı lineer korelasyon eğrisi

Serum SA seviyesi ile sistolik kan basıncı arasında çok zayıf korelasyon ( $r=0.22$ ), serum SA seviyesi ile diastolik kan basıncı arasında zayıf orta derecede korelasyon mevcuttur ( $r=0.34$ ) (Şekil 7).

**Tablo 7.** SİAE gen varyasyonunun PE ile kontrol grubu arasında karşılaştırılması

	SİAE gen varyasyonu var	SİAE gen varyasyonu yok	p
Preeklampsi (n=57)	10 (%17.5)	47 (%82.5)	0.008
Kontrol (n=50)	1 (%2)	49 (%98)	

OR(Odds ratio): 10.4(%95 Cİ;1.2-84.6) Ki-kare  $p=0.008$

Preeklampitik hastalarda gen varyasyonu oranı, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda preeklampitik gebelerde gen varyasyonunun görülme olasılığı kontrole göre 10.4 kat daha sıktır ve bu olasılık istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo 7).

**Tablo 8.** SİAE gen varyasyonunun hafif PE ile kontrol grubu arasında karşılaştırılması

	SİAE gen varyasyonu var	SİAE gen varyasyonu yok	p
Hafif PE (n=20)	1 (%5)	19 (%95)	0.49
Kontrol (n=50)	1 (%2)	49 (%98)	

OR: 2.5 (%95 Cİ; 0.1- 43.3) (Fisher Exact testi  $p=0.49$ )

Hafif PE 'de gen varyasyonu oranı kontrol grubuna göre anlamlı olmayan bir yüksekliğe sahip olarak bulunmuştur. Yani kontrole göre, gen varyasyonu hafif PE riskini önemli derecede artırmamaktadır (Tablo 8).

**Tablo 9.** SİAE gen varyasyonunun şiddetli PE ile kontrol grubu arasında karşılaştırılması

	SİAE gen varyasyonu var	SİAE gen varyasyonu yok	p
Şiddetli PE (n=37)	9 (%24.3)	28 (%75.7)	0.001
Kontrol (n=50)	1 (%2)	49 (%98)	

OR: 15.7 (%95 Cİ; 1.8- 130.8) (Ki-Kare testi p=0.001)

Şiddetli PE’de gen varyasyonu oranı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Tablo 9).

**Tablo 10.** SİAE gen varyasyonunun şiddetli PE ile hafif PE arasında karşılaştırılması

	SİAE gen varyasyonu var	SİAE gen varyasyonu yok	p
Şiddetli PE (n=37)	9 (%24.3)	28 (%75.7)	0.06
Hafif PE (n=20)	1 (%5)	19 (%95)	

OR: 6.1 (%95 Cİ; 0.7- 52.2) (Ki kare Testi p=0.06)

Şiddetli PE’de gen varyasyonu oranı, hafif PE’ye göre anlamlı olmayan bir yüksekliğe sahiptir (p değeri aslında sınırda anlamlı, bu hasta sayısına bağlı, hasta sayısı artarsa p değeri anlam kazanabilir) (Tablo 10).

**Tablo 11.** SİAE gen varyasyonu ile serum SA seviyesi, vki, KB ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	SİAE gen varyasyonu var (n=11)	SİAE gen varyasyonu yok (n=96)	p
<b>Sialik asit</b>	3.3±0.7	2.9±1.3	0.35
<b>Trombosit</b>	202363±122256	214760±109721	0.72
<b>VKİ</b>	27.6±1.8	27.6±2.3	0.96
<b>SistolikKB</b>	153.2±25.8	138.6±28.5	0.06
<b>Diastolik KB</b>	102.7±21.9	85.7±20.6	<b>0.01</b>
<b>ALT*</b>	204.3±555.9	29.5±34.6	0.25
<b>AST*</b>	99.4±171.7	29.6±31.3	0.10
<b>Hemoglobin</b>	12.7±1.4	11.9±1.6	0.13
<b>Üre*</b>	28.8±19.7	22.2±10.8	0.36
<b>Kreatinin*</b>	0.6±0.3	0.7±0.8	0.90
<b>Beyaz küre</b>	11811±2794	11494±4418	0.81
<b>Proteinüri</b>	393±238	107±185	<b>0.021</b>
<b>Ürik asit</b>	5.2±1.6	4.5±2.4	0.22

\* Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Diğerleri İndependent T test ile test edilmiştir (p<0,05 olanlar istatistiksel olarak anlamlıdır).

SİAE gen varyasyonunun serum sialik asit seviyesi, trombosit sayısı, vki, sistolik kan basıncı, ALT, AST, hemoglobin, üre, kreatinin, ürik asit, beyaz küre değerleri üzerinde etkisi saptanmamıştır, ancak SİAE gen varyasyonu olanlarda proteinüri ve diastolik kan basıncı anlamlı oranda artmaktadır (sırasıyla p= 0.021, p=0.01) (Tablo 11).

İlk bakışta ALT ve AST'ler arasında fark varmış gibi görünmekte ancak gen varyasyonu olan gruptaki AST ve ALT 'nin standart deviasyonu çok geniş olduğundan anlamsız görünmektedir.

## 5. TARTIŞMA

Preeklampsi, genellikle primigravidalarda 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkan hipertansiyon ( $\geq 140/90$ ) ve proteinüri ( $\geq 300\text{mg}/24$  saat veya en az 1+ dipstick ile) olarak tarif edilir. Ancak gestasyonel trofoblastik hastalıklar, çoğul gebelik ve nonimmün hidrops fetalis gibi durumlarda 20. gebelik haftasından önce de görülebilir. Genel popülasyonda ortalama insidans %6-7 olarak kabul edilir. Maternal mortalite ve morbidite nedeni olan preeklampsi ve eklampsi aynı zamanda perinatal mortalite, gelişme geriliği, erken doğum eylemi sonucu prematürite gibi önemli fetal komplikasyonlara da neden olmaktadır (11). Ayrıca ablasyo plasenta, dissemine intravasküler koagülasyon, akut renal yetmezlik, körlük, hepatik rüptür ve serebral hemoraji gibi maternal komplikasyonların oluşmasında da artmış risk mevcuttur (12,13). Etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır, bazı teoriler öne sürülmüştür, bunlar (30); uterin kan damarlarının anormal trofoblastik invazyonu, vasküler endotelyal hasar, plasental iskemi, yaygın vazospazm, anormal nitrik oksit ve lipid metabolizması, oksidatif stres, koagülasyon anomalileri, maternal ve fetoplasental doku arasındaki immünolojik intolerans, gebeliğin kardiyovasküler ve enflamatuar değişimlerine uyumsuzluk, genetik predispozisyon, diyetteki eksiklikler ve fazlalıklardır.

Sialik asit (SA) nöraminik asitten köken alan bileşiklerin genel adıdır. Sialik asitler, makromoleküller ve hücre membranlarının terminal pozisyonlarını kaplamaları ve pek çok biyolojik ve patolojik fenomende rol aldıkları için yaşamsal önemdeki moleküllerdendir. Glikoproteinlerin yapısına katılarak müsin salguların kayganlığını sağlarlar (114).

Artmış serum total SA seviyelerinin artmış kardiyovasküler ve serebrovasküler mortalite ile birlikteliği gösterilmiştir (115). Ayrıca serum total SA seviyeleri diabetik hastalarda retinopati, nefropati ve kardiyovasküler hastalık gibi komplikasyonların



varlığında artış göstermektedir (116). İleri evre ovarian tümörlerde, beyin tümörlerinde, lösemide, akciğer kanserinde, serviks kanserinde, hipofarinks ve larinks kanserinde, rektal, kolon ve bronkojenik kanserlerde, malign plevral efüzyonda, oral kanserde, melanomda, mide, meme, safra kesesi kanserinde, tiroid kanserinde, Hodgkin hastalığında, sarkomda ve endometriyal kanserde artmış serum total SA seviyeleri saptanmıştır. Bu artışla tümör yükü (örneğin metastaz varlığı vb.) arasında pozitif korelasyon mevcuttur. Bazı raporlarda yaşlanmayla beraber serum SA konsantrasyonlarında hafif bir artış görüldüğü bildirilmiştir (5). Çalışma grubumuzda hastalar arasında yaş açısından anlamlı bir istatistiksel farklılık bulunmadığı için SA seviyesi sonuçlarının yorumlanmasında yaşın bir etkisi bulunmamaktadır.

Artmış serum SA seviyeleri enflamatuvar süreçle ilgili bilgi verecek şekilde akut faz reaksiyonunu yansıtabilir (6). Serum total SA ile akut faz proteinleri arasında korelasyon mevcuttur. Enflamasyon sensitif proteinler (örneğin orosomukoid, haptoglobulin,  $\alpha_1$ -antitripsin, ferritin,  $\alpha_2$ -makroglobulin,  $\alpha_1$ -asit glikoprotein,  $\alpha_1$ -antikimotripsin ve seruloplazmin) SA rezidüleri olan glikoprotein yapısında oldukları için akut faz reaksiyonu veya enflamasyona bağlı olarak serum total SA seviyelerinde artışa neden olabilir (117,118). Preeklampsinin etyopatogenezinde enflamasyon olduğu bilindiğine göre, enflamasyonda da sialik asitten zengin akut faz reaktanları artacağı için (66) preeklampside sialik asitin artması beklenir. Bir çalışmada TNF- $\alpha$  ve IL-6'nın endojen kardiyovasküler risk faktörleri ile olan ilişkileri incelenmiş ve her iki sitokininde SA ile pozitif olarak ilişkisi tanımlanmıştır (99).

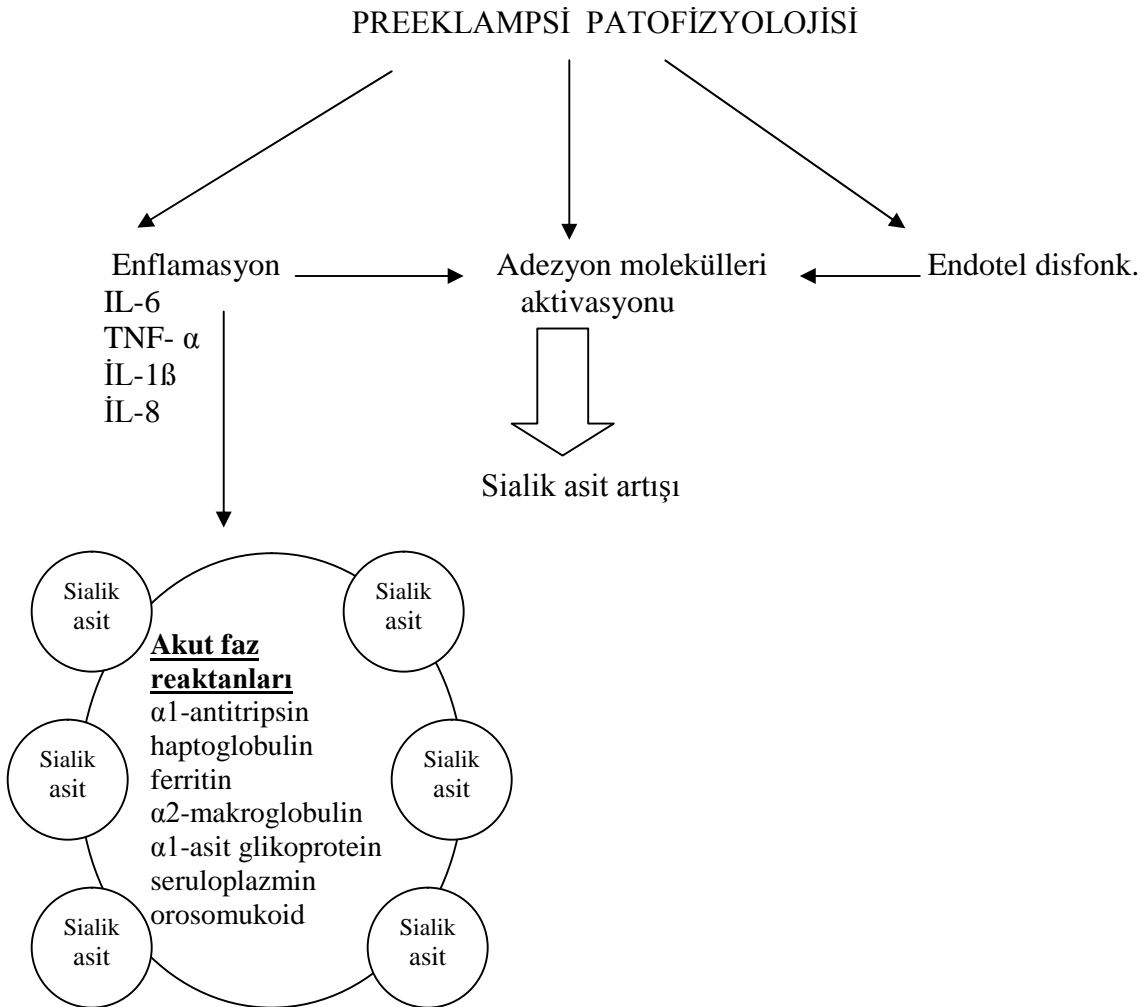
Yapılan bir çalışmada erken doğum eylemi ve miad doğumlarda maternal serum sialik asit seviyeleri karşılaştırılmış, serum sialik asit seviyesi erken doğum eylemi olan grupta aynı haftadaki kontrol grubuna oranla anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (119).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda preeklampsinin hipertansiyon, dislipidemi ve artmış sistemik enflamatuvar cevapla karakterize olduğu ve ileride maternal kardiyovasküler riskin artmasıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Maternal enflamatuvar yanıt sağlıklı bir gebeliğin olağan bir bulgusudur ancak bu yanıt preeklampside daha belirgindir (62).

Literatürde yaptığımız araştırmalarda preeklampside sialik asit seviyesi ve SİAE geni ile ilgili güncel bir çalışmaya rastlayamadık. Yalnızca Carl A Hubel ve ark. (120)

tarafından yapılan bir çalışmada preterm doğum yapan preeklampside sialik asit seviyesinin arttığı saptanmış, bunun nedeni olarak şiddetli preeklampside prematüritenin daha sık olduğu ve fetal gelişme geriliğine daha çok rastlandığı ayrıca SA artışının enflamasyonu gösterdiği ve ateroskleroz riskinde artışla ilgili olduğu belirtilmiştir.

Yaptığımız araştırmalar sonucu preeklampside serum sialik asitin şu teorilere göre artması beklenir (Şekil 8): 1) PE patogenezinde enflamatuvar cevapta artış olması ve akut faz reaktanlarında aktivasyon olması, 2) Endotelial disfonksiyon sonucu adezyon moleküllerinde artma olması, 3) PE ile sialik asitin arttığı kardiyovasküler hastalıkların birlikte görülmesi.



**Şekil 8.** Preeklampsi ve serum SA arasındaki ilişki

Çalışmamızda serum sialik asit seviyesi preeklampsi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek tespit edilmiştir. Şiddetli ve hafif preeklampsi arasında fark saptanmamıştır. Serum SA seviyesi ile yaş, vki, trombosit sayısı, sistolik kan basıncı, ALT, AST, üre, kreatinin, beyaz küre, hemoglobin değerleri arasında ilişki saptanmamıştır. Serum SA seviyesi ile diastolik kan basıncı ve serum ürik asit seviyesi arasında zayıf-orta derecede, proteinüri ile iyi derecede korelasyon saptanmıştır.

Faas ve ark. (65) yaptıkları bir çalışmada preeklampside deneysel bir hayvan modeli geliştirmişlerdir. Gebe sıçanlara enflamasyonu tetikleyen düşük doz (1mg/kg) endotoksin infüzyonu verildiğinde preeklampsideki patolojik bulguların oluştuğu (kan basıncı artışı, proteinüri, trombositopeni, renal histolojik değişiklikler) gözlenmiştir.

Sharma ve arkadaşlarının (121) yaptığı bir çalışmada preeklampside TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-10 ve leptinin enflamasyon ve endotelial disfonksiyon belirteçleri olarak kullanılabileceği gösterilmiştir.

29 gebe ile 27 gebe olmayan hastada yapılan bir çalışmada gebelikte ve postpartum dönemde serum sialik asit seviyesi karşılaştırılmış, sonuçta serum sialik asit seviyesinin gebelikte ve postpartum dönemde arttığı saptanmıştır (122).

Başka bir çalışmada romatoid artritte sialik asit seviyesinin artmasının antioksidan seviyesindeki azalmaya sekonder oluştuğu, bu yüzden sialik asitin oksidatif hasara karşı oluşan bir savunma molekülü olduğu belirtilmiştir (123).

Preeklampsi risk faktörlerine sahip 46 gebe ve 25 kontrol gebe ile yapılan bir çalışmada 24. hafta ve öncesinde 6-8 haftalık aralıklarla TNF- $\alpha$ , TNF- $\alpha$  reseptör1 ve 2, VCAM-1, hücrel fibronektin ve kardiyak output bakılmış. Sonuçta preeklampsi risk faktörlerine sahip kadınlarda hiperdinamik dolaşım ve endotel aktivasyonu olduğu, maternal hemodinamide değişiklikler, endotel fonksiyon ve maternal enflamatuar cevapta değişikliklerin preeklampside erken dönemde oluştuğu, hemodinamiye yönelik tedavinin preeklampsi gelişme riskini azalttığı ve endotelial ve enflamatuar aktivasyonun belirteçlerinin 1. ve 2. trimesterde ileride preeklampsi gelişecek hastalarda arttığı saptanmıştır (124).

Akut faz reaktanlarından olan ve immünolojik ve enflamatuar reaksiyonların düzenleyicisi olan IL-6 ve TNF- $\alpha$ , yapılan bir çalışmada preeklampside sağlıklı gebelere göre anlamlı yüksek bulunmuştur (125).

18 preeklampitik ve 18 normal gebelikten oluşan bir çalışmada akut faz reaktanlarından olan  $\alpha$ -2 macroglobulin,  $\alpha$ -1 antitripsin, C1 inaktivatör, antitrombin 3 ve  $\alpha$ -2 antiplazmin düzeylerine bakılmış, fark bulunamamıştır (126).

Preeklampsinin sistemik bir enflamasyon olması, etyopatogenezinde bazı enflamatuvar sitokinlerin rol oynaması nedeniyle yapılan çalışmalarda beyaz kürenin arttığı belirtilmiştir (64). Bizim çalışmamızda da preeklampitik grupta beyaz küre kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Yapılan çalışmalarda serum ürik asit değeri, preeklampsili hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (34). Bizim çalışmamızda da serum ürik asit değeri preeklampside kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Preeklampsiye güçlü ailesel yatkınlık gösterilmiştir. Preeklampsiye en iyi uyan kalıtım paterni halen tartışmalıdır. Hala maternal genlerin mi yoksa fetal genlerin mi preeklampsiye yatkınlık yarattığı sorusu cevaplanmamıştır. Preeklampsi için son yıllarda pek çok aday gen, risk faktörü olarak gösterilmiştir. Bu aday genler için çeşitli araştırmalar yapılmış ve bazıları ile ilişki saptanırken bazılarında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (7-9).

Çalışmamızda SIAE gen varyasyon oranı, preeklampside kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Şiddetli PE hafif PE'ye göre anlamlı olmayan bir yüksekliğe sahiptir. SIAE gen varyasyonunun serum sialik asit değeri, trombosit sayısı, vücut kitle indeksi, sistolik kan basıncı, ALT, AST, hemoglobin, üre, ürik asit, kreatinin, beyaz küre değerleri üzerinde etkisi olmadığı, ancak SIAE gen varyasyonu olanlarda proteinüri ve diastolik kan basıncının anlamlı oranda arttığı saptanmıştır. Ayrıca yapılan bir çalışmada preeklampside enflamatuvar cevap geni SEPS1 (selenoprotein) geninin önemli risk faktörü olduğu saptanmıştır (127).

Fakör V leiden varyantı ve metilen tetrahidrofolat redüktaz termolabile varyantının incelendiği bir çalışmada kontrol ve preeklampsi grubu arasında gen varyantları bakımından fark olmadığı gözlenmiştir (128).

TNF- $\alpha$  ve TNF- $\alpha$  reseptörlerinin plazma konsantrasyonlarındaki artış ve TNF- $\alpha$  geninin promotor bölgesindeki mutasyon ile preeklampsi arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada promotor bölge mutasyonunun preeklampsi için major genetik faktör olmadığı ileri sürülmüştür (129,130).

Başka bir çalışmada ACE gen insersiyon\delesyon polimorfizmi preeklampitlerde bakılmış, sonuç ilişkisiz bulunmuş, fakat polimorfizmin ağır proteinüri ve renal disfonksiyonla ilişkili olduğu tespit edilmiştir. D alleli taşıyan preeklampitlerin renal disfonksiyon ihtimalinin fazla olduğu belirtilmiştir (131).

Plasental antioksidan gen (CuZn-SOD, Mn-SOD, GST M1, GSTT1) polimorfizmlerinin preeklampside incelendiği bir çalışmada sonuç ilişkisiz bulunmuştur (7). Hispanik populasyonda yapılan araştırmada angiotensinojen gen polimorfizmi hastalık için risk olarak saptanmazken nitrik oksit geninin sadece küçük gebelik haftasında yüksek kan basıncı ile ilgili olduğu tespit edilmiştir (132). Aynı populasyonda IL-1 $\beta$  gen polimorfizmi preeklampside anlamlı bulunmamıştır (133).

Bir çalışmada TNF- $\alpha$ 2 AA polimorfizm frekansının eklampsi ve preeklampside anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır (134).

Aday gen çalışmaları ve pek çok genin bağlantı analizi çalışmaları sonucu hastalıkla ilişkisi olabileceği düşünülen genler ve lokuslar tespit edilmiştir. İzlandalı aileler üzerinde yapılan bağlantı analizi çalışmalarında 2p12 üzerinde D2S286 ve 2q23 üzerinde D2S321 lokuslarının hastalıkla ilişkili olabileceğinden bahsedilmiştir. Avustralya ve Yeni Zelanda'dan 121 risk grubundaki kadın ve 34 aile üzerinde yapılan bağlantı analizi çalışması sonucunda preeklampsi ve eklampsi için 2p üzerinde preeklampsi eklampsi I (PREG1) gen lokusu tespit edilmiştir (77).

Bilindiği gibi trombofili preeklampsinin gelişmesindeki önemli etkilerden biridir. Buna sebep olduğu düşünülen trombomodülün geni aminoasit dimorfizmi preeklampside incelenmiş ve sonuçlar anlamlı bulunmuştur (135).

Preeklampsi patogenezinde obesite ile ilgili genlerin diğer faktörlere oranla 43.6 kez daha fazla risk oluşturduğu tespit edilmiştir (76).

Güney Amerikalı preeklampsili siyahi kadınlarda plasminogen aktivatör inhibitör tip-1 (PAI 1) ve platelet glikoprotein 3A polimorfizmi incelenmiş ve sonuçlar anlamlı bulunmamıştır (136).

Başka bir çalışmada preeklampside enflamatuar belirteçler (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , E-selectin, ICAM-1, CRP) ve bunların gen polimorfizmlerine bakılmış, sonuçta preeklampsinin kısa ve uzun dönem enflamatuar durumda değişikliklerle ilişkili olduğu saptanmış, gen polimorfizm ilişkisi anlamsız bulunmuştur (137).

Preeklampsinin etyopatogenezinde adezyon moleküllerinin rolü çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Adezyon molekülleri endotel hasara bağlı olarak aktive olur. Protein veya lipid kalıntılarına bağlı oligosakkaritlerde terminal şekerler olarak bulunan sialik asitlerin de hücrel adezyona katıldığı bilinmektedir. Adezyon molekülleri ile ilgili yapılan bazı çalışmalar şu şekilde özetlenebilir:

63 kontrol, 33 hafif preeklampsi, 82 şiddetli preeklampsi hastasında Svcam-1, Sicam-1 ve Se-selectinin serum seviyeleri karşılaştırılmış, sonuçta 3 adezyon molekülünün şiddetli preeklampside diğerlerine göre anlamlı yüksek olduğu, sVCAM-1'in preeklampsinin şiddetini belirlemede faydalı olduğu belirtilmiştir (138).

Başka bir çalışmada preeklampside selektinlerin muhtemelen endotelial hasarın belirteci olarak arttığı saptanmıştır (139). Sialik asitten zengin glikoproteinler selektine bağlanırlar (82), dolayısıyla preeklampside selektinlerin artmasının sialik asit artışına neden olabileceği düşünülebilir.

Adezyon moleküllerinin gen polimorfizmi ile ilgili olarak 126 şiddetli preeklampsi, 106 sağlıklı gebe ile yapılan bir çalışmada P-selectin Thr 715 pro ve E-selectin Ser1128 Arg polimorfizmine bakılmış, sonuç anlamsız bulunmuştur (140).

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Preeklampsi genel populasyonda %6-7 oranında görülür, perinatal ve maternal sonuçları etkileyen minimal kan basıncı artışlarından, ciddi organ disfonksiyonlarına kadar varan geniş bir spektrumu içerir. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin en önemli maternal ve fetal morbidite ve mortalite nedenidir. Amerika'da maternal ölümlerin %12'sinden sorumlu tutulmaktadır. Perinatal mortalite de belirgin yüksektir ve %5.9 olarak bilinmektedir (2).

Henüz etyopatogenezi tam aydınlatılamayan ve erken tanısında spesifik bir belirteç olmayan preeklampside aynı zamanda yapılan genetik çalışmaların netlik kazanmaması bizi serum sialik asit seviyesi ile SİAE gen varyasyonunu incelemeye yöneltmiştir.

Yaptığımız çalışmada PE ile kontrol grubu arasında yaş, gestasyonel hafta, parite, eşi ile akrabalık durumu arasında fark saptanmamıştır. Vücut kitle indeksi PE'de kontrole göre anlamlı yüksek bulunmuştur, bu bulgu obesitenin PE gelişme riskini artırdığı teorisini desteklemektedir.

Yaptığımız çalışmada PE'de serum sialik asit seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olarak saptanmıştır. Şiddetli ile hafif PE arasında fark saptanmamıştır. Serum SA artışının PE patogenezinde enflamasyona, adezyon molekül aktivasyonuna, kardiyovasküler hastalık riskinde artışa bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Serum SA seviyesi ile yaş, vki, trombosit sayısı, sistolik kan basıncı, ALT, AST, üre, kreatinin, beyaz küre, hemoglobin değerleri arasında ilişki saptanmamıştır. Serum SA seviyesi ile diastolik kan basıncı ve serum ürik asit seviyesi ile zayıf-orta derecede, proteinüri ile iyi derecede korelasyon saptanmıştır.

Çalışmamızda genetik çalışma olarak SİAE gen varyasyonu değerlendirildi. Preeklampside SİAE geninde tesbit edilen bu değişimin DNA dizi analizleri yapıldıktan sonra mutasyon mu yoksa sadece bir değişiklik mi olduğu NCBI data ile teyit edilecektir.

SİAE gen varyasyonu oranı preeklampsi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır, aynı zamanda preeklampitik gebelerde gen varyasyonunun görülme olasılığı kontrole göre 10.4 kat daha sıktır. Şiddetli PE’de gen varyasyonu oranı hafif PE’ye göre anlamlı olmayan bir yüksekliğe sahiptir.

SİAE gen varyasyonunun serum sialik asit seviyesi, trombosit sayısı, vki, sistolik kan basıncı, ALT, AST, hemoglobin, üre, ürik asit, kreatinin, beyaz küre değerleri üzerinde etkisi olmadığı, ancak SİAE gen varyasyonu olanlarda proteinüri ve diastolik kan basıncının anlamlı oranda arttığı saptanmıştır.

Bu çalışma ile elde ettiğimiz sonuçlar preeklampsi ile ilgili bundan sonra yapılacak diğer çalışmalara öncülük etmesi yönünden oldukça anlamlıdır ve çalışma grubu genişledikçe en sağlıklı sonucu elde etme olasılığı da yükselecektir.

Çalışmamızda preeklampside serum SA seviyesinin artması ve SİAE gen varyasyonunun PE gelişme riskini 10.4 kat artırması ve bu bulguların yapılacak daha geniş serili çalışmalarla desteklenmesi ile preeklampsinin erken gebelik haftalarında önceden belirlenebilecek bir belirtecinin olmasını sağlayabilme açısından önemli bir bulgudur. Böylece serum SA seviyesine bakılarak 1.trimesterde hatta prekonsepsiyonel dönemde genetik analiz yapılarak preeklampsi gelişebilecek hastaları tanıma ve önlem alma, maternal ve fetal komplikasyonları azaltma imkanı oluşacaktır.



## **7. KAYNAKLAR**

- 1.** Hauth JC, Ewell MG, Levine RL, Esterlitz JR, Sibai BM, Curet LB. Pregnancy outcomes in healthy nulliparas women who subsequently developed hypertension. *Obstet Gynecol.* 2000;95:24-8.
- 2.** Cunningham FG, Leveno JK, Bloom LS. *Williams Obstetrics.* 2005;22:761-770.
- 3.** Dekker GA, Sibai BM. Pathogenesis and etiology of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179:1359.
- 4.** Dilys JF, Frances McManus, Elizabeth AB. Short- and Long- Term Changes in Plasma Inflammatory Markers Associated With Preeclampsia. *Hypertension.* 2004;44:708-714.
- 5.** Sillanaukee P, Ponnio M, Jaaskelainen IP. Occurrence of sialic acids in healthy humans and different disorders. *Eur J Clin Invest.* 1999;29:413-425.
- 6.** Taniuchi K, Chifu K, Hayashi N. A new enzymatic method for the determination of sialic acid in serum and its application for a marker of acute phase reactants. *Kobe JMed Sci.* 1981;27:91-102.
- 7.** Augusta M A, Lachmeijer AB, Guustaaf A, Dekker C, Gerard P, Jan G et al. Searching for preeclampsia genes: The current position. *Eur J Obstet & Gynecol. Reprod. Biol.* 2002;105(2):94-113.
- 8.** Lüleci G, Sakızlı M, Alper Ö: *Renkli Genetik Atlası..* 2000:310-311,156-158.
- 9.** Broughton PF. What is the place of genetics in the pathogenesis of pre-eclampsia?, *Biol Neonate.* 1999;76(6):325-30.
- 10.** Duley L. Maternal mortality associated with hypertensive disorders of pregnancy in African, Asian, Latine America and the caribbean. *Br J Obstet Gyneacol.* 1992;99:547-553.

11. Jonel S, Lockwood CJ, Berkowitz SG, Averez M, Lapinski R, Berkowitz RL. Risk factors for severe preeclampsia. *Obstet Gynaecol.* 1994;83:357-361.
12. Atrash HK, Konin LM, Lawson HW, Franks AL, Smith JC, maternal mortality in the United States, 1979-1986. *Obstet Gynaecol.* 1990;76:1055-1060.
13. Kelling JW, McCaw, Ashley DE, Goldin J. Maternal mortality in Jamaica: Health care provision and causes of death. *Int J Gynaecol Obstet.* 1991;35:19-27.
14. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertansion and preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2003;102:181-192.
15. Barton JR, O'Brien JM, Bergauer NK, Jackues DL, Sibai BM. Mild gestational hypertansion remote from term: progression and outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184:979-983.
16. Villar MA, Siba BM. Clinical significance of elevated mean arterial blood pressure in second trimester and treshold increase in systolic or diastolic pressure during third trimaster. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;160:419-423.
17. Kupferminc M, Silver R, Russel T, AddLer L, Mullen T, Caplan M. Evaluation of nitric oxide as a mediator of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175:1013-1017.
18. Report of the National High Blood Pressure education program, Working group report on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:1-22.
19. Robertson EG: The natural history of edema during pregnancy. *J Obstet Gynecol Br Commun.* 1971;78:520.
20. Chesley LC: Diagnosis of preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 1985;65:423.
21. Malatyaloğlu E. Preeklampsi-eklampsi In: Arık N. Gebelik böbrek ve hipertansiyon. *Nefroloji seminerleri 3. Knoll Alman.* 1997:25-51.
22. Geijin HP, Dekker GA. Hypertensive disease in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 1992;4:10-28.

23. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee on Technical Bulletins. Hypertension in pregnancy. ACOG Technical bulletin. 1996;219:1-8.
24. National high blood pressure education program working group. Report on high blood pressure in pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1990;163:1691-1712.
25. Softlas AF, Olsan DR, Franks AL, Atrah HK, Pokras P. Epidemiology of preeclampsia and eclampsia in the United States 1979-1986. Am J Obstet Gynaecol. 1990;163:460-465.
26. Reubinoff BE, Schenker JG. Hellp syndrome: A syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count complicating preeclampsia-eclampsia. Int J Gynecol Obstet. 1991;360:95-102.
27. Douglas KA, Redman CW. Eclampsia in the United Kingdom. BMJ. 1994;309:1395-1400.
28. Silver H. Hypertensive disorders in Niswander KR, Evans AT(eds). Manual of Obstetrics (5th ed) Boston, Little Brown and Co. 1996;283-295.
29. Saudan P, Brown MA, BuddLe ML, Jones M. Does gestational hypertension become preeclampsia? Br J Obstet Gynaecol. 1998;105:1177.
30. Sibai BM. Hypertension in pregnancy. in: Gabbe SG, Niebly JR, Simpson JL (eds.). Obstetncs Normal And Problem Pregnancies (3th ed). Vol 28. New York, Churchill Livingston. 1996: 935-987.
31. Roberts JM, Redman CWG. Preeclampsia: More than pregnancy-induced hypertension. Lancet. 1993;341:1447-1451.
32. Roberts JM, Taylor RN, Golfien A. Clinical and biochemical evidence of endothelial cell dysfunction in the pregnancy syndrome preeclampsia. Am J Hypertens. 1991;4:700-708.
33. Hallak M. Hypertension in pregnancy. in: James DK, Steer PS, Weiner CP, Gonik B (eds.). High Risk Pregnancy Management Options. (2 nd Ed). Vol 37. China, W.B. Saunders. 1999; 639-663.

- 34.** Herrasti SM, Ruiz RA, Teran VL. Variations in uric acid levels in pregnancy hypertension. *Gynecol Obstet Max.* 1997;65:59-63.
- 35.** Cunningham FG, Fernandez CO, Hernandez C. Blindness associated with preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172:1291-1298.
- 36.** Schwartz RB; Jones KM, Kalina P, Bajakian RL, Mantello MT, Garada B. Hypertensive encephalopathy: Findings on CT, MR imaging and SPECT imaging in 14 cases. *ARJ.* 1992;159:379-383.
- 37.** Dewolf F, Robertson WB, Brosens I. The ultrastructure of acute atherosclerosis in hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1975;123:164-168.
- 38.** Pijnenborg R, Anthony J, Davey DA, Riss A, Tiltman A, Vercruyssel V et al. Placental bed spiral arteries in the hypertensive disorders of pregnancy. *Br J Obstet Gynecol.* 1991;98:648-655.
- 39.** Brosens IA. Morphological changes in the uteroplacental bed in pregnancy hypertension. *Clin Obstet Gynaecol.* 1977;4:583-593.
- 40.** Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161:1200-1204.
- 41.** Mabie WC, Sibai BM. Hypertensive states of pregnancy In: Pernol ML(ed) *Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and treatment*, Ch 18,(7th ed) California, Appleton and Lance. 1991:373-383.
- 42.** Kong TY, DeWolf F, Robertson WB, Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by preeclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol.* 1986;93:1049-1059.
- 43.** Frusca T, Morassi L, Pecorell S, Gringolata P, Gastaldi A. Histological features of uteroplacental vessels in normal and hypertensive patients in relation to birthweight. *Br Obstet Gynaecol.* 1989;96:835-839.
- 44.** Sheppard BL, Bonnar J. An ultrastructural study of uteroplacental spiral arteries in hypertensive and normotensive pregnancy and fetal growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol.* 1981;88:695-705.

45. Mabie WC, Sibai BM. Hypertensive states of pregnancy in: Pernol ML (ed). *Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis & Treatment*, Ch 18, (6 th ed). California, Appleton & Lance. 1991:373-383.
46. Smarson AK, Sargent IL, Redman CWG. Endothelial cell proliferation is suppressed by plasma but not serum from women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174:787-793.
47. Pinto A, Sorrentino R, Sorrentino P, Guerritore T, Miranda L, Biondi A et al. Endothelial-derived relaxing factor released by endothelial cells of human umbilical vessels and its impairment in pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164:507-13.
48. Clark BA, Halvorson L, Sarhs B, Epstein FH. Plasma endothelin levels in preeclampsia: Elevation and correlation with uric acid levels and renal impairment. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166:962-968.
49. Mastrogiannis DS, O'Brien WF, Krammer J, Benoit R. Potential role of endothelin-1 in normal and hypertensive pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165:1711-1716.
50. Nova A, Sibai BM, Barton JR, Mercer BM, Mitchell MD. Maternal plasma level of endothelin is increased in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165:724-727.
51. Roberts JM, Taylor RN, Musci TS, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK. Preeclampsia. An endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161:1200.
52. Rodgers GM, Taylor RN, Roberts JM. Preeclampsia associated with a serum factor cytotoxic to human endothelial cells. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;159:908.
53. Redman CW. Platelets and the beginnings of preeclampsia. *N Engl J Med.* 1990;323:478-80.
54. Saleh AA, Bottoms SF, Welch RA, Ali AM, Mariona FG, Mammen EF. Preeclampsia, delivery, and the hemostatic system. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;157:331-6.
55. Meekins JW, Sibai BM. Ultrastructural aspects of preeclampsia 1. Placental bed and uterine boundary vessels. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161:735-41.

- 56.** Zhou Y, Damsky CH, Chiu K, Roberts JM, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts. *J Clin Invest.* 1992;89:210-222.
- 57.** Zhou Y, Fisher SJ, Janatpour M, Genbacev O, Dejana E, Wheelock M et al. Human cytotrophoblasts adopt a vascular phenotype as they differentiate. A strategy for successful endovascular invasion? *J Clin Invest.* 1996;97:540-550.
- 58.** Austgulen R, Lien E, Vince G, Redman CW. Increased maternal plasma levels of soluble adhesion molecules (ICAM-I, VCAM-I, E-Selectin ) in preeclampsia. *Eur J Obstet Reprod Biol.* 1996;71:53-58.
- 59.** Hubel CA, Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rojers GM, McLeugbin MK. Lipid peroxidation in pregnancy: New perspective on preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161:1025-1034.
- 60.** Friedman SA. Preeclampsia: A review of the role of prostaglandins. *Obstet Gynecol.* 1988;71:122-137.
- 61.** Peters B, Whittall T, Babaahmady K. Effect of heterosexual intercourse on mucosal alloimmunization and resistance to HIV-1 infection. *Lancet.* 2004;363:518-24.
- 62.** Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Preeclampsia. *Lancet.* 2005;365:785-799.
- 63.** Babbette D, Gilbert B, Jeffery G, Joey P. Recent Progress Toward the Understanding of the Pathophysiology of Hypertension During Preeclampsia. *Hypertension.* 2008;23:982-988.
- 64.** Hamai Y, Fujii T, Yamashita T, Nishina H, Kazuma S, Mikami Y, et al. Evidence for an elevation in serum interleukin-2 and tumor necrosis factor-alpha levels before the clinical manifestations of preeclampsia. *Am J Reprod Immunol.* 1997;38:89-93.
- 65.** Sibai B. Preeclampsia: An inflammatory syndrome? *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:1061-1062.
- 66.** Borzychowski AM, Sargent IL, Redman CWG. Inflammation and pre-eclampsia. *Seminars in fetal and neonatal medicine.* 2006;11:309-316.

- 67.** Lachmeijer AM, Dekker GA, Pais G, Aamoudse JG, ten Kate LP, Arngrimsson R. Searching for preeclampsia genes: the current position. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002;105:94-113.
- 68.** Chesley LC, Annitto JE, Cosgrove RA. The familial factor in toxemia of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1968;32:303.
- 69.** Cincotta RB, Brennecke SP. Family history of pre-eclampsia as a predictor for pre-eclampsia in primigravidas. *Int J Gynaecol Obstet.* 1998;60:23-7.
- 70.** Haig D. Genetic conflicts in human pregnancy. *Q Rev Biol.* 1993;68:495-532.
- 71.** Thornton JG, Onwude JL. Pre-eclampsia: discordance among identical twins. *BMJ.* 1991;303:1241-2.
- 72.** Goldstein DP, Berkowitz RS. Current management of complete and partial molar pregnancy. *J Reprod Med.* 1994;39:139-46.
- 73.** Salonen Ros H, Lichtenstein P, Lipworth L, Cnattingius S. Genetic effects on the liability of developing pre-eclampsia and gestational hypertension. *Am J Med Genet.* 2000;91:256-60.
- 74.** Lie RT, Rasmussen S, Brunborg I, Gjessing HK, Lie-Nielsen E, Irgens LM. Fetal and maternal contributions to risk of pre-eclampsia: population based study. *BMJ.* 1998;316:1343-7.
- 75.** Espiñ MS, Fausett MB, Fraser A, Kerber R, Mineau G, Carrillo J et al. Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia. *N Engl J Med.* 2001;344:867-72.
- 76.** Reimer T, Koczan D, Gerber B, Richter D, Thiesen HJ, Friese K. Microarray analysis of differentially expressed genes in placental tissue of pre-eclampsia: up-regulation of obesity-related genes. *Mol Hum Reprod.* 2002; 8(7):674-80.
- 77.** Moses EK, Lade JA, Guo G, Wilton AN, Grehan M, Freed K, et al. A genome scan in families from Australia and New Zealand confirms the presence of a maternal susceptibility for preeclampsia on chromosome 2. *Am J Hum Genet.* 2000;67(6):1581-5.

- 78.** Zusterzeel PL, Visser W, Peters WHM, Merkus HWMJ, Nelen WLDM. Steegers EAPP: Polymorphism in the Glutathion S-transferase Pi gene and risk for preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2000;96(1):50-54.
- 79.** Zusterzeel PL, Peters WHM, Visser W, Hermsen KJM, Roelofs HMJ, Steegers EAP: A polymorphism in the gene for microsomal epoxide hydrolase is associated with preeclampsia. *J Med Genet.* 2001;38:234-237.
- 80.** Petren S, Vesterberg O. The N-acetylneuraminic acid content of five forms of human transferrin. *Biochim BiophysActa.* 1989;994:161-165.
- 81.** Schauer R, Kelm S, Reuter G, Roggentin P, Shaw L. Biochemistry and role of sialic acids. In: Rosenberg A, (ed). *Biology of the Sialic Acids.* New York: Plenum. 1995:2-9.
- 82.** Schauer R. Achievements and challenges of sialic acid research. *Glycoconj J.* 2000;17:485-499.
- 83.** Achyuthan KE, Achyuthan AM. Comparative enzymology, biochemistry and pathophysiology of human exo- $\alpha$ -sialidases. *Comp Biochem Phy.* 2001;129:29-64.
- 84.** Corfield AP, Wember M, Schauer R, Rott R. The specificity of viral sialidases. The use of oligosaccharide substrates to probe enzymic characteristics and strain-specific differences. *Eur J Biochem.* 1982;124:521-525.
- 85.** Haverkamp J, Schauer R, Wember M. Neuraminic acid derivatives newly discovered in humans. *Hoppe Seyler's Z Physiol Chem.* 1976;357:1699-1705.
- 86.** Lindberg G, Rastam L, Gullberg B, Eklund GA, Tornberg S. Serum sialic acid concentration and smoking: a population based study. *BMJ.* 1991;303:1306-1307.
- 87.** Crook MA, Treloar A, Haq M, Tutt P. Serum total sialic acid and acute proteins in elderly subjects. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 1994;32:745-747.
- 88.** Crook M, Collins D, Lumb P, Fogelman I, Treloar A. The relationship between the female menopause and serum sialic acid, a known cardiovascular risk factor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998;76:185-187.



- 89.** Lindberg G, Iso H, Rastam L, Lundblad A, Folsom AR. Serum sialic acid and its correlates in community samples from Akita, Japan and Minneapolis, USA. *Int J Epidemiol.* 1997;26:58–63.
- 90.** Khadapkar SV, Sheth NA, Bhide SV. Independence of sialic acid levels in normal and malignant growth. *Cancer Res.* 1975;35:1520–1523.
- 91.** Suzuki K. Sialic acid in biochemical pathology. In: Rosenberg, A ed. *Biology of the sialic acids.* New York: Plenum. 1995:10-37.
- 92.** Fabricius T, Scott DM, Kinne RK. Rabbit urinary tammhorskfall glycoprotein. Chemical composition and tentative carbohydrate structure. *Biol Chem.* 1989;370:151–158.
- 93.** Imam A, Laurence DJ, Neville AM. Isolation and characterization of a major glycoprotein from milk-fat-globule membrane of human breast milk. *Biochem J.* 1981;193:47–54.
- 94.** Wang B, Miller JB, Sun Y, Ahmad Z, McVeagh P, Peter Petocz. A longitudinal study of salivary sialic acid in preterm infants: Comparison of human milk-fed versus formula-fed infants. *J Ped.* 2001;138:914-916.
- 95.** Schauer R. Sialic acids: fascinating sugars in higher animals and man. *Zoology.* 2004;107:49-64.
- 96.** Polivkova J, Vosmikova K, Horak L. Utilization of determining lipid-bound sialic acid for the diagnosis and further prognosis of cancer. *Neoplasma.* 1992;39:233–236.
- 97.** Kökçüoğlu E, Sonmez H, Uslu E, Uslu I. Sialic acid levels in various types of cancer. *Cancer Biochem Biophys.* 1992;13:57–64.
- 98.** Schwick HG, Haupt H. Properties of acute phase proteins of human plasma. *Behring Inst Mitt.* 1986;80:1–10.
- 99.** Mendall MA, Patel P, Asante M. Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease. *Heart.* 1997;78:273–277.

- 100.** Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today*. 1994;15:74–80.
- 101.** Lindberg G, Rastam L, Gullberg B, Eklund GA. Serum sialic acid concentration predicts both coronary heart disease and stroke mortality: multivariate analysis including 54385 men and women during 20.5 years of follow-up. *Int J Epidemiol*. 1992;21:253–257.
- 102.** Crook M, Cartwright K, Lumb P, Worsley A. Serum sialic acid in young type-1 diabetic patients. *Diab R Clin Pr*. 2000;47:119-122.
- 103.** Yokoyama H, Jensen JS, Jensen T, Deckert T. Serum sialic acid concentration is elevated in IDDM especially in early diabetic nephropathy. *J Intern Med*. 1995;237:519–523.
- 104.** Crook MA, Couchman S, Tutt P. Plasma fibrinogen and its relationship to plasma sialic acid in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1996;7:586–589.
- 105.** O'Connor PG, Schottenfeld RS. Patients with alcohol problems. *N Engl J Med*. 1998;338:592–602.
- 106.** Takematsu, H, Diaz S, Stoddar A, Zang Y, Varki A. Lysosomal and cytosolic sialic acid 9-O-acetyltransferase activities can be encoded by one gene via differential usage of a signal peptide-encoding exon at the N terminus. *J Biol Chem*. 1999;274:25623-25631.
- 107.** Zhu H, Chan HC, Zhou Z, Li J, Zhu H, Yin L et al. A gene encoding sialic-acid-specific 9-O-acetyltransferase found in human testis. *J Biomed Biotech*. 2004;3:130-136.
- 108.** Aminoff D. Methods for the quantitative estimation of N-acetylneuraminic acid and their application to hydrolysates of sialomucoids. *Biochem J*. 1961;81:384-392.
- 109.** Warren L. The thiobarbituric acid assay of sialic acids. *J Biol Chem*. 1959;234:1971-1975.
- 110.** Miller SA, Dykes DD, Polesky HF: A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res*. 1988;16(3):1215.

- 111.** Diagnostic Microbiology-RKA. Diagnostic virology. Appendix: More About PCR, 2007. [Cited 2007 March 18]. Available from: <http://users.ugent.be/~avierstr/principles/pcrcopies.gif>.
- 112.** Hayashi K. PCR-SSCP: A method for the detection of mutations. *GATA*. 1991;9:73-79.
- 113.** Pehlivan S, Koyuncuoğlu M, Pehlivan M, Izzetoğlu S, Mater Y, Çabuk M, Kirkali Z. Premalignant lesions of the kidney share the same genetics changes as conventional renal cell carcinoma. *World J Urol*. 2004;22:120-123.
- 114.** Schauer R. Sialic acids: fascinating sugars in higher animals and man. *Zoology*. 2005;107:49-64.
- 115.** Lindberg G, Eklund G, Gullberg B, Rastam L. Serum sialic acid concentration and cardiovascular mortality. *Br Med J*. 1991;302:143-146.
- 116.** Crook M, Tutt P, Pickup JC. Serum sialic acid in non-insulin dependent diabetes mellitus and its relation to blood pressure and retinopathy. *Diabetes Care*. 1993;16:57-60.
- 117.** Turner GA, Skillen AW, Buamah P. Relation between raised concentrations of fucose, sialic acid, and acute phase proteins in serum from patients with cancer: choosing suitable serum glycoprotein markers. *J Clin Pathol*. 1985;38:588-592.
- 118.** Lindberg G, Rastam L, Gullberg B, Lundblad A, Nilsson-Ehle P, Hanson BS. Serum concentrations of total sialic acid and sialoglycoproteins in relation to coronary heart disease risk markers. *Atherosclerosis*. 1993;103:123-129.
- 119.** Ugur MG. Erken doğum eylemi ve miad doğumlarda maternal serum sialik asit seviyelerinin değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, GÜTF Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Gaziantep. 2006.
- 120.** Carl AH. Physiological changes during pregnancy, preeclampsia studied. *University Times*. 2002;34:20.

- 121.** Sharma A, Satyam A, Sharma JB. Leptin, IL-10 and inflammatory markers(TNF-alpha, IL-6 and IL-8) in pre-eclamptic, normotensive pregnant and healthy non-pregnant women. *Am J Reprod Immunol.* 2007;58:21-30.
- 122.** Crook M, Constable S, Lumb P, Rymer J. Elevated serum sialic acid in pregnancy. *J Clin Pathol.* 1997;50:494-495.
- 123.** Alturfan AA, Uslu E, Alturfan EE, Hatemi G, Fresko İ, Kökoğlu E. Increased serum sialic acid levels in primary osteoarthritis and inactive rheumatoid arthritis. *Tohoku J Exp Med.* 2007;213:241-248.
- 124.** Carr BD, McDonald GB, Brateng D, Desai M, Thach TC, Easterling TR. The relationship between hemodynamics and inflammatory activation in women at risk for preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2001;98:1109-1116.
- 125.** Bursal E. Preeklampsili gebelerde serum tümör nekrozis alfa ve interlökin-6 düzeylerindeki değişikliklerin klinik önemi.Yüksek lisans tezi, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Birimleri Enstitüsü, Van 2003.
- 126.** Gow L, Campbell DM, Ogston D. Blood levels of proteinase inhibitors in preeclampsia. *Br J Obstet Gynecol.* 1983;90:950-952.
- 127.** Moses EK, Johnson MP, Tommerdal L, Fosmo S, Curran JE, Abraham LJ et al. Genetic association of preeclampsia to the inflammatory response gene SEPS1. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198:336.
- 128.** O'Shaughnessy KM, Fu B, Ferraro F, Lewis I, Downing S, Morris NH. Factor V Leiden and thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase gene variants in an East Anglian preeclampsia cohort. *Hypertension.* 1999;33(6):1338-41.
- 129.** Dizon-Townson DS, Majör H, Ward K. A promoter mutation in the tumor necrosis factor alpha gene is not associated with preeclampsia. *J Reprod Immunol.* 1998; 38(1):55-61.
- 130.** Livingston JC, Park V, Barton JR, Elfering S, Haddad B, Mabie WC, et al. Lack of association of severe preeclampsia with maternal and fetal mutant alleles for tumor necrosis factor alpha and lymphotoxin alpha genes and plasma tumor necrosis factor alpha levels. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184(6):1273-7.

- 131.** Li H, Ma Y, Fu Q, Wang L. Angiotensin-converting enzyme insertion\deletion (ACE I\D) and angiotensin II type 1 receptor (AT1R) gene polymorphism and its association with preeclampsia in Chinese women. *Hypertens Pregnancy*. 2007;26(3):293-301.
- 132.** Bashford MT, Hefler LA, Vertrees TW, Roa BB, Gregg AR. Angiotensinogen and endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms among Hispanic patients with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184(7): 1345-50.
- 133.** Hefler LA, Tempfer CB, Gregg AR. Polymorphisms within the interleukin-1 beta gene cluster and preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2001;97 (5-1):664-8.
- 134.** Pazarbaşı A, Kasap M, Güzel A İ, Kasap H, Onbaşıoğlu M, Özbakır B ve ark. Polymorphisms in the TNF- $\alpha$  gene in Turkish women with preeclampsia and eclampsia. *Acta Med Okayama*. 2007;61(3):153-160.
- 135.** Nakabayashi M, Yamamoto S, Suzuki K. Analysis of thrombomodulin gene polymorphism in women with severe early-onset preeclampsia. *Semin Thromb Hemost*. 1999;25(5):473-9.
- 136.** Pegoraro RJ, Hira B, Rom L, Moodley J. Plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI) and platelet glycoprotein Ula (PGLTJa) polymorphisms in Black South Africans with pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2003;82(4):313-7.
- 137.** Freeman D, McManus F, Brown EA, Cherry L, Norrie J, Ramsay JE, et al. Short and long term changes in plazma inflammatory markers associated with preeclampsia. *Hypertension*. 2004;44:708.
- 138.** Kim SY, Ryu MH, Yang JH, Kim YM, Ahn HK, Lim HJ, et al. Maternal serum levels of V-CAM I, I-CAM I and E-selectin in preeclampsia. *J Korean Med Sci*. 2004;19(5):688-692.
- 139.** Acar A, Altınbaş A, Öztürk M, Koşar A, Kirazlı S. Selectins in normal pregnancy, preeclampsia and missed abortus. *Haematologia (Budap)*. 2001;31(1):33-8.
- 140.** Derzbach L, Balogh A, Bokodi G, Vasarhelyi B, Rigo J Jr. Ser128Arg E-selectin and Thr715 Pro P-selectin polymorphisms and severe preeclampsia. *J Reprod Med*. 2007;52(9):815-818.