

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

**PREEKLAMPSİDE ENDOTEL DİSFONKSİYONU VE
İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİN DÜZEYLERİ**

**Tezi Hazırlayan
Cem ULUÇAY**

**Tezi Yöneten
Prof.Dr.Sabahattin MUHTAROĞLU**

**Biyokimya Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

**Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından SBY- 05-04 nolu
proje ile desteklenmiştir**

**Mart 2007
KAYSERİ**

Prof.Dr.Sabahattin MUHTAROĞLU danışmanlığında **Cem ULUÇAY** tarafından hazırlanan “**Preeklampside Endotel Disfonksiyonu ve İskemi Modifiye Albümin Düzeyleri**” konulu çalışma jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Biyokimya** Anabilim Dalı’nda **Yüksek Lisans** tezi olarak kabul edilmiştir.

12/ 04/ 2007

JÜRİ :

İmza

Üye : Prof.Dr.K.Muzaffer ÜSTDAL

Üye : Prof.Dr.Sabahattin MUHTAROĞLU (Danışman)

Üye : Prof.Dr.İpek MÜDERRİS

ONAY

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulununtarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

...../...../.....

Enstitü Müdürü
Prof. Dr. Meral AŞÇIOĞLU

TEŞEKKÜR

Bu çalıőmanın planlanması ve gerçekleőtirilmesinde emeğini esirgemeyen Prof.Dr.Sabahattin MUHTAROĞLU, Dr.Derya KOÇER, Biyoist.Uzm. Ruően EREZ'e ayrıca emeği geçen tım hocalarım ve çalışma arkadaőlarım, her zaman yanımda olan dostlarım ve aileme teşekkür ederim.

PREEKLAMPSİDE ENDOTEL DİSFONKSİYONU VE İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİN DÜZEYLERİ

ÖZET

Bu çalışmada; sağlıklı ve preeklampitik gebe kadınlarda oksidatif stres belirteçlerinin [süperoksit dismutaz (SOD), protein ileri oksidasyon ürünleri (AOPP), malondialdehid (MDA), nitrik oksit (NO)] önemini araştırıldı. Ayrıca endotelin-1 (ET-1) ve iskemi modifiye albümin düzeylerini (IMA) inceleyip endotel disfonksiyon parametreleri ile karşılaştırıldı.

30 preeklampitik ve 30 sağlıklı gebe çalışmaya dahil edildi. IMA [albümin kobalt bağlama testi (ACB)], NO [Griess reaktifi], AOPP, MDA ve tiyol düzeyleri spektrofotometrik metodlarla ölçüldü. SOD ve ET-1 düzeyleri ELISA tekniği ile uygun ticari kit kullanılarak belirlendi. İstatistiksel değerlendirme için Student-*t* testi kullanıldı. 0,05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, preeklampitik gebelerde, serum MDA, AOPP, IMA ve ET-1 düzeyleri istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$). Yine, preeklampitik gebelerdeki serum SOD, NO ve tiyol düzeyleri kontrol grubu gebelerle karşılaştırıldığında anlamlı bir düşüş gözlemlendi ($p<0,05$).

Oksidatif stres belirteçlerinin düzeylerinin yükselmesi ve antioksidan kapasitenin düşmesi, preeklampitik gebelerde endotel disfonksiyona neden olmaktadır. Preeklampitik gebelerde, IMA seviyeleri yükselmiş olması plasental hipoksiye bağlı olabilir. Bu sonuçlar preeklampsinin patofizyolojisinde önemli olabilir.

Anahtar kelimeler: İskemi modifiye albümin, preeklampsisi, endotel disfonksiyon, nitrik oksit, oksidatif stres

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND ISCHEMIA MODIFIED ALBUMIN LEVELS IN PREECLAMPSIA

ABSTRACT

We have investigated the significance of oxidative stress markers [superoxide dismutase (SOD), advanced oxidation protein products (AOPP), malondialdehyde (MDA), nitric oxide (NO), and thiol levels] in healthy and preeclamptic pregnant women. We also evaluated the level of endothelin-1 (ET-1) and ischemia modified albumin (IMA) to compare with endothelial dysfunction parameters.

Thirty preeclamptic patients and thirty healthy-pregnant women were taken in this study. IMA [albumin cobalt binding test (ACB)], NO [Griess reagent], AOPP, MDA and thiol levels were all measured using spectrophotometric methods. SOD and ET-1 levels were assayed by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) technique using a commercially available kit. Student's paired *t*-test was used for the statistical analysis. P values less than 0,05 were considered statistically significant.

The levels of serum MDA, AOPP, IMA and ET-1 were found to be statistically significant and higher in the preeclamptic pregnant women compared to control group ($p < 0,05$). The serum SOD, NO and thiol levels were all decreased in preeclamptic pregnant women ($p < 0,05$).

Increased levels of oxidative stress markers and decreased capacity of antioxidants in preeclamptic pregnant women cause endothelial dysfunction. The high level of IMA in preeclamptic pregnant women may belong to placental hypoxia. These results may be important in the pathophysiology of preeclampsia.

Key words: Ischemia modified albumin, preeclampsia, endothelial dysfunction, nitric oxide, oxidative stress

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
İÇ KAPAK	I
KABUL VE ONAY SAYFASI	II
TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ	VII
KISALTMALAR	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. GEBELİKTE GÖRÜLEN HİPERTANSİYONUN SINIFLANDIRILMASI	3
2.2. PREEKLAMPSİDE PATOGENEZ.....	5
2.3. PREEKLAMPSİDE ENDOTEL DİSFONKSİYON	6
2.4. OKSİDATİF STRES VE ANTİOKSİDAN MEKANİZMA	10
2.5. PROTEİN OKSİDASYONU VE ÜRÜNLERİ.....	17
2.6. İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİN (IMA).....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1. GEREÇ.....	21
3.2. YÖNTEM.....	23
3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	35
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	42
6. KAYNAKLAR	49
ÖZGEÇMİŞ	
EKLER	

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa no</u>
Tablo 2. 1. Gebelikte hipertansiyon sınıflandırılması.....	3
Tablo 2. 2. Preeklampsi etyolojisi ile ilgili teoriler.....	5
Tablo 2. 3. Nitrojen oksitleri (NOx)	9
Tablo 2. 4. Antioksidanların sınıflandırılması	14
Tablo 2. 5. Lipid peroksidasyonuna karşı koruyucu özellikteki GSH-bağlı enzimler	16
Tablo 2. 6. Oksidasyona yatkın aminoasitler ve oksidasyon ürünleri	18
Tablo 4. 1. Preeklampsi ve kontrol gruplarının klinik özellikleri.....	36
Tablo 4. 2. Preeklampsi ve kontrol gruplarının biyokimyasal parametreleri.....	37
Tablo 4. 3. Preeklampsi ve kontrol gruplarının IMA, ET-1 ve oksidatif stres belirteçleri	38
Şekil 2. 1. Nitrik oksit sentezi.....	8
Şekil 2. 2. Lipid peroksidasyonunun kimyasal yolu	13
Şekil 2. 3. Glutasyonun yapısı.....	16
Şekil 2. 4. Kobaltın albümine bağlanması	20
Şekil 3. 1. ACB standart grafiği.....	24
Şekil 3. 2. SOD standart grafiği	25
Şekil 3. 3. MDA standart grafiği.....	27
Şekil 3. 4. Griess reaksiyonu.....	28
Şekil 3. 5. NO standart grafiği	29
Şekil 3. 6. ET- 1 standart grafiği.....	31
Şekil 3. 7. Logaritmik ET-1 standart grafiği.....	31
Şekil 3. 8. AOPP standart grafiği.....	33
Şekil 3. 9. TNB oluşum reaksiyonu	33
Şekil 3. 10. Tiyol standart grafiği	34
Şekil 4. 1. Gruplar arasında NO, Tiyol ve AOPP düzeyleri	38
Şekil 4. 2. Gruplar arasında MDA düzeyleri	39
Şekil 4. 3. Gruplar arasında IMA düzeylerinin karşılaştırılması	39
Şekil 4. 4. IMA ile Tiyol regrasyon eğrisi	40
Şekil 4. 5. Ürik asit ile SOD regrasyon eğrisi.....	40
Şekil 4. 6. Ürik asit ile ET-1 regrasyon eğrisi.....	41
Şekil 4. 7. MDA ile LDL regrasyon eğrisi.....	41

KISALTMALAR

$(\text{NH}_4)_2 \text{SO}_4$: Amonyum sülfat
*OH	: Hidroksil radikali
$^1\text{O}_2$: Singlet oksijen
3-NT	: 3-nitrotirozin
ACB	: Albümin kobalt bağlama testi
AOPP	: Protein ileri oksidasyon ürünleri
ALT	: Alanin aminotransferaz
ANP	: Atrial natriüretik peptid
AST	: Aspartat aminotransferaz
BH_4	: Tetrahidrobiopterin
Ca	: Kalsiyum
$\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: Kalsiyum(II)klorür dihidrat
Co	: Kobalt
$\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$: Kobalt(II) klorür heksahidrat
Cu	: Bakır
CuCl_2	: Bakır (II) klorür
DTNB	: 5,5-ditiyo bis (2-nitrobenzoik asit)
DTT	: Dithiothreitol
EDTA	: Etilendiamintetra asetik asit
eNOS	: Endotelyal nitrik oksit sentaz
ET-1	: Endotelin- 1
FAD	: Flavin adenin dinükleotid
Fe	: Demir
FMN	: Flavin mononükleotid
GSH	: Redükte glutatyon
H_2O_2	: Hidrojen peroksit
HAc	: Asetik asit

HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HO ₂ [*]	: Hidroperoksi radikali
HOCl	: Hipoklorik asit
IMA	: İskemi modifiye albümin
iNOS	: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
KI	: Potasyum iyodür
KNO ₃	: Potasyum nitrat
LDH	: Laktat dehidrogenaz
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
L ₂ O [*]	: Peroksi radikali
LO [*]	: Alkoksi radikali
MDA	: Malondialdehid
Mn	: Manganez
MPO	: Myeloperoksidaz
NNED	: N-(1-naftil)etilendiamin hidroklorit
N ₂ O	: Nitröz oksit
N ₂ O ₃	: Dinitrojen trioksit
N ₂ O ₄	: Dinitrojen tetraoksit
NaCl	: Sodyum klorür
Na ₂ CO ₃	: Sodyum karbonat
NADPH	: Nikotin adenin dinükleotid fosfat
NBT	: Nitroblue tetrazoliumun
nNOS	: Nöronal nitrik oksit sentaz
NO	: Nitrik oksit
NO ₂	: Nitrojen dioksit
NO ₂ ⁻	: Nitrit
NO ₃ ⁻	: Nitrat

NOS	: Nitrik oksit sentaz
NOx	: Nitrojen oksitleri
O ₂ ^{-*}	: Süperoksit radikali
O ₃	: Ozon
PBS	: Fosfat tamponu
PCO	: Protein karbonil ürünleri
PG E	: Prostaglandin E
PGI ₂	: Prostaglandin I ₂
ROT	: Reaktif oksijen türleri
SDS	: Sodyum dodesil sülfat
SOD	: Süperoksit dismutaz
TBA	: Tiyobarbitürik asit
TNB	: 5-tiyo-2-nitrobenzoik asit
TxA ₂	: Tromboksan A ₂
Zn	: Çinko

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gebeliğin hipertansif hastalığı, gebelikte en sık görülen komplikasyon olup, insidansı bölgeler ve ülkeler arasında farklılık göstermekle birlikte % 5-10'dur. Gebeliğin hipertansif hastalığı, hafif kan basıncı yüksekliğinden organ disfonksiyonuna sebep olabilen ağır preeklampsiye kadar değişen, hipertansif durumların tamamını tanımlamakta kullanılır. Preeklampsi, tüm dünyada maternal ve perinatal morbidite ve mortalitenin en önemli sebebidir.

Preeklampsinin etiyoloji ve patogenezi tam olarak açıklığa kavuşmamakla birlikte, anne vasküler endotelindeki patolojik değişikliklerden köken alan ve birçok organ sistemini etkileyen vazospazm ve vasküler değişikliklerin patogeneizde önemli rolü olduğuna ilişkin çeşitli görüşler bulunmaktadır.

Sağlıklı gebelerde, gebelik nedeniyle oluşan oksidatif stresin etkisiyle, artan lipid peroksidasyonu ve serbest radikal aktivitesinde artış meydana gelmektedir. Preeklampitik gebelerde, serbest radikaller ile antioksidan sistemler arasındaki dengenin bir veya birkaç basamakta bozulduğu ve özellikle plasental dokuda olmak üzere tüm dokularda, kontrol edilemeyen lipid peroksidasyonunun meydana geldiği bildirilmektedir.

Literatürde preeklampsi etyopatogenizinde lipid peroksidasyonu ve NO düzeyleri hakkında birçok çalışma bulunmasına rağmen, yeni bir biyokimyasal test olan ACB (albümin kobalt bağlama) testi ile preeklampsiyi araştıran bir yayına rastlanmadı.

Bu çalışmada sağlıklı ve preeklampitik gebelerde NO, ET-1, MDA, SOD, AOPP, Tiyol ve IMA (iskemi modifiye albümin) düzeyleri araştırılarak, hipertansiyona bağımlı iskemik olayların erken dönemde saptanması ve endotel disfonksiyon parametreleri ile IMA ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

Gebeliğe bağlı hipertansif hastalıklar, tromboembolik hastalıklardan sonra anne ölümlerinde ikinci sırayı oluşturur (1).

2. 1. GEBELİKTE GÖRÜLEN HİPERTANSİYONUN SINIFLANDIRILMASI

Gebelikte görülen hipertansif hastalıkları tanımlamada kullanılan terminoloji ve sınıflandırma zaman içerisinde değişiklikler göstermiştir. Günümüzde kabul edilen sınıflandırma ortaya çıkan klinik tablolara göre yapılmaktadır ve bu sınıflandırma Tablo 2. 1'de gösterilmiştir (2).

Tablo 2. 1. Gebelikte hipertansiyon sınıflandırılması (2)

A. Gebeliğin neden olduğu hipertansiyon

- 1) Preeklampsi
 - a) Hafif
 - b) Şiddetli
- 2) Eklampsi

B. Kronik hipertansiyon

C. Gebelikte akut hipertansiyon ile süperimpoze olmuş kronik hipertansiyon

- 1) Süperimpoze preeklampsi
- 2) Süperimpoze eklampsi

D. Geçici hipertansiyon

2. 1. 1. Preeklampsi

Preeklampsi, gebeliğin üçüncü trimesterinde oluşan ve anne ve yeni doğan ölümlerine neden olan sebeplerin başlıcaları arasındaki gebelik komplikasyonudur (3). Gebelerde preeklampsi görülme sıklığı primigravidlerde % 10-14, multigravidlerde ise % 5.7-7.3 arasında değişmektedir (2). Preeklampsi genel olarak hipertansiyon, proteinüri ve ödem triadı olarak tanımlanır. Preeklampsi tanısı için yüksek kan basıncının proteinüri, ödem ya da her ikisi ile birlikte olması gerekmektedir (4). Hipertansiyon, gebelik öncesi veya ilk trimesterdeki kan basıncına göre sistolik basıncın 30 mmHg, diastolik basıncın ise 15 mmHg' dan fazla yükselmesi durumudur (5). Önceki kan basıncı değerleri bilinmeyen hastalarda, 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkan sistolik kan basıncının 140 mmHg veya üzeri, diastolik kan basıncının ise 90 mmHg veya üzeri olması hipertansiyon olarak kabul edilmektedir (2, 4, 5). Proteinüri 24 saatlik idrarda 300 mg'dan fazla protein kaybı olarak tanımlanmaktadır (5).

Hafif preeklampsi, gebelik hipertansiyonu üzerine proteinürinin eklendiği olgulardır ve proteinüri 5 g/L'nin altındadır. Şiddetli preeklampsi, diastolik kan basıncının istirahat ve antihipertansife rağmen 110 mmHg veya üzerinde olması ve/veya proteinürinin 5 g/L üzerinde olması ve/veya ağır klinik ya da laboratuvar bulgularının olmasıdır (oligüri, baş ağrısı, konfüzyon, epigastrik ağrı, retina kanamaları, pulmoner ödem vb.) (6).

2. 1. 2. Eklampsi

Eklampsi, gebelik ya da loğusalık sırasında preeklampsi kriterlerini taşıyan hastalarda nörolojik hasar olmadan gelişen konvülsiyon ve/veya koma durumudur. % 60 oranda doğum öncesinde izlenir. Doğum sonrası vakalar genellikle ilk 24 saatte oluşurken, 22 gün sonrasında oluşan vakalar da bildirilmiştir. Preeklampsinin klasik triadı olan hipertansiyon, proteinüri ve ödem % 50 hastada görülmektedir (7).

Kronik hipertansiyon: Gebelikte kronik hipertansiyon sıklığının % 1 olduğu tahmin edilmektedir. Gebelikten önce var olan veya 20. gebelik haftasından önce sistolik kan basıncının 140 mmHg veya üzeri, diastolik kan basıncının ise 90 mmHg veya üzeri olması durumudur (2). Ayrıca doğum sonrası 42. günden itibaren kan basıncı yüksekliğinin devam ettiği durumlar da kronik hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır (2, 8). Kronik

hipertansiyonu olan gebelerde preeklampsi gelişsin veya gelişmesin intaruterin gelişme geriliği ve fetal ölüm görülme oranı oldukça yüksektir (9).

Süperimpoze preeklampsi: Daha önceden hipertansif olduğu bilinen gebelerde sistolik kan basıncında 30 mmHg veya üzerinde, diastolik kan basıncında 15 mmHg veya üzerinde artış olması ya da ortalama arteryel basınçta 20 mmHg ve üzerinde artış olmasıdır. Ayrıca bu bulgulara proteinüri veya ödem eklenebilir (8, 10).

Geçici hipertansiyon: Gebelik esnasında veya doğum sonrası ilk 24 saat içerisinde ortaya çıkan ve 10 gün içerisinde normale dönen kan basıncı yüksekliği olarak tanımlanmaktadır (8). Preeklampsinin diğer bulguları yoktur. Bu durumun ileride kronik hipertansiyon gelişmesi açısından belirleyici değeri olduğu ileri sürülmektedir (2).

HELLP sendromu: Hemoliz, karaciğer enzimlerinde yükselme ve trombositopeni ile karakterize, ağır preeklampsinin bir formudur (11). % 0.3-0.8 oranında izlenirken, preeklampsi ile beraber veya proteinüri ve hipertansiyon olmadan da % 20 oranında izlenir (7).

2. 2. PREEKLAMPSİDE PATOGENEZ

Tanımlanmasının üzerinden yaklaşık 100 yıl geçmesine ve patofizyolojisinin açıklığa kavuşturulabilmesi için çok sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen, preeklampsi etyopatolojisi halen tam olarak belirlenebilmiş değildir. Bu konuda birçok teori öne sürülmüş olup, bu teoriler Tablo 2. 2' de gösterilmiştir (2, 5, 12, 13).

Tablo 2. 2. Preeklampsi etyolojisi ile ilgili teoriler (5)

-
- Anormal trofoblastik invazyon
 - Koagulasyon anormallikleri
 - Vasküler endotelyal hasar
 - Kötü kardiovasküler adaptasyon
 - İmmünolojik fenomen
 - Genetik yatkınlık
 - Diyet özellikleri
 - Prostaglandin dengesizliği
-

2. 3. PREEKLAMPSİDE ENDOTEL DİSFONKSİYON

Damar endoteli yapısal, metabolik ve endokrin fonksiyonları olan aktif bir organdır. Endotel damar tonusunu düzenlemek için prostaglandin I₂ (PGI₂), Nitrik oksit (NO) ve prostaglandin E (PG E) gibi vazodilatör maddeler salgılar (14). Endotel hasardan dolayı vazodilatör maddelerin salınımı azalırken, endotelin ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü gibi vazokonstrüktör maddelerin salınımı ise artmaktadır. Bunun sonucunda da vazospazm meydana gelmekte ve birçok organın kan akımında azalma görülmektedir (15).

Endotel hasar sonucu vazodilatör ve antikoagülan maddelerin yapımı azalır, hasar uğrayan endotel bölgesinde trombosit agregasyonu ve pıhtı oluşumu gerçekleşir. Aktive trombositlerden tromboksan A₂ (TxA₂) ve serotonin salınımı sonucu vazospazm ve trombosit agregasyonu gerçekleşir. Bu da endotel hasarını fazlalaştırır, hasara uğramış endotelden de mitojen maddeler salgılanarak bir kısır döngü oluşur (16).

Endotel hücre hasarının preeklampsi patofizyolojisindeki esas faktör olduğu düşünülmektedir (2).

2. 3. 1. Endotelin - 1 (ET- 1)

Endotelin, preeklampside hasarlı endotel hücreleri tarafından üretilen potent, endojen vazokonstrüktör bir peptiddir (17).

Endotelinler esas olarak endotel hücrelerinden sentezlenip salgılanan ve parakrin olarak, salgılandığı yerin yakınındaki düz kas hücreleri üzerine etki eden bir peptid grubudur (18). Endotelinin üç izoformu arasında endotelden sadece endotelin-1 (ET-1) salınır ve diğerlerine göre en güçlü vazokonstriktif etkiye sahiptir.

- ET-1 bugüne kadar bulunmuş olan en etkili vazopressör maddedir. Anjiotensin II' den 10 kat daha güçlüdür.
- Renal kan akımını azaltır.
- Atrial natriüretik peptid (ANP) ve aldosteron salınımını artırır.
- Renin salınımını azaltır. İdrar volümü ve natriürezisi azaltır.
- Myokarda pozitif inotrop ve pozitif kronotrop etki gösterir.

Vasküler düz kas hücrelerinde, fibroblast ve glomerüler mezenkimal hücrelerde mitogenezi stimüle eder (19).

ET için iki reseptör (ET_A ve ET_B) tanımlanmıştır. ET_A reseptörleri daha çok damar düz kaslarında bulunurken, düz kas proliferasyonu ve vazokonstriksiyonu sağlar. ET_B reseptörleri ise endotel hücrelerde bulunur ve endotele bağlı vazodilatasyonundan sorumludur (20, 21).

Gebelikte endotelin düzeyi, gebelik öncesi değerlerine göre düşmektedir (22). Endotelinin yüksek olduğu olgularda, doğumdan 48 saat sonra ET düzeyi normale dönmektedir (23).

Plazma endotelin-1 (ET-1) konsantrasyonları preeklampitik gebelerde yüksektir (17). Endotel tabakasının anatomik sınırlardaki harabiyeti sonucu buradaki ET-1'in kan dolaşımına karışması, etkilenmiş endotelyumda ET-1'in anormal üretimi veya endotelinin dolaşımdan temizlenmesinde bir defekt olması gibi görüşler öne sürülmüştür (24, 25).

ET-1 spesifik membran reseptörüne bağlanarak intrasellüler biyokimyasal iletiye yol açar. Bu etkisi ile fosfolipaz-c uyarılır, intrasellüler kalsiyum mobilizasyonu gerçekleşir, intrasellüler kalsiyum artışı proteinkinaz-c'yi aktive eder ve bunun sonucunda düz kas kasılması gerçekleşir. Böylece endotelinin vazokonstrüktör etkisi ortaya çıkar (26, 27).

2. 3. 2. Nitrik Oksit (NO)

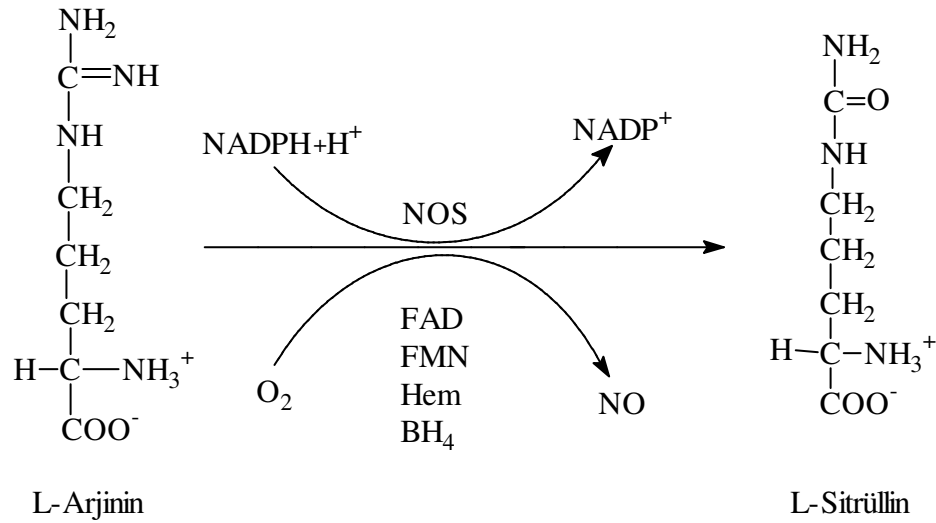
Bir sinyal molekülü olarak keşfedildiği ilk yıllarda “endotel kaynaklı gevşetici faktör” adını alan NO; iki atom içeren dış yörüngesinde çiftleşmemiş elektron taşınması nedeniyle serbest radikal özelliği taşıyan gaz yapısında oldukça reaktif maddedir. Lipofilik yapıda olması nedeniyle biyolojik membranlardan hızla ve kolayca geçebilmektedir (28).

NO, vertebralarda sitokrom P- 450 redüktaz homologu olan ve NOS (nitrik oksit sentaz) olarak adlandırılan enzim tarafından, normal diyetle bol miktarda bulunan esansiyel aminoasit L-argininden sentezlenir (29). NO sentezi Şekil 2. 1.'de gösterilmiştir.

NOS, sitokrom P- 450 gibi Fe (demir) içeren protoforifrin IX'a sahiptir. NOS, L-argininden sitrülün ve NO oluştururken, moleküler oksijene, indirgenmiş nikotin adenin dinükleotid fosfata (NADPH) ve dört ayrı kofaktöre ihtiyaç duyar (Şekil 2. 1). Bunlar; FMN (flavin

mononükleotid), FAD (flavin adenin dinükleotid), HEM ve BH₄ (tetrahidrobiopterin)'dir (29, 30).

Yine sit-P-450'de olduğu gibi, moleküller oksijen protoporfirine bağlanmadan önce, Fe³⁺'ün Fe²⁺'ye redüksiyonu gerekmektedir. Son görüşlere göre; NOS uyarıldığında, iki oksijen molekülünün aktivasyonu ile bir çift oksijen atomu, L-arginine giderek (N-hidroksi arginin gibi bazı ara ürünler oluşuktan sonra) NO ve sitrülün üretilmektedir (29, 31).



Şekil 2. 1. Nitrik oksit sentezi (29)

NO; nöronlar, makrofajlar ve endotelial hücreler gibi birçok değişik hücreden sentezlenebildiği için üç farklı NOS izoenzim formu tanımlanmıştır (28, 32). Bunlar:

1. Nöronal NOS (nNOS ya da Tip I NOS)
2. İndüklenebilir NOS (iNOS ya da Tip II NOS)
3. Endotelial NOS (eNOS ya da Tip III NOS)

nNOS, santral ve periferik sinir sisteminde nöronal transmisyonunda görev alan NO üretiminden sorumludur (32).

iNOS, vücutta makrofaj ve nötrofillerde bulunur ve Ca²⁺ bağımlı değildir. Bakteriye endotoksinler, interlökin-1 ve interferon- γ gibi sitokinler ve bakteriyel lipopolisakkaritler iNOS sentezini ve dolayısıyla NO yapımını uyarırlar. Ayrıca uyarılmış makrofajlar tarafından oksijen serbest radikallerinin de salınımı artacağından, bu radikaller NO ile

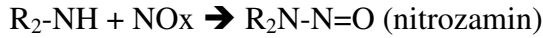
birleşerek NO'dan daha fazla bakterisidal etkiye sahip peroksinitrit (ONOO⁻) gibi oksidan bileşikler oluştururlar. Peroksinitrit proteinlerdeki tirozin rezidülerinin nitrasyonuna neden olduğu gibi lipid peroksidasyonunu uyarıcı etkiye sahiptir (28).

Damar endotel hücrelerinde asetilkolin veya bradikinin gibi agonistik bir uyarı intrasellüler Ca²⁺ iyonu konsantrasyonunu arttırarak eNOS indüksiyonu ile NO üretimine neden olurlar (28). eNOS'un endotelial hücrelerin korunmasında rolü olduğu bildirilmektedir (33).

NO, aşağıdaki reaksiyonlarda ve Tablo 2. 3'de gösterildiği şekilde bir dizi nitrojen oksitlerine (NO_x) dönüşebilirler.

1. $2NO + O_2 \rightarrow 2NO_2 \rightarrow N_2O_4 + H_2O \rightarrow NO_2 + NO_3 + 2H^+$
2. $NO_2 + N_2O_4 + \frac{1}{2} O_2 \rightarrow NO + 2NO_3$
3. $NO + NO_2 \rightarrow N_2O_3 + H_2O \rightarrow 2NO_2 + 2H^+$

Nitrojen oksitleri, güçlü nitroze edici ajanlardır; primer ve sekonder aminleri aşağıdaki gibi nitrozilleyerek, nitrozaminleri oluşturur.



Nitrozamin potansiyel bir karsinogeniktir. Çünkü bu bileşikler DNA'da nitrozilasyon, deaminasyon ve alkil nükleofillerin oluşumuna neden olabilir (29, 31).

Tablo 2. 3. Nitrojen oksitleri (NO_x) (31)

Sembol	İsim	Etki
NO	Nitrik oksit	Serbest radikal
NO ₂	Nitrojen dioksit	Serbest radikal, nitroze edici ajan
N ₂ O	Nitröz oksit	Anestezik
N ₂ O ₃	Dinitrojen trioksit	Nitroze edici ajan
N ₂ O ₄	Dinitrojen tetraoksit	Dimerik NO ₂ nitroze edici ajan
NO ₂ ⁻	Nitrit	Asidik ortamda NO ₂ oluşturur
NO ₃ ⁻	Nitrat	Stabil anyon

Vasküler endotel hücreler gibi bazı dokularda üretilen nitrik oksit (NO) vazodilatasyona sebep olur ve trombosit agregasyonunu önler (29).

Sağlıklı gebelerde endotel bağımlı bradikininin aracılık ettiği NO sentezi artarken, bu artış preeklampatik gebelerde daha düşüktür (34).

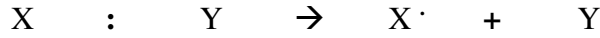
2. 4. OKSİDATİF STRES VE ANTİOKSİDAN MEKANİZMA

Serbest radikaller; bir veya daha fazla paylaşılmamış elektron içeren, reaktif ve kısa ömürlü moleküllerdir. Bu moleküller, hem normal metabolizmanın yan ürünü olarak hem de ilaçlar ve diğer zararlı kimyasalların etkisiyle oluşabilmektedir (35).

Atomlarındaki elektronlar yörünge olarak bilinen boşluklarda hareket ederler. Her yörüngede birbirine zıt yönde hareket eden en fazla iki elektron bulunur.

Bir serbest radikal 3 yolla ortaya çıkabilir (36) :

1. Kovalent bağ taşıyan normal bir molekülün homolitik yıkımı sonucu oluşurlar. Bölünme sonrası her bir parçada ortak elektronlardan biri kalır.



2. Normal bir molekülden tek bir elektronun kaybı ya da bir molekülün heterolitik olarak bölünmesi ile oluşurlar. Heterolitik bölünmede kovalent bağı oluşturan her iki elektron, atomlardan birisinde kalır.



3. Normal bir moleküle tek bir elektronun eklenmesi ile oluşurlar.



Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisinde ve durum 'oksidatif denge' olarak adlandırılır. Oksidatif denge sağlandığı sürece organizma, serbest radikallerden etkilenmemektedir. Bu radikallerin oluşum hızında artma ya da ortadan kaldırılma hızında bir düşme bu dengenin bozulmasına neden olur. 'Oksidatif stres' olarak adlandırılan bu durum; serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki ciddi dengesizliği göstermekte olup, sonuçta doku hasarına yol açmaktadır (37).

Belirli bir düzeye kadar olabilen oksidan molekül artışı yani vücutta daima belirli düzeyde bulunan doğal antioksidan moleküller tarafından etkisiz hale getirilmektedir. Böylece sağlıklı bir organizmada oksidan düzeyi ve antioksidanların bunları etkisizleştirme gücü bir denge içindedir. Oksidanlar belirli bir düzeyin üzerinde oluşur veya antioksidanlar yetersiz olursa yani denge bozulursa söz konusu oksidan moleküller organizmanın yapı elemanları olan protein, lipid, karbohidrat, nükleik asitler ve yararlı enzimleri bozarak zararlı etkilere yol açarlar (38).

Preeklampsi oluşumunda, potansiyel hücre ya da doku hasarına yol açan oksidan maddeler ve bunları önleyici etki gösteren antioksidan maddeler arasında dengenin bozulmasıyla karakterize oksidatif stresin önemli rolü olduğuna ilişkin çeşitli görüşler bulunmaktadır (39-41).

Aerobik organizmalarda oksijen kaynaklı serbest radikallerin oluşumu diğer radikallerden çok daha fazla olmaktadır. Reaktif oksijen türleri (ROT) olarak adlandırılan bu moleküllerden bazıları radikal tanımlamasına uyarken, bazıları radikal olmamakla birlikte benzer reaktiviteye sahiptirler (42).

ROT içinde radikal olanlar

- Süperoksit radikali (O_2^{*-})
- Hidroksil radikali (*OH)
- Peroksi radikali (L_2O^*)
- Alkoksi radikali (LO^*)
- Hidroperoksi radikali (HO_2^*)

Radikal olmayan ROT'lar

- Hidrojen peroksit (H_2O_2)
- Hipoklorik asit ($HOCl$)
- Ozon (O_3)
- Singlet oksijen (1O_2)
- Lipit peroksitler

Oksidatif stresin doku hasarı oluşturmasında rol oynayan başlıca mekanizmalar şu şekilde sıralanabilir (43);

- Lipid peroksidasyonu
- Protein oksidasyonu
- Mukopolisakkaritlerin yıkımı
- DNA yapısının bozulması

2. 4. 1. Lipid Peroksidasyonu ve Malondialdehid (MDA)

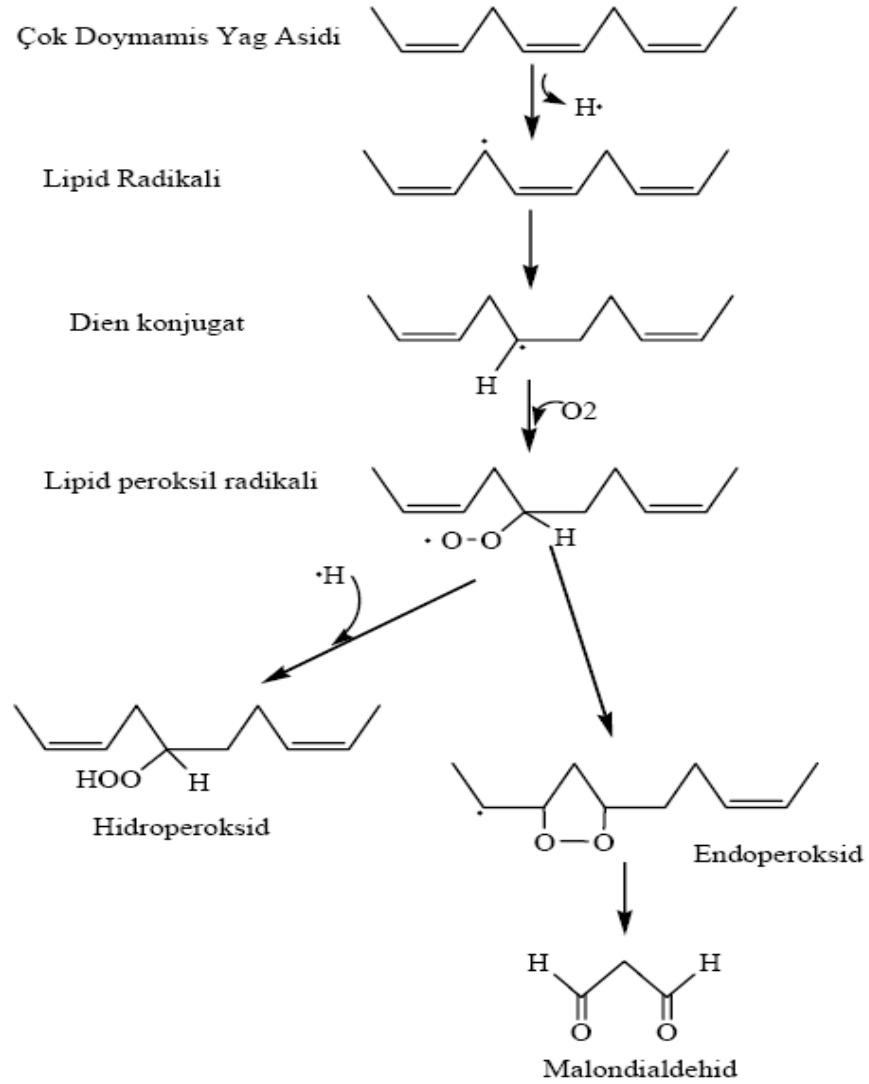
Serbest radikaller hücrenin lipid membranına saldırarak buradan elektron çıkarırlar. Lipid peroksidasyonu; lipid hidroperoksit (COHH)'lerini oluşturmak için, oksijen radikali ile hücre membran fosfolipidlerindeki poliansatüre yağ asitlerinin reaksiyona girdiği kompleks bir işlemdir. Lipid peroksidasyonu sonucunda hücre membranında bulunan çoklu doymamış yağ asitleri suda çözünebilen ürünlere dönüşüp, hücre membran bütünlüğünü bozmakta ve hücrenin ölümüne kadar giden değişik reaksiyonlar oluşmaktadır (44). Lipid peroksidasyonu, normal koşullarda tüm hücre ve dokularda düşük miktarlarda gerçekleşen ve oksijen kaynaklı serbest radikaller tarafından indüklenen oksidatif bir olaydır (45, 46).

Lipid peroksidasyonu serbest oksijen radikallerinin poliansatüre yağ asitlerinin yan zincirindeki metilenik karbonlardan hidrojen iyonu çıkarması ile başlar ve lipid radikali oluşur. Oluşan lipid peroksi radikalinin hemen yakınındaki ansatüre lipid molekülündeki hidrojen iyonu çıkarılmasıyla lipid hidroperoksit ve yeni bir lipid radikali meydana gelir. Lipid peroksidasyonu, oluşan iki lipid peroksit radikali ile birleştirilip siklik peroksit oluşumu ile sonlanabileceği gibi, indirgenmiş metal iyonları [Demir (Fe^{2+}) ve Bakır (Cu^+) veya okside metal iyonları (Fe^{3+} ve Cu^{2+})] ile reaksiyona girerek alkoller, ketonlar, aldehidler ve buna benzer birçok sitotoksik ürünlere dönüştürülmesi ile de sonuçlanabilir. Oluşan bu radikaller de başka yağ asitlerinden hidrojen atomu kopartarak lipid peroksidasyonu zincir reaksiyonunu sürdürürler (47). Lipid peroksidasyonu reaksiyonları Şekil 2. 2.'de gösterilmiştir.

Preeklamptik gebelerde, serbest radikaller ile antioksidan sistemler arasındaki dengenin bir veya birkaç basamakta bozulduğu ve özellikle yoğun miktarlarda plasental dokuda olma üzere tüm dokularda kontrol edilemeyen lipid peroksidasyonun meydana geldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (40).

Preeklampside plazma lipid peroksidasyon ürünleri ve serbest radikaller başta olmak üzere, trombosit, eritrosit ve trofoblastik hücrelerin membran lipidlerini etkileyerek fonksiyonlarını bozduğu ve membran geçirgenliğini etkilediği gösterilmiştir (48, 49).

Lipid peroksidasyonu sonucu oluşan en sitotoksik ürün aldehydlerdir. Bunlardan biri olan MDA, lipid peroksitlerin enzimatik olmayan oksidatif dekompozisyonu sonucu oluşur. MDA'nın asıl kaynakları üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu veya eikosanoid sentezinde serbestleşen siklik hidroperoksitlerdir. MDA, hücre membranının deformasyonuna, iyon geçişinin ve enzimatik fonksiyonların bozulmasına neden olur. Hücre zarlarından kolayca geçebileceği için hücre içindeki protein sentezini, enzimatik olayları ve DNA yapısını da olumsuz yönde etkilemektedir. MDA bu özelliklerinden dolayı mutajenik, genotoksik ve karsinojenik bir bileşiktir (47).



Şekil 2. 2. Lipid peroksidasyonunun kimyasal yolu (47)

Antioksidan Mekanizma

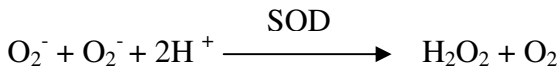
Canlı hücrelerde bulunan protein, lipid, karbohidrat ve DNA gibi okside olabilecek maddelerin oksidasyonunu önleyen veya geciktirebilen maddelere *antioksidan* ve bu olaya *antioksidan savunma* denir (50). Antioksidanlar, doğal (endojen) ve ekzojen kaynaklı olmak üzere iki ana gruba ayrılabilirdiği gibi, enzim ve enzim olmayanlar şeklinde yapılarına göre; çözünürlük özelliklerine ve organizmadaki dağılımlarına göre de sınıflandırılabilirler (51).

Tablo 2. 4. Antioksidanların sınıflandırılması (51)

ENDOJEN		EKZOJEN	
ENZİMLER	ENZİM OLMAYANLAR		
Süperoksit dismutaz (SOD)	<u>1.Lipid fazda çözünenler:</u> α - tokoferol, β -karoten		Melatonin (MEL)
Seruloplazmin	<u>2. Sıvı fazda çözünenler:</u>		Rekombinant antioksidan (r-SOD)
Tiyol spesifik peroksidaz (RSH-Px)	Askorbat	Albumin	Ksantin oksidaz inhibitörleri
Glutasyon redüktaz (GSSG-Rd)	Glutasyon (GSH)	Hemoglobin	NADPH-oksidad inhibitörleri
Metiyonin sülfoksit redüktaz (MSR)	Ürat	Miyoglobin	Nötrofil adzyon inhibitörleri
Glutasyon peroksidaz (GSH-Px)	Sistein	Transferin	Fe redoks döngüsünün inhibitörleri
Tiyoredoksin redüktaz (TR)	Metiyonin	Metal iyonları (Mg^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+})	Fe şelatörleri (Desferroksamin)
Katalaz (CAT)	Bilirubin	NAD(P) ⁺ / NAD(P)H	Sitokinler
Gluatasyon-S-transferaz	Lipoik asit	Laktoferrin	Lokal anestezikler

2. 4. 2. Süperoksit Dismutaz (SOD)

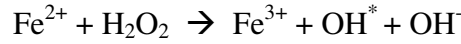
Süperoksit dismutaz ROT metabolizan enzimlerin ilk keşfedilenidir (51). SOD, süperoksitin hidrojen peroksite dismutasyonunu katalize eden bir metaloenzimdir. İnsan hücrelerinde özellikle sitozolde bulunan bakır (Cu) ve çinko (Zn) iyonu içeren SOD ile manganez (Mn) iyonu içeren mitokondrial SOD olmak üzere SOD'un iki izoenzimi bulunur (37).



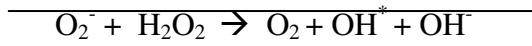
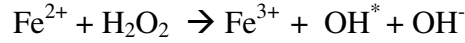
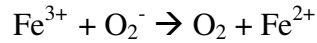
Süperoksit (O_2^-), mitokondrialarda direkt olarak otooksidasyon sırasında ya da enzimatik olarak ksantinoksidaz, sitokrom p- 450 ve diğer oksidazlar tarafından üretilir. Süperoksit dismutaz (SOD) enzimi ile veya spontane olarak süratle hidrojen perokside (H_2O_2) inaktive olur (46).

Hidrojen peroksit, süperoksitin dismutasyonu sonucu oluşabildiği gibi direkt olarak katalaz içeren peroksizomlardan da üretilir. Hidroksil (OH^*) radikalleri ise, Fenton reaksiyonu, Haber-Weiss reaksiyonu ve iyonlaştırıcı radyasyona bağlı suyun hidrolizi ile oluşmaktadır (52).

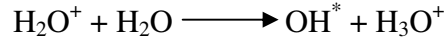
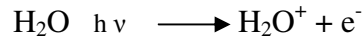
Fenton Reaksiyonu:



Haber-Weiss Reaksiyonu: Bu reaksiyonda redoks katalizörü olan metal; süperoksit anyonu tarafından redüklenirken, hidrojen peroksit (H_2O_2) tarafından okside edilmektedir.



İyonlaştırıcı Radyasyona Bağlı Suyun Hidrolizi:



Süperoksit dismutaz gibi antioksidatif enzimler, her serbest radikallerin zararlı etkilerini yok eder hem de serbest radikallerin aracılık ettiği lipid peroksidasyonuna karşı hücre membranını korurlar (53).

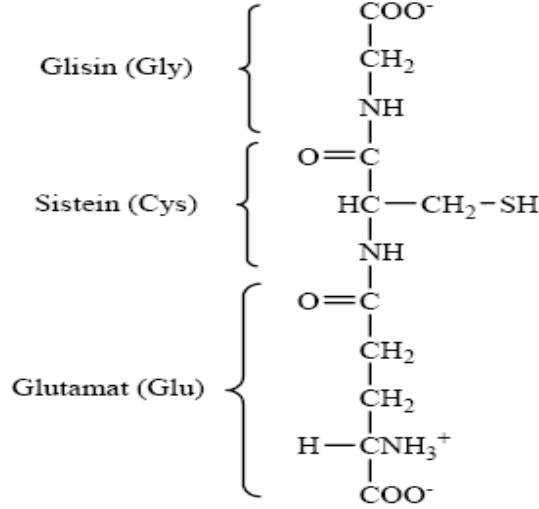
2. 4. 3. Tiyol Grupları

Tiyol (SH) grupları, reaktif oksijen türlerinin zararlı etkilerine karşı önemli bir koruyucudur (54). Antioksidan etkilerini başlıca intraselüler ortamda gösteren serbest tiyol (-SH) bileşikleri içerisinde en önemlisi redükte glutatyon (GSH)'dur (55). Tripeptidin GSH (γ -Glu-Cys-Gly) koruyucu sistemler için çeşitleri Tablo 2. 5'deki gibidir (54).

Tiyollerin plazmada yüksek düzeyde olması; glutatyonun yanı sıra, başta albümin olmak üzere, plazma proteinlerinde bulunan sistein ve metiyonine bağlıdır (55).

Serbest radikallerin proteinlerdeki tiyol (-SH) gruplarının oksidasyonuna yol açtığı gösterilmiştir (56, 57). -SH gruplarının disülfidlere ve oksiasitler gibi diğer oksitlenmiş

türevlere dönüşümü, radikal araçlı protein oksidasyonunun en erken gözlenebilen belirtisidir (58).



Şekil 2. 3. Glutatyonun yapısı (54)

Tablo 2. 5. Lipid peroksidasyonuna karşı koruyucu özellikteki GSH-bağlı enzimler (55)

GSH-Bağlı Enzimler	Substrat
Se-GSH peroksidaz	H ₂ O ₂ / LOOH
Se-Fosfolipid hidroperoksit GSH peroksidaz	H ₂ O ₂ / LOOH / PLOOH
Sitozolik GSH transferaz	LOOH
Mikrozomal GSH transferaz	LOOH / PLOOH
Serbest radikal redüktaz	Vit E*

GSH: glutatyon, LOOH: lipid hidroperoksit,

PLOOH: fosfolipit hidroperoksit, Vit E* : vitamin E radikali (α-kromanoksil radikali)

2. 5. PROTEİN OKSİDASYONU ve ÜRÜNLERİ

Protein oksidasyonu, proteinlerin reaktif oksijen türevleri veya oksidatif stres ürünleri ile kovalent modifikasyonu sonucu meydana gelir (59).

Oksijen molekülü, atmosferde stabil bir konumdadır. Oksijen molekülünün aktivasyonu, geçiş metal iyonlarının bağladığı çok sayıda reaktif oksijen türlerince (ROT) örnek olarak; süperoksit radikal anyonu (O^{*-}_2), hidroksil radikali (*OH), nitrojen monoksit (NO^*) veya dioksit radikali (NO^*_2), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve peroksinitril ($ONOOH$) gibi gerçekleşir. Bilindiği gibi hidroksil radikali (*OH), kimyasal olarak aktive edilmiş oksijenin en reaktif türüdür ve protein oksidasyonu esnasında peptid bağlarının yarılmasından sorumludur (60). Bu yarıma, peptidin çevresindeki herhangi bir noktada olabilmekte ve çeşitli ürünler oluşmaktadır. Bu oksidatif ürünlerin birçoğu, yeni oluşmuş karbonil grupları içerir. Karbonil içeriğinin belirlenmesi, protein oksidasyonunun ortaya çıkarılmasının uygun bir ifadesidir. Nitekim karbonil gruplarının varlığının protein oksidasyonu ile saptanması ile aging, oksidatif stres ve bir takım hastalıklar arasındaki ilişki hakkında fikir yürütülür (61).

Proteinler, oksidanlara maruz kaldıklarında birçok kovalent değişikliğe uğrar. Bu değişikliklerden bazıları serbest radikallerin protein molekülü üzerine direkt etkileri sonucu oluşabildiği gibi, bazıları da oksidasyon yan ürünlerinin proteinlere kovalent bağlanması ile meydana gelir. Proteinlerin radikal aracılı hasarı; elektron kaybı, metal-iyon katalizli reaksiyonlar, lipidlerin otooksidasyonu ile başlatılabilmektedirler. Bu ürünlerin oluşum hızının artması veya temizleyici mekanizmaların yetersiz kalması, proteinler de dahil olmak üzere diğer hücrel moleküllerdeki oksidatif modifikasyonların artışına yol açar (59, 62).

Reaktif oksijen türevlerinin proteinlerle etkileşimi sonucunda, histidin, prolin, arginin ve lizin gibi çok sayıda aminoasit bakiyesinde ve/veya proteinlerin peptid omurgasında oluşan oksidatif hasara bağlı olarak protein karbonil (PCO) ürünleri meydana gelir (63). Tablo 2. 6' da oksidasyona yatkın aminoasitler ve oksidasyon ürünleri verilmiştir (64).

Tablo 2. 6. Oksidasyona yatkın amino asitler ve oksidasyon ürünleri (64)

Aminoasit	Oksidasyon ürünleri
Sistein	Disülfidler, sisteik asit
Metionin	Metionin sülfoksit, metionin sülfon
Triptofan	2-,4-,5-,6- ve 7-Hidroksitriptofan, nitrotriptofan, kinürenin, formil ve hidroksi kinürenin
Fenilalanin	2,3-Dihidroksifenilalanin, 2-,3- ve 4- hidroksifenilalanin
Tirozin	Tirozin – tirozin çapraz bağları, Tyr-O-Tyr, çapraz bağlı nitrotirozin
Histidin*	2-oksohistidin, asparagin, aspartik asit
Arginin*	Glutamik semialdehit, 5-hidroksi-2-amino valerik asit
Lizin*	Lizin hidroperoksitleri ve hidroksitleri, α -aminoadipik semialdehit
Glisin	Amino valerik asit
Prolin*	2-Pirrolidon, 4- ve hidroksiprolin, piroglutamik asit, glutamik semialdehit
Valin*	Valin hidroperoksitleri ve hidroksitleri
Lösin*	Lösin hidroperoksitleri ve hidroksitleri α -ketoizokaproik asit
İzolösin	İzolösin hidroperoksitleri
Treonin	2-Amino-3-ketobütirik asit
Glutamik asit	Okzalik asit, pirüvik asit

(*Protein karbonil oluşumuna yol açan aminoasitler)

2.5.1. Protein İleri Oksidasyon Ürünleri (AOPP)

Protein oksidasyonu ürünleri arasında, protein karbonil bileşikleri, 3-nitrotirozin (3-NT), klorotirozin gibi yan zincir oksidasyon ürünleri; ditirozin ve protein ileri oksidasyon ürünleri (advanced oxidation protein products: AOPP) gibi çapraz bağlanma ürünleri sayılabilir (58).

AOPP, ditirozin içeren çapraz bağlı protein ürünleri olarak tanımlanmaktadır (65). Protein ileri oksidasyon ürünleri (AOPP), asidik koşullar altında 340 nm' deki optiksel dansitenin ölçümüyle üremi hastalarının plazmalarındaki yüksek düzeyleri saptanmıştır (66).

2.6. İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİN (IMA)

Myokardiyal iskemi hastalarının serum albümini metal bağlama kapasitesinin, normal deneklerin serum albüminin kapasitesinden düşük olduğu Bar-Or ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir (67). Manüel bir kimya denemesi, kobaltın belirlenmesi için tasarlandı ve testin iskeminin ortaya çıkarılmasında diagnostik yararlılığa sahip olması durumunda klinik araştırmalarda kullanılması kararlaştırıldı.

Başlangıç niteliğindeki sonuçların; myokardiyal iskemi hastaları (68) ve anjioplasti hastalarının iskemi oluşumunu ispatlaması, teşvik edici oldu. Bu sonuçlara dayanarak aşağıdaki mekanizmalar ileri sürüldü.

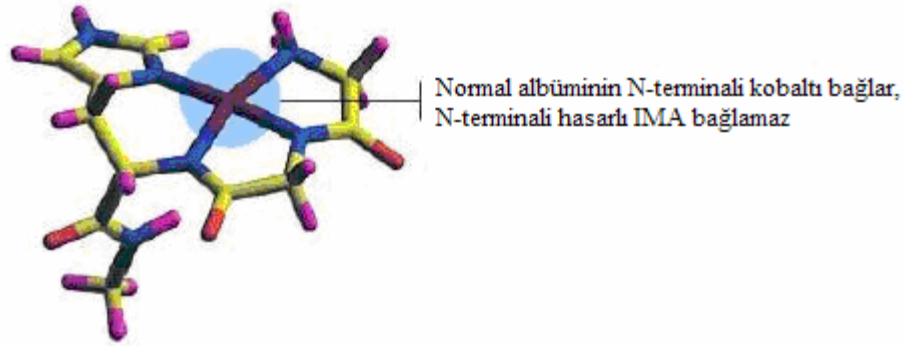
Anaerobik sellüler metabolizmada; doku için yetersiz olan oksijen stoku, laktik asit üretimindeki artışla ilişkili olan asidozun da yer aldığı iskemi meydana gelir (69, 70).

İnsanlarda; geçiş metallerinden olan bakır (II), nikel (II) ve kobalt'ın (II) primer yüksek affinite bağlama bölgesi, albüminin N-terminalinde lokalize olduğu ve ilk üç amino asitin (aspartik asit, alanin ve histidin) kobaltın koordinasyonunu sağladığı pek çok çalışmada kesin olarak kanıtlanmıştır (71, 72). Albümine geçiş metallerinin ikinci bağlama bölgesi de tanımlanmıştır. Bakır ve nikel için bir diğer güçlü bağlama bölgesi (73) ve tiyol, histidin, triptofan ve trozinler gibi pek çok zayıf (monodentate) bağlama bölgesi vardır. Bakırın molar ekvalentleriyle yapılan titrasyon deneyleri; birinci bağlama bölgesi (N-terminal) ile ikinci bağlama noktası arasında affinite farklılığı olduğunu göstermiştir. Böylece ikinci bağlama bölgesi, ancak birinci bağlama bölgesinin saturasyonu sonrası uygun olur (74). Myokardiyal iskemi hastalarında gözlenmiş olan metal bağlama olayındaki azalmadan, birinci bağlama bölgesindeki iskeminin neden olduğu modifikasyonların sorumlu olduğu kabul edilmiştir (75).

N-terminali hasarlı ya da bakırla bağlı olan albümin, **iskemi modifiye albümin** olarak adlandırılır. Sentetik peptidlerin kullanımıyla, albüminin N-terminalindeki mevcut aminoasitler temsil edilmektedir. Bar-Or ve arkadaşları (76), N-terminaldeki aspartat veya aspartat ve alanin rezidülerinin her ikisinin yer değiştirme ya da asetilasyonla elimine edilerek N-terminal tripeptidinin bağlama kapasitesini gösterebilmişlerdir. İki

pozisyonundaki alanin ile prolinin substitüsyonu metal bağlamayı elemine eder. N-terminal bölgesine bağlı bakır, kobaltın bağlanmasını da engeller.

Çünkü bakırın bağlama sabiti $K_a = 1.5 \times 10^{16} \text{ L / Mol}$ 'dür (77) ve bağlama sabiti $K_a = 6.5 \times 10^3 \text{ L / Mol}$ olan kobalttan çok daha büyüktür (78). Denemenin inkübasyon süresi boyunca bu sabitlerde değişim meydana gelmez.



Şekil 2. 4. Kobaltın albümine bağlanması

Albümin kobalt bağlama testi (ACB) olarak adlandırılan test; serum albümini ile geçiş metali olan kobaltın bağlanması esasına dayanır. Endotel ve ekstrasellüler hipoksi, asidosiz, serbest radikal hasarı ve sodyum kalsiyum pompası bozukluğu ile oluşan iskemik olaylarda, albüminin N-terminal bölgesi ve buna bağlı olarak albümin kobalt bağlanması çok kısa süre içerisinde değişmektedir (79, 80). Akut kroner sendromlu hastalarda kobalt Co (II) bağlanmasının azaldığı saptanmıştır. Bağlamadaki bu azalma; albüminin NH₂ terminalindeki Co (II) geçiş metalinin bağlanma bölgeleri için değişimi yansıtır (67, 81).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı ve Merkez laboratuvarına bağlı ELISA laboratuvarlarında gerçekleştirildi.

3.1. GEREÇ

Biyokimyasal ölçümlerde, Sigma ve Merck marka analitik saflıkta kimyasal maddeler kullanıldı.

Çalışmalarda, spektrofotometre (Shumadzu U.V. Visible 1601), analitik terazi (A&D GR-200), pH metre (WTW pH 330 i), soğutmalı santrifüj (Sigma 3K 30), ELISA Plate Yıkayıcısı (Diagnostics Pasteur LP 35), ELISA Plate Okuyucusu (Tecan SLT Spectra), değişik ölçü ve markalarda otomatik pipetler, cam pipetler, balon jojeler, mezür, polistren tüpler ve beherler kullanıldı.

Çalışmalarda kullanılan çözeltiler tridistile su ile hazırlandı. Dayanıklılık süresi sınırlı olan çözeltiler belirli aralıklarla yenilendi.

Çalışmalarda kullanılan tüm cam malzemeler deiyonize su ile yıkandıktan sonra 1 gün boyunca % 20'lik HNO₃ içerisinde bekletildi ve sonrasında tekrar deiyonize su ile yıkandı.

3. 1. 1. Çalışma Grubu

Hasta Grubu: 19 Aralık 2005 – 30 Mart 2006 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na müracaat eden ve preeklampsi kriterlerine uyan ardışık 30 preeklampitik gebe çalışmaya alındı.

Hasta grubuna dahil edilen preeklampitik gebelerde şu özellikler arandı:

1. Gebeliklerinin 26-40 hafta arasında olması
2. Sistolik kan basıncının 140 mmHg veya üzeri, diastolik kan basıncının 90 mmHg veya üzeri olması ya da ilk trimesterde ölçülen kan basıncı değerlerinde 30 mmHg veya daha fazla ve diastolik kan basıncı değerlerinde 15 mmHg veya daha fazla artış olması.
3. Gebelik öncesinde ya da ilk trimesterde sistolik kan basıncının 140 mmHg veya üzeri, diastolik kan basıncının ise 90 mmHg veya üzerinde herhangi bir ölçümün olmaması.
4. 24 saatlik idrarda 300 mg/dL'den fazla proteinüri olması (dipstik ile ++ ve üzeri) ve/veya ödemin olması (üst ekstremitede ve / veya alt ekstremitede +++ ve üzeri olması).
5. Gebeliği boyunca antikoagülan ve antioksidan tedavi almamış olması.

Kontrol Grubu: 2 Ekim 2006 – 25 Aralık 2006 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na müracaat eden ve kriterlere uygun 30 sağlıklı gebe çalışmaya alındı.

Kontrol grubuna dahil edilen sağlıklı gebelerde şu özellikler arandı:

1. Hasta grubuna alınan gebelerle aynı gebelik haftasında olması.
2. Gebelik öncesinde veya gebeliğin herhangi bir döneminde sistolik kan basıncının 140 mmHg veya üzeri, diastolik kan basıncının ise 90 mmHg veya üzerinde herhangi bir ölçümün olmaması.
3. Gebeliği boyunca antikoagülan ve antioksidan tedavi almamış olması.
4. Sistemik bir hastalık hikayesinin olmaması.

3. 2. YÖNTEM

Hasta ve kontrol gruplarından alınan venöz kanlar 4°C’de 3000 rpm’de 10 dakika santrifüje edilip elde edilen serumlar tüplere konularak analiz gününe kadar derin dondurucuda -70 °C’de muhafaza edildi.

3. 2. 1. İskemi Modifiye Albümin (IMA) Tayini

IMA tayininde Bar- Or ve arkadaşları (68) tarafından geliştirilen yöntem kullanıldı.

Albümin kobalt bağlama testi (ACB) olarak adlandırılan test; serum albümini ile geçiş metali olan kobaltın bağlanması esasına dayanır.

Çözeltiler

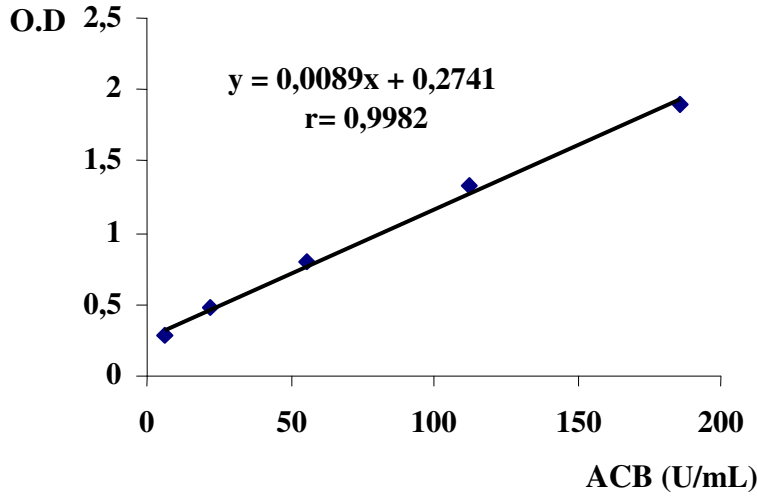
- NaCl (9 g/ L)
- Kobalt(II) klorür heksahidrat (CoCl₂.6H₂O, 1 g/L)
- Dithiothreitol (DTT, 1,5 g/L)
- Albümin Standartları (20-100 g/L)

Çalışma

	Örnek	Kör	Standart
Serum	200 µL	-	-
Tip I Su	-	200 µL	-
Albümin Standartı	-	-	200 µL
CoCl ₂	50 µL	50 µL	50 µL
	➤ 37 °C’de 10 dakika inkübe edildi.		
DTT	50 µL	50 µL	50 µL
	➤ 37 °C’de 2 dakika inkübe edildi.		
NaCl	500 µL	500 µL	500 µL

Standart ve numune tüplerinin absorbansı, kör tüpüne karşı 470 nm dalga boyunda ölçüldü. Değerlendirme standart grafik üzerinden gerçekleştirildi.

Standart Serinin Hazırlanması Stok albüminden 20; 40; 60; 80; 100 g/L konsantrasyonlarında standart seri olacak şekilde Tip I su ile dilüe edildi. Albümin kobalt bağlama (ACB) aktivitesine karşılık gelen absorbans değerleriyle standart grafik çizildi (Şekil 3. 1).



Şekil 3. 1. ACB standart grafiği

CV değeri;

	Ölçüm sayısı	Ort \pm S.D. (U/mL)	CV (%)
CV	15	44,3 \pm 3	6,7

3.2.2. Süperoksit dismutaz (SOD) Tayini

Süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi ölçümü, Cayman marka ELISA kiti ile gerçekleştirildi. Metodun prensibi, süperoksit üreticisi olarak ksantin-ksantin oksidaz sistemi kullanılması ve nitroblue tetrazoliumun (NBT) redüksiyonunun inhibisyonu esasına dayanır. Biyolojik sistemlerde ksantin - ksantin oksidaz sistemi tarafından katalizlenen aerobik oksidasyon sonucunda süperoksit radikalleri NBT gibi boyar maddeleri redükte etmekte ve bu yolla formazonlar oluşmaktadır. SOD varlığında NBT'nin formazona dönüşümü engellenmektedir. Bu sebeple, NBT redüksiyon hızının inhibisyonuna bağlı olarak SOD aktivitesi tayin edilir (82).

Çözeltiler

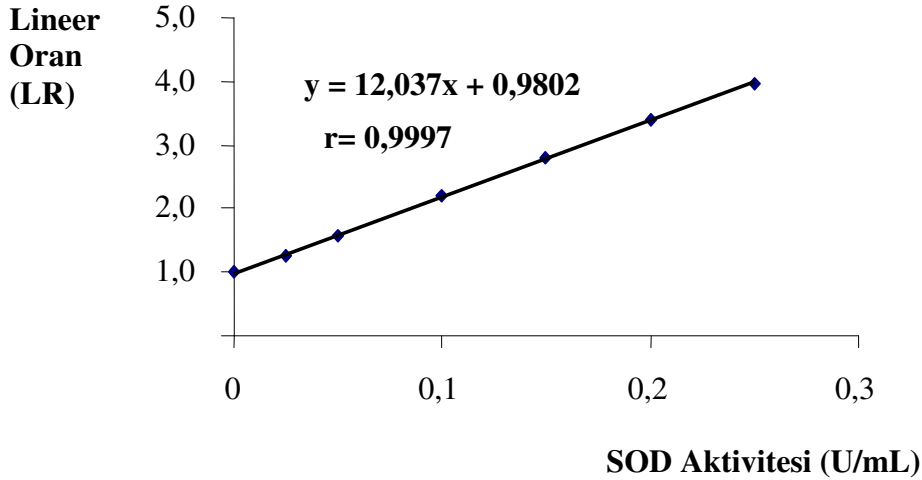
- Stok SOD (1,98 mL sample tamponu ile çözülerek hazırlandı)
- Radikal dedektör (50 μ L radikal dedektör; 19,95 mL Assay tamponu ile karıştırılarak hazırlandı)
- Assay tamponu (50 mM Tris-HCl pH 8.0; 0,1 mM dietilenetriaminpentaasetik asit: DTPA)
- Sample tamponu (50 mM Tris-HCl pH 8.0)
- Ksantin Oksidaz (50 μ L ksantin oksidaz 1,95 mL sample tamponu ile hazırlandı)

Çalışma

ELISA plate'indeki bütün kuyucuklara 200 µL radikal dedektör pipetlendi. 10 µL dilüe numunelerden (1/10) konulduktan sonra 20 µL Ksantin oksidaz eklendi ve reaksiyon başlatıldı. Oda sıcaklığında 20 dakika karıştırıcıda plate inkübe edildi. İnkübasyon sonrası ELISA plate okuyucusunda 450 nm dalga boyunda absorbasları okundu. Değerlendirme standart grafik üzerinden gerçekleştirildi.

Standart Serinin Hazırlanması

Stok SOD çözeltisinden 0,025; 0,050; 0,100; 0,150; 0,200 ve 0,250 U/mL aktiviteye sahip standartlar sample tamponu ile hazırlandı. SOD aktivitesine karşılık gelen, Lineer Oran (LR) değerleriyle SOD standart grafiği çizildi (Şekil 3. 2).



Şekil 3. 2. SOD standart grafiği

3.2.3. Malondialdehit (MDA) Tayini

Serum MDA tayini Ohkawa ve arkadaşları (83) tarafından geliştirilen metodla gerçekleştirildi.

Metodun prensibi, lipid peroksidasyonunun yıkım ürünlerinden olan MDA'nın tiyobarbitürik asit (TBA) ile oluşturduğu pembe renkli kompleksin renk şiddetinin 532 nm dalga boyunda ölçülmesi esasına dayanır.

Çözeltiler

- % 8.1 Sodyum dodesil sülfat (SDS)
- % 0.8 Tiyobarbitürik asit (TBA)
- % 20 Asetik asit (HAc), pH 3.5
- n-bütanol/piridin karışımı (15/1, v/v)
- 5.848 M MDA (stok standart)

Çalışma

	Kör	Numune
Serum	-	0.1 mL
SDS	0.1 mL	0.1 mL
Tip I su	0.4 mL	0.3 mL
HAc	0.75 mL	0.75 mL
TBA	0.75 mL	0.75 mL
➤ 100°C’de 60 dakika inkübe edildi ve soğutuldu		
Tip I su	0.5 mL	0.5 mL
n-bütanol/piridin	2.5 mL	2.5 mL

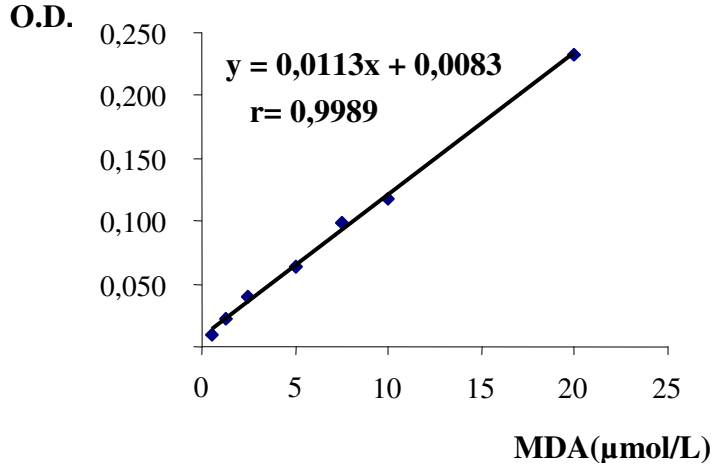
Kapalı cam tüplerde ekstrakte edilen karışımlar, polistren tüplere aktarılarak soğutmalı santrifüje yerleştirildi. Organik ve su fazlarının ayrılmasını sağlamak için 4000 rpm de 10 dakika santrifüje edilen tüplerin üst kısmında oluşan pembe renkli organik fazın absorbansı köre karşı 532 nm dalga boyunda ölçüldü.

Standart Serinin Hazırlanması

Stok MDA (5.848 M) çözeltisiyle uygun dilüsyonları gerçekleştirerek ara stok standart çözeltisi (100µM) hazırlandı. Ara stok standart; 0,5; 1,25; 2,5; 5,0; 7,5; 10 ve 20 µmol/L konsantrasyonlarda olacak şekilde yeniden dilüe edilerek standart seri hazırlandı. Numune gibi çalışılan standartların absorbans değerleriyle, MDA standart grafiği çizildi (Şekil 3. 3). Çalışma gruplarının standart grafik üzerinden MDA seviyeleri µmol/L olarak belirlendi.

CV değeri;

	Ölçüm sayısı	Ort ±S.D. (µmol/L)	CV (%)
CV	15	3,4 ±0,17	5,0



Şekil 3. 3. MDA standart grafiği

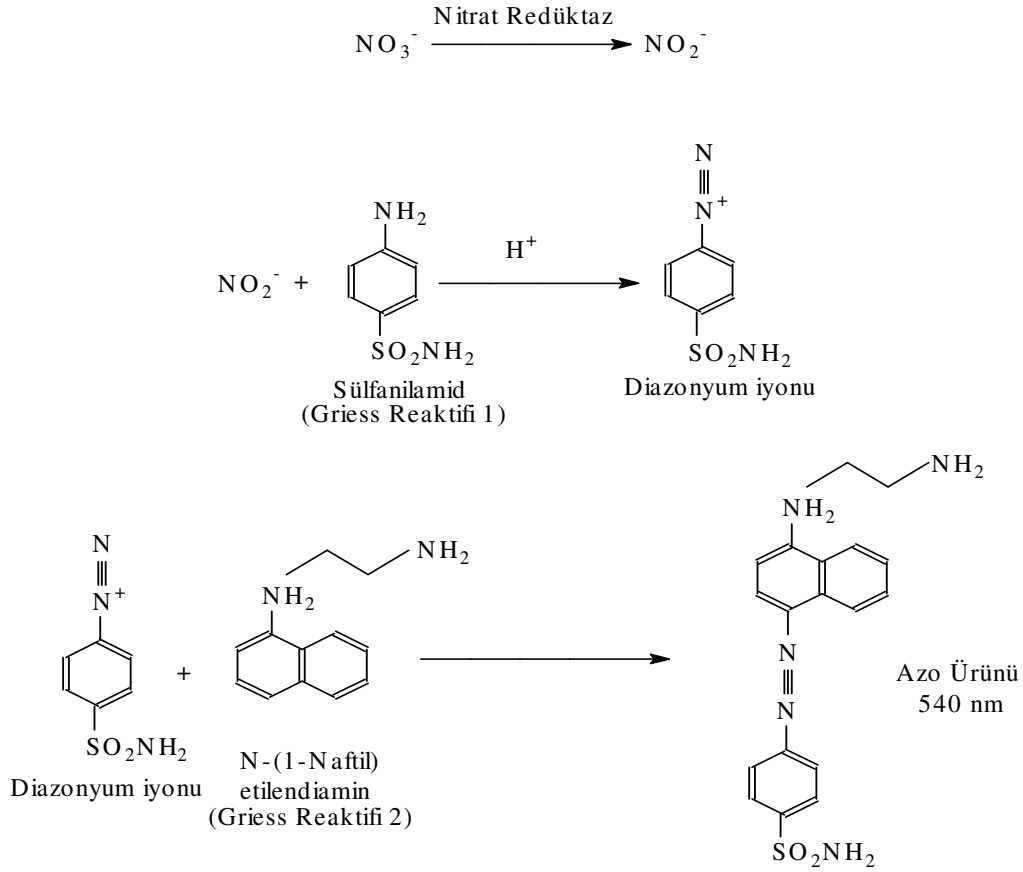
3.2.4. Nitrik Oksit (NO) Tayini

NO tayininde Moshage ve arkadaşları (84) tarafından geliştirilen metod kullanılmıştır.

NO radikalinin çok kısa ömürlü olması nedeniyle stabil metabolitleri olan NO₂ (nitrit) ve NO₃ (nitrat) iyonlarının plazma düzeyleri ölçümü yapılarak plazma NO düzeyleri saptanmıştır. Çünkü üretilen NO çok hızlı bir şekilde önce nitrite sonra nitrate dönüşür. Griess reaksiyonu, NO₂⁻ 'in primer bir aromatik amin ile (sülfanilamid) diazotizasyonu ve N-(1-naftil)etilendiamin hidroklorit (NNED) ile mor renkli azo bileşikleri oluşturması esasına dayanır (Şekil 3. 4) (85).

Çözeltiler

- Fosfat tamponu (PBS pH 7.5)
- 1000 mÜ/mL Nitrat redüktaz (E.C. 1. 6. 6. 2.)
- ZnSO₄ (300 g/L)
- 500 µmol/L NADPH
- 50 µmol/L FAD
- Griess reaktifi (1g/L sülfanamid, 25 g/L fosforik asit, 0.1 g/L N-1-naftiletildiamin)
- 4000 µmol/L Potasyum nitrat (KNO₃) (Ana stok)



Şekil 3. 4. Griess reaksiyonu

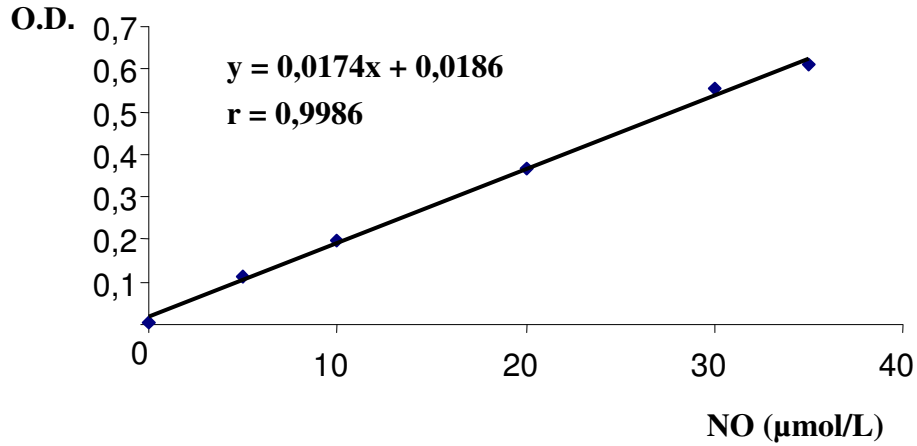
Çalışma

Çalışma gruplarındaki serum numunelerinden 25 µL alıp PBS (pH 7.5) ile (1/4) oranında dilüe edildi. Ortamda 500 µmol/L NADPH ve 50 µmol/L FAD olacak şekilde ilave edildi. Reaksiyon ortamına 60 µL nitrat redüktaz katılarak reaksiyon başlatıldı ve 126 µL PBS ilave edilmesiyle total hacim 300 µL oldu. 37 °C' de 20 dakika inkübasyon gerçekleştirildi.

Deney ortamındaki proteinleri uzaklaştırmak için 16 µL çinko sülfat (ZnSO₄) ilave edildi ve proteinler çöktürülmüş oldu. 10000 g'de 5 dakika santrifüje edilerek süpernatantlar ayrıldı. 100 µL süpernatat alınıp ELISA plate kuyucuklarına konulduktan sonra 100 µL Griess reaktifi ilave edildi ve 37 °C' de 10 dakika inkübe edildi. Oluşan pembe renkli kompleksin absorbansı 540 nm dalga boyunda ELISA okuyucusunda okundu. Değerlendirme standart grafik üzerinden gerçekleştirildi.

Standart Serinin Hazırlanması

Ana stok 4000 µmol/L Potasyum nitrat (KNO₃) çözeltisi dilüe edilerek konsantrasyonu 1000 µmol/L KNO₃ olan ara stok çözeltisi hazırlandı. Bu ara stok çözeltisinden 5,0; 10; 20; 30; 35 µmol/L konsantrasyonlarında standart çözeltiler hazırlandı. Numune gibi çalışılan bu standart çözeltilerin vermiş olduğu absorbans değerleriyle standart grafik çizildi (Şekil 3. 5).



Şekil 3. 5. NO standart grafiği

3.2.5. Endotelin-1 (ET-1) Tayini

ET-1, Bachem marka ELISA kiti ile ölçüldü.

Metodun prensibi, eşzamanlı olmayan, kompetitif immünokimyasal ölçüm esasına dayanır. Plate kuyucuklarına konulan antikor üzerine, önce işaretli (numune), daha sonra işaretli antijen ardışık olarak eklenir. İşaretli ve işaretli antijen, antikorun bağlanma bölgesi için yarışır. İnkübasyon sonrası reaksiyon ortamına eklenen enzim, antikor-işaretli antijen kompleksine bağlanır. Enzim substratının da ilavesiyle oluşan rengin şiddeti 450 nm' de okunur. Renk şiddeti, işaretli antijen konsantrasyonu ile ters orantılıdır.

Çözeltiler

- Peptid Antibody: Liyofilize halde bulunan antikor, çalışma tamponu ile çözülerek hazırlandı.
- ET-1 Standardı: Liyofilize haldeki standart, 1 mL standart seyreltici ile çözülerek, konsantrasyonu 1000 ng/mL olan stok standart hazırlandı.
- Biotinylated Peptid: Liyofilize halde bulunan işaretli antijen, çalışma tamponu ile çözülerek hazırlandı.
- Standart Seyreltici
- Streptavidin-Horseradish Peroxidase (SA-HRP)
- Substrat Solüsyonu: TMB (3,3',5,5'-Tetrametil Benzidin Dihidroklorid) ve H₂O₂ içerir.
- 2N HCl Solüsyonu

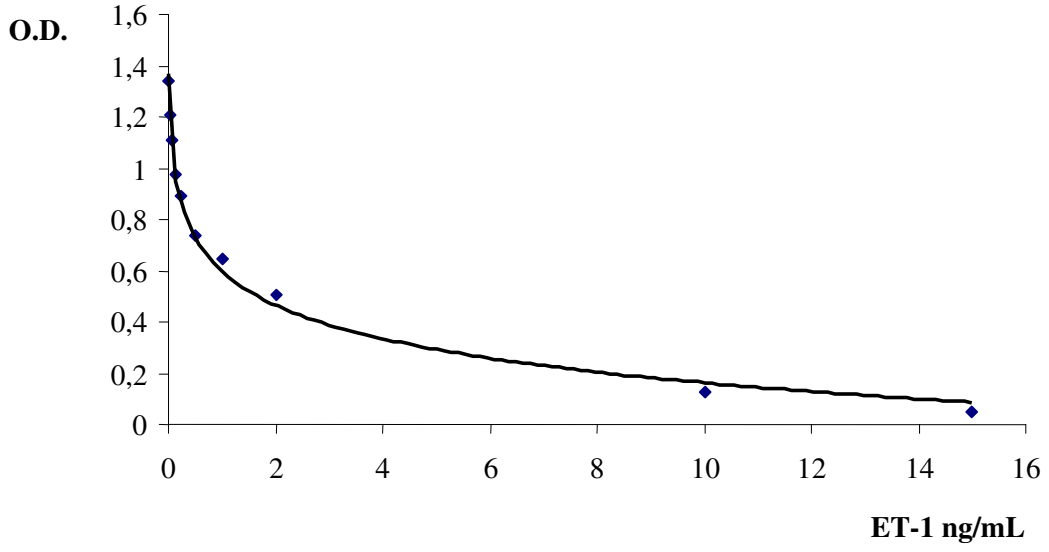
Çalışma

	Kör	Numune
Numune	-	50 µL
Primer antibody	-	25 µL
Biotinylated peptid	-	25 µL
		➤ Oda ısısında bir gece inkübe edildi. İnkübasyon sonrası, her bir kuyucuk 300 µL çalışma tamponu ile 5 kere yıkandı.
Sterptavidin-HRP	-	100 µL
		➤ Oda ısısında 60 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonrası, her bir kuyucuk 300 µL çalışma tamponu ile 5 kere yıkandı.
TMB solüsyonu	100 µL	100 µL
		➤ Oda ısısında 60 dakika inkübe edildi.
2N HCl solüsyonu	100 µL	100 µL

Absorbanslar, 450 nm' de, 20 dakika içinde okundu

Standart Serinin Hazırlanması

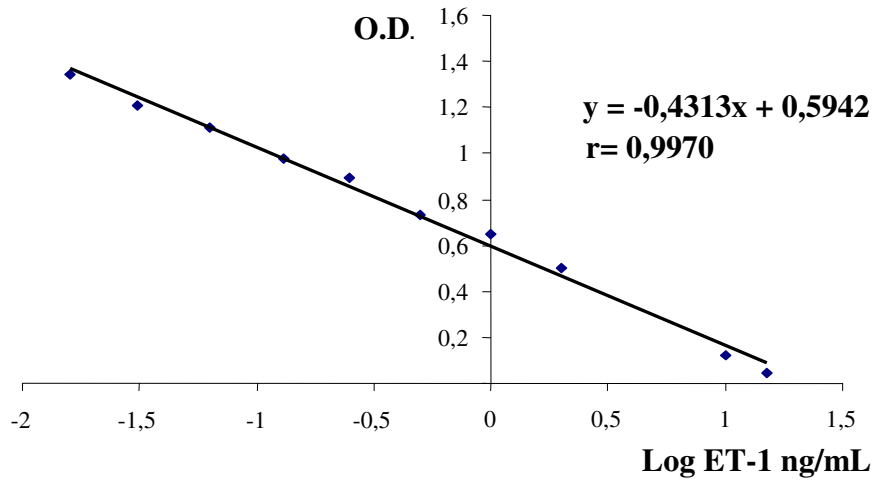
1000 ng/mL konsantrasyonundaki stok ET-1 çözeltisi, standart seyreltici ile uygun oranlarda dilüe edilerek, 0; 0,016; 0,031; 0,063; 0,13; 0,25; 0,5; 1; 2; 10; 15 ng/mL konsantrasyonlarında standart seri hazırlandı. Standartlar numune gibi çalışıldı.



Şekil 3. 6. ET-1 standart grafiği

Standart konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri kullanılarak, ET-1 standart grafiği çizildi, hiperbolik bir eğri elde edildi (Şekil 3. 6).

ET-1 konsantrasyonlarının logaritmik değerleri kullanılarak, grafik doğrusal hale getirildi (Şekil 3. 7).



Şekil 3. 7. Logaritmik ET -1 standart grafiği

ET-1 standart grafiği yardımıyla, numunelerin vermiş olduğu absorbanların konsantrasyonu, bilgisayar ortamında hesaplandı. ET-1 seviyeleri, ng/mL olarak verildi.

CV değeri;

	Ölçüm sayısı	Ort ±S.D. (ng/mL)	CV (%)
CV	10	0,17 ± 0,0097	5,7

3.2.6. AOPP Tayini

AOPP tayini, Witko-Sarsat ve arkadaşları (66) tarafından geliştirilen spektrofotometrik metotla gerçekleştirildi

Çözeltiler

- Fosfat tamponu (PBS pH 7.4)
- Kloramin-T standartları (10-200 µmol/L)
- Asetik asit
- Potasyum iyodür (KI 1.16 mol/L)

Çalışma

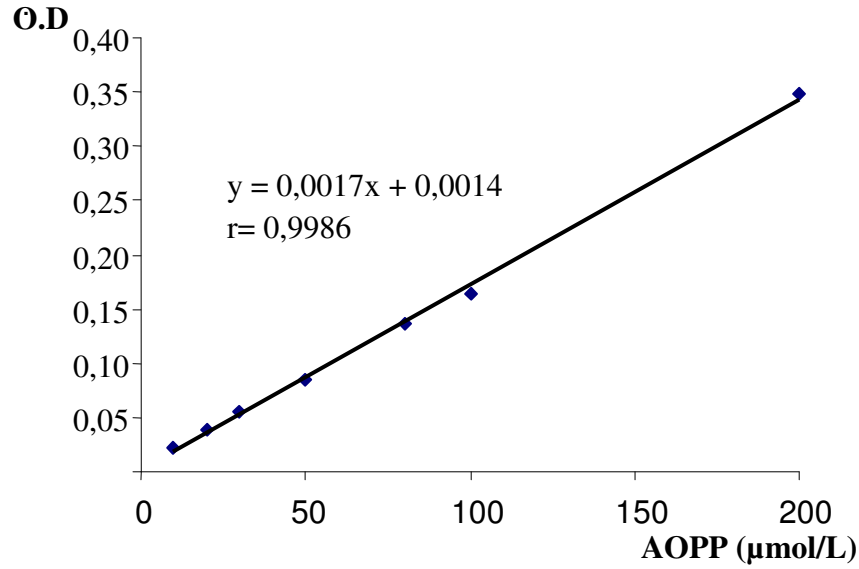
Fosfat tamponu (PBS pH 7.4) ile dilüe (1:5) edilen serum ve kloramin-T standart çözeltilerinin (0- 200 µmol/L) 400 µL'sine 200 µL Asetik asit ve 100 µL 1.16 mol/L KI ilave edildi. Reaksiyon karışımının absorbanı spektrofotometrede 340 nm dalga boyunda ölçüldü. AOPP düzeyleri, kloramin-T ekivalentlerinden µmol/L olarak belirlendi (Şekil 3. 8).

Standart Serinin Hazırlanması

200 µmol/L konsantrasyonundaki stok kloramin-T çözeltisi, uygun oranlarda dilüe edilerek, 10, 20, 30, 50, 80, 100 ve 200 µmol/L konsantrasyonlarında standart seri hazırlandı. Standartlar numune gibi çalışıldı.

CV değeri;

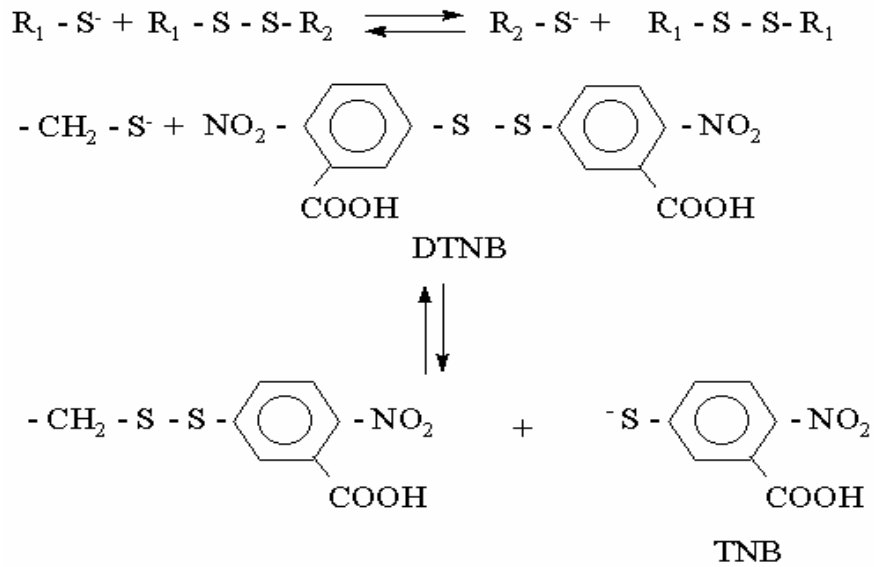
	Ölçüm sayısı	Ort ±S.D. (µmol/L)	CV (%)
CV	15	112 ± 6,8	6,0



Şekil 3. 8. AOPP standart grafiği

3.2.7. Tiyoil Tayini

Plazma tiyoil seviyelerinin tayini, Hu ML ve arkadaşlarının (86) geliştirdiği metotla gerçekleştirildi. Metod serbest tiyoil gruplarının 5,5-ditiyo bis(2-nitrobenzoik asit) (DTNB) ile oksitlenmesi sırasında oluşan koyu sarı renkli 5-tiyo-2-nitrobenzoik asit (TNB)'in renk şiddetinin 412 nm dalga boyunda ölçülmesi esasına dayanır (86).



Şekil 3. 9. TNB oluşum reaksiyonu

Çözeltiler

- 0.1 M Tris-HCl tamponu, pH 8.2 (10 mM EDTA içerir)
- 10 mM DTNB (metanolde hazırlanır)
- 1.0 mM GSH (stok standart)

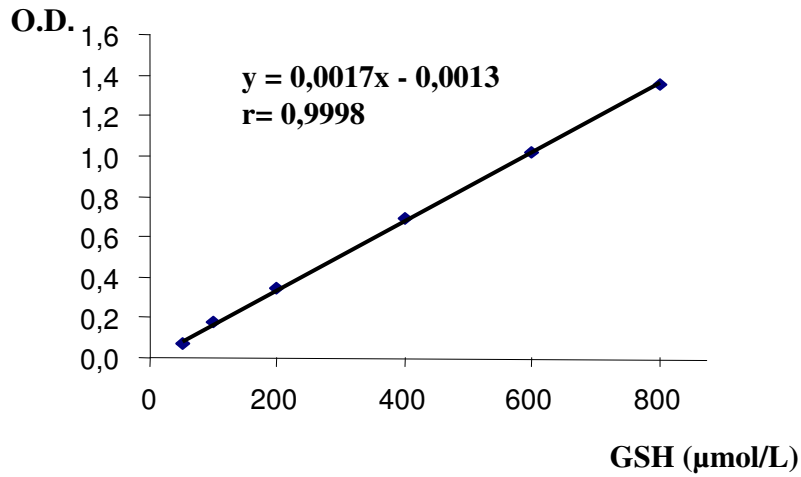
Çalışma

	Kör	Kontrol	Numune
Tris-HCl	1.05 mL	1.0 mL	1.0 mL
Metanol	-	0.05 mL	-
Plazma	-	0.05 mL	0.05 mL
DTNB	0.05 mL	-	0.05 mL

DTNB ilavesiyle inkübasyon süresi başlatıldı. Kör, kontrol ve numune tüpleri 25 °C' de 15 dakika inkübe edildi. Kör tüpüne karşı, kontrol ve numune tüplerinin absorbanansı 412 nm dalga boyunda ölçüldü. Değerlendirme standart grafik üzerinden yapıldı.

Standart Serinin Hazırlanması

Stok GSH (1.0 mM) çözeltisi, 50, 100, 200, 400, 600 ve 800 µmol/L konsantrasyonlarında standart seri oluşturacak şekilde Tip-I su ile dilüe edildi ve her bir standart, numune gibi çalışılarak GSH (µmol/L) konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbanans değeriyle standart grafik çizildi (Şekil 3. 10). Standart grafikten bulunan plazma tiyol seviyeleri, µmol/L olarak verildi.



Şekil 3. 10. Tiyol standart grafiği

CV değeri;

	Ölçüm sayısı	Ort ±S.D. (µmol/L)	CV (%)
CV	15	84,3 ± 1,1	1,2

3. 3. İSTATİSTİKSEL DEğERLENDİRME

Çalışma gruplarından elde edilen veriler, SPSS 15.0 for Windows Evaluation Version paket programı kullanılarak, istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

İstatistiksel analiz, ölçülebilen verilerin dağılımı Aritmetik Ortalama ± Standart Sapma olarak tanımlandı. İki grup arasındaki farka Student-*t* testi kullanılarak değerlendirildi. Değişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon katsayısına göre hesaplandı. Değişkenler arasında regrasyon eğrisi çizildi.

Tüm istatistiksel karşılaştırmalarda, anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma gruplarımızı oluşturan kontrol ve preeklampitik grubu gebelerin klinik özellikleri Tablo 4. 1.'de verilmiştir.

Tablo 4. 1. Preeklampsi ve kontrol gruplarının klinik özellikleri

	PE*¹(n= 30) (Ort ± SD)	K*²(n= 30) (Ort ± SD)	t	p
Yaş (yıl)	28,83 ± 6,7	27,77 ± 5,8	0,6	0,49
Gebelik haftası (hafta)	35,03 ± 3,2	35,10 ± 3,3	0,1	0,93
Sistolik Kan B. (mmHg)	151 ± 9,7	111 ± 12	14,0	0,001
Diastolik Kan B. (mmHg)	94 ± 11,9	66 ± 7,2	10,9	0,001
Ürik Asit (mg /dL)	4,88 ± 0,4	3,67 ± 0,4	11,7	0,001

(PE*¹: Preeklampsi Grubu; K*²: Kontrol Grubu)

Tablo 4. 1'de görüldüğü gibi; kontrol grubundaki gebelerin yaşları ve gebelik haftaları, preeklampitik gruba karşılaştırıldığında fark, istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05).

Kontrol grubunun sistolik kan basıncı ortalaması ve diastolik kan basıncı ortalaması, preeklampatik grupla karşılaştırıldığında fark, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Kontrol grubunun ürik asit düzeyi $3,67 \pm 0,4$ iken preeklampatik grupta ise $4,88 \pm 0,4$ idi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Tablo 4. 2. Preeklampsi ve kontrol gruplarının biyokimyasal parametreleri

	PE*¹(n= 30) (Ort ± SD)	K*²(n= 30) (Ort ± SD)	t	p
AST (U/L)	31 ± 11,4	24 ± 5,1	4,6	0,001
ALT (U/L)	24 ± 11	19 ± 4,4	2,3	0,02
LDH (U/L)	344 ± 98,4	152 ± 30,5	10,2	0,001
Trigliserit (mg/dL)	252 ± 39	107 ± 19	18,1	0,001
Kolesterol (mg/dL)	213 ± 15,8	179 ± 15,5	8,5	0,001
LDL (mg/dL)	119 ± 15	97 ± 15	5,6	0,001
HDL (mg/dL)	44,2 ± 7,2	60,8 ± 7,2	8,8	0,001

(PE*¹: Preeklampsi Grubu: K*²: Kontrol Grubu)

Tablo 4. 2’de görüldüğü gibi; preeklampsi ve kontrol gruplarının karaciğer fonksiyon testleri [aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) ve laktat dehidrogenaz (LDH)] ve lipid profilleri [trigliserit, kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL)] karşılaştırıldığında, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Tablo 4. 3.’de görüldüğü gibi; kontrol grubuna göre preeklampatik grupta MDA düzeyi önemli derecede yüksek bulunurken SOD aktivitesi de önemli derecede düşük bulundu ($p<0,001$).

Preeklampatik gebelerde ET-1 düzeyi önemli derecede yüksek bulunurken, NO düzeyi önemli derecede düşük bulundu ($p<0,001$). Ayrıca endojen antioksidan bir parametre olan tiyolün preeklampatik grupta anlamlı derecede düşük bulunması ($p<0,001$), yükselmiş MDA değerlerine karşı bir yanıtın göstergesidir.

Bir protein oksidatif belirteci olan AOPP, kontrol grup gebeleriyle kıyaslandığında, preeklampitik gebelerde yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$).

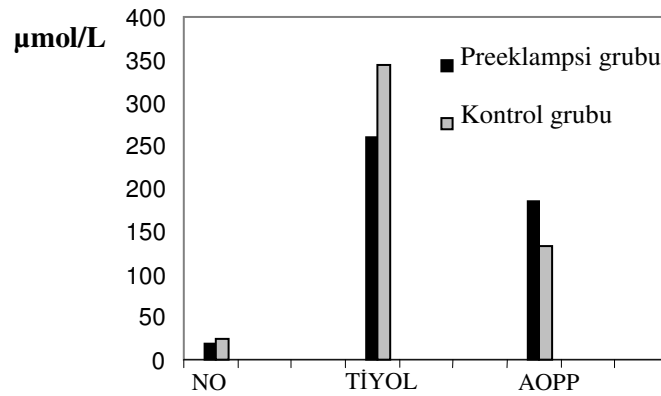
Plasentanın maruz kaldığı ve oksidan ajanların neden olduğu iskemik olayların bir göstergesi olan IMA, preeklampitik grupta kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p < 0,001$).

Tablo 4. 3. Preeklampsi ve kontrol gruplarının IMA, ET-1 ve oksidatif stres belirteçleri

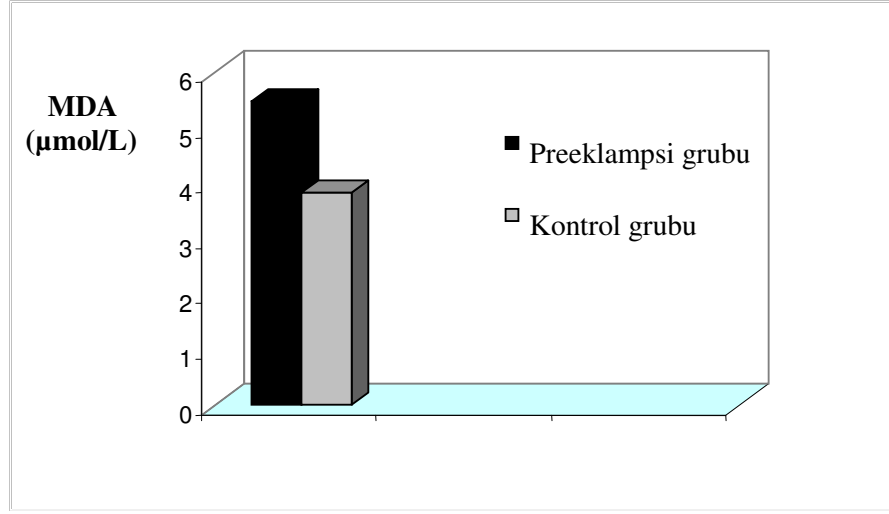
	PE*¹ (n= 30) (Ort ± SD)	K*² (n= 30) (Ort ± SD)	t	p
MDA (µmol/L)	5,5 ± 0,7	3,83 ± 0,74	8,4	0,001
SOD (U/mL)	0,032 ± 0,01	0,059 ± 0,017	7,7	0,001
NO (µmol/L)	19,17 ± 1,1	23,5 ± 1,9	10,5	0,001
Tiyol (µmol/L)	259,3 ± 33	344,1 ± 30,3	10,4	0,001
AOPP (µmol/L)	185 ± 14,6	132,2 ± 14,8	13,8	0,001
IMA (U/ mL)	91,75 ± 16,4	79,76 ± 10,8	3,3	0,001
ET-1 (ng/mL)	0,29 ± 0,04	0,23 ± 0,04	5,1	0,001

(PE*¹: Preeklampsi Grubu; K*²: Kontrol Grubu)

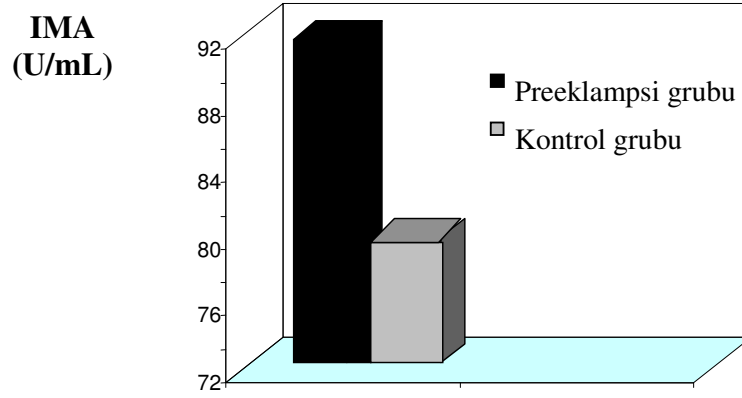
Kontrol ve preeklampitik grubu gebelerin NO, Tiyol ve AOPP düzeylerini gösteren grafik Şekil 4. 1’de sunulmuştur.



Şekil 4. 1. Gruplar arasında NO, Tiyol ve AOPP düzeyleri



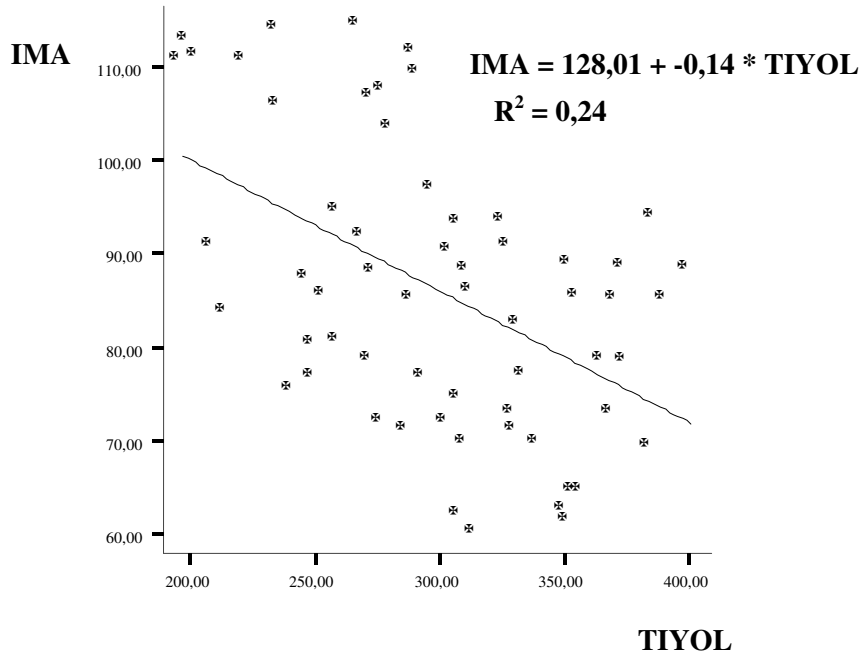
Şekil 4. 2. Gruplar arasında MDA düzeylerinin karşılaştırılması



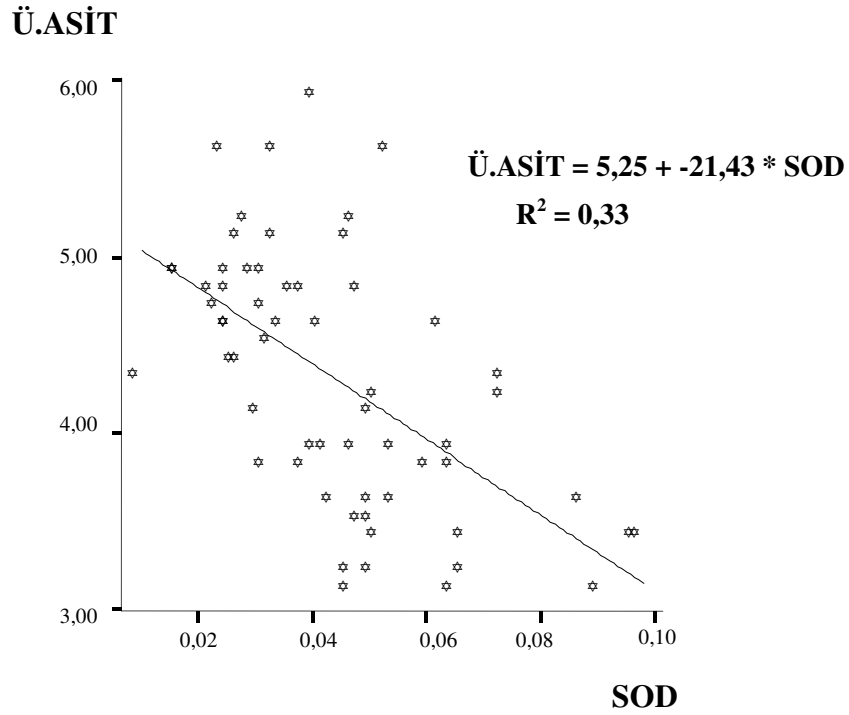
Şekil 4. 3. Gruplar arasında IMA düzeylerinin karşılaştırılması

Kontrol ve preeklampitik grubu gebelerin MDA düzeylerini gösteren grafik Şekil 4. 2'de IMA düzeylerini gösteren grafik Şekil 4. 3'de sunulmuştur.

IMA ile Tiyoil arasındaki regrasyon eğrisi Şekil 4. 4, ürik asit ile SOD arasındaki regrasyon eğrisi Şekil 4. 5, ürik asit ile ET-1 arasındaki regrasyon eğrisi Şekil 4. 6, MDA ile LDL arasındaki regrasyon eğrisi Şekil 4. 7'de tanımlayıcılık katsayılarıyla birlikte (R^2) gösterilmiştir.

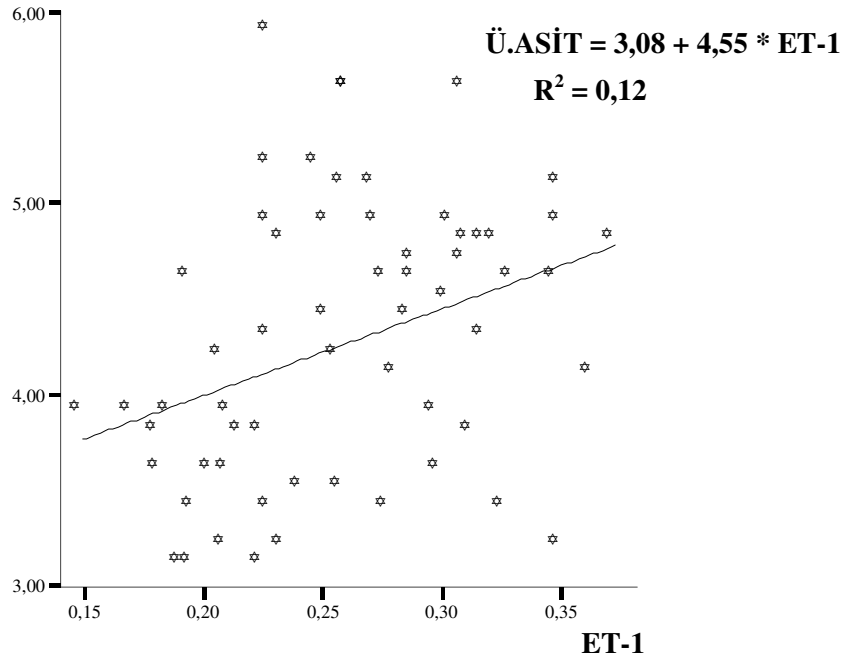


Şekil 4. 4. IMA ile Tiyol regresyon eğrisi

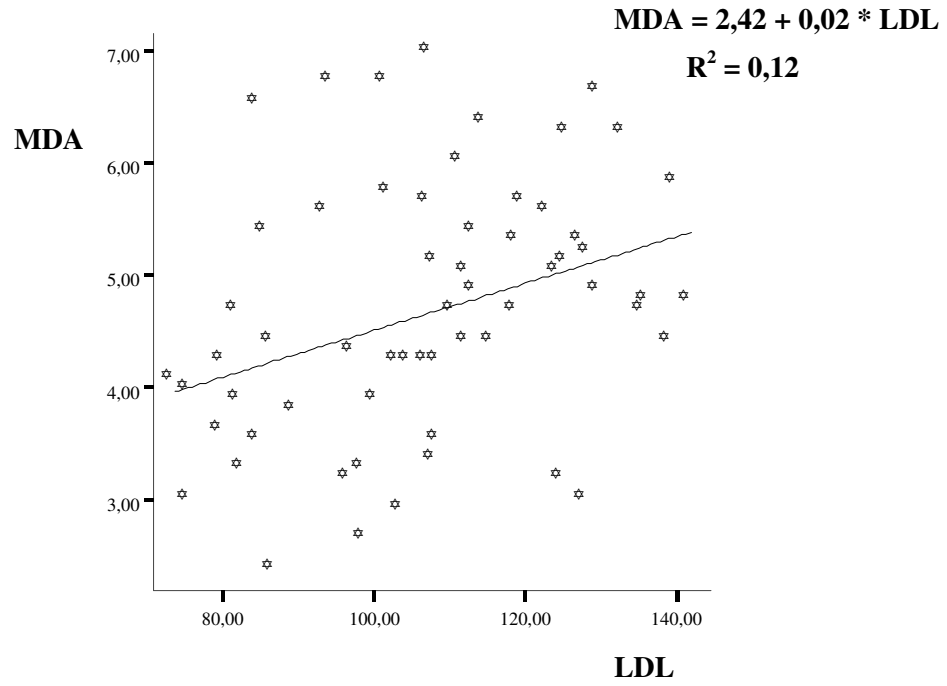


Şekil 4. 5. Ürik asit ile SOD regresyon eğrisi

Ü.ASİT



Şekil 4. 6. Ürik asit ile ET-1 regresyon eğrisi



Şekil 4. 7. MDA ile LDL regresyon eğrisi

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Tüm dünyada maternal ve perinatal morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni olan preeklampsi patofizyolojisini aydınlatmak için pek çok çalışma yapılmış ve birçok teori öne sürülmüş olmasına rağmen, etyoloji ve patogenezi hala tam olarak açıklığa kavuşturulmuş değildir. Etiyolojide suçlanan faktörler arasında yaş, sosyoekonomik durum ve beslenmeden immunogenetik nedenlere kadar pek çok değişik faktör sayılabilmektedir. Bu hastalığın temelindeki ortak görüş, hastalıkta meydana gelen genel arterioller konstriksiyon ve bu arterlerde vazopressör hormonlara ve maddelere karşı azalan sensitivite veya bu maddelerin dolaşımdaki seviyelerinde meydana gelen artış ve azalışlardır (87).

Preeklampsinin bilinen etyolojik bulgularından olan sistolik/diastolik basıncın ve kan ürik asit düzeyinin yükselmesi ve proteinüri çalışma gruplarımızda literatüre uygun olarak bulunmuştur.

Preeklamptik kadınların bütün vazokonstriktörlerin etkilerine normal gebe kadınlardan daha hassas oldukları bilinmekte olup, bu durum prostasiklin gibi endojen vazodilatörlerin relatif eksikliğine bağlanmaktadır. Endotel hasarı aynı zamanda yaygın protein sızıntısı ve hücre membran bütünlüğünün kaybına da yol açar. Bu durumun proteinüri ile periferik ve pulmoner ödemin gelişmesi şeklinde gösterilmektedir (88).

Preeklampitik gebelerin karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT ve LDH aktiviteleri) ile ve lipid profil (kolesterol, trigliserit, HDL ve LDL) parametreleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,05$). Bu bulgularımız literatür bilgileri ile uyum içindeydi (89-91). Ayrıca preeklampitik gebelerde, proteinüri ile birlikte total protein ve albümin değerleri de önemli düzeyde düşük bulundu.

Uotila ve arkadaşları (92) preeklampitik olgularda lipid peroksit düzeylerinin normal gebelerden daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Preeklampitik olgularda antioksidan aktivitenin ya yeterince fonksiyon gösteremediğini ya da antioksidan yanıtın artmasına rağmen antioksidan sistem kapasitesinin artmış oksidatif yükü dengeleyemediğini belirtmektedirler.

Lipid peroksidasyonunun gebeliğe bağlı hipertansiyona neden olan bir faktör olduğu ileri sürülmüştür. Birçok çalışma plazma lipid peroksidasyon ürünlerinin preeklampitik hastalarda sağlıklı gebelere göre daha yüksek olduğunu göstermiştir (93-95). Preeklampside lipid peroksitlerin kaynağı tam olarak anlaşılammış olsa da, invazyon yetersizliğine bağlı olarak perfüzyonu bozulmuş plasental dokuda serbest radikal üretiminin artabileceği ve bu artışın sonucu olarak da generalize lipid peroksidasyonunun görülebileceği düşünülmektedir (94). Gerçekten de plasentada lipid peroksidasyonunun varlığı ve preeklampside plasental lipid peroksidasyon ürünlerinin sağlıklı gebelere göre artmış olduğu gösterilmiştir (96).

Lipid peroksidasyonunun son ürünleri alkoller, eterler, ketonlar ve aldehitler olmakla beraber bunlar arasında en fazla toksik etkiye sahip moleküller aldehitlerdir. Bunlardan biri olan malondialdehit (MDA), hücrelerde çok zararlı etkilerinin olması ve biyokimyasal olarak tayinin kolay ve doğru olarak yapılabilmesinden dolayı vücutta lipid peroksidasyon düzeyinin tespitine yönelik çalışmalarda en çok tercih edilen parametre olmuştur.

Bu çalışmada da plazmada lipid peroksidasyon düzeyinin tayini için MDA seviyeleri ölçülmüştür. Serum MDA düzeyi kontrol grubunda $3,83\pm 0,74$ $\mu\text{mol/L}$, preeklampitik grupta ise $5,5\pm 0,7$ $\mu\text{mol/L}$ olarak saptandı, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$). Oluşan bu lipid peroksidasyonu ürünlerinin de anne vasküler endotelindekibozukluklara yol açan faktörler arasında olduğu ileri sürülmüştür (97).

Bunun nedeni olarak da, preeklampitik olgularda antioksidan aktivitenin yetersizliği öne sürülmüştür (47).

İlhan ve arkadaşları (94), preeklampsi patogeneğinde lipid peroksidasyonunu değerlendirdikleri çalışmalarında, plazma MDA düzeylerini preeklampitik gebelerde sağlıklı gebelere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunu göstermişlerdir.

Yine Çekmen ve arkadaşları (98) da benzer sonuçlar elde etmişler ve preeklampside vasküler fonksiyon bozukluğu ve artmış oksidatif stresin anormal lipid metabolizmasına bağlı olabileceği sonucuna varmışlardır.

Çalışmamızda LDL ile MDA arasında saptamış olduğumuz korelasyon, bu bulgu ile paralellik göstermektedir.

Aydın ve arkadaşları (93) çalışmalarında preeklampitik grupta plazma MDA düzeylerinin, sağlıklı gebelere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermişlerdir. Çalışmalarında lipid peroksidasyonu ve serbest oksijen radikallerinin kaynağı olan fetoplazental ünitenin zayıflamış perfüzyonunu desteklediğini ileri sürmüşlerdir. Ayrıca lipid peroksidasyonu ile gelişen endotel disfonksiyonun preeklampsi patogeneğinde anahtar bir rol oynayabileceğini savunmuşlardır.

Plazma tiyol grupları, oksidatif strese karşı koruyucu bir biyolojik belirteçdir. Aslında bütün plazma tiyol grupları proteinlerle birleşmiştir ve albümin gibi plazmada bol bulunan proteinler, ekstrasellüler antioksidan gücünün bir kısmını kaybederler. Bundan dolayı, düşük tiyol düzeyleri protein oksidasyonunun, erken ürünleri olarak değerlendirilir. Plasental fonksiyonların korunmasında ve oksidatif hasara maruz kalan proteinlerin rejenerasyonu için kullanılan spesifik antioksidan mekanizma preeklampitik plasentalarda adaptif olarak azalmıştır (99).

Biz de çalışmamızda, kontrol grubu tiyol düzeylerini $344 \pm 30,3$ $\mu\text{mol/L}$ olarak bulurken, preeklampitik grubun tiyol düzeyini $259,3 \pm 3,3$ $\mu\text{mol/L}$ olarak bulduk ve gruplar arasındaki bu fark anlamlı olarak belirlendi ($p < 0,05$). Tiyol düzeyindeki bu düşüş protein oksidasyonunun ve preeklampitik grupta antioksidan savunma sisteminin azalmış bir göstergesi olarak değerlendirilebilir.

Llurba ve arkadaşları (100) da oksidatif hasara duyarlı olan tiyol gruplarının plazma düzeylerinin preeklampitik hastalarda kontrol grubuna göre düşük bulmuşlardır. Çalışmamızda antioksidan bir enzim olan süperoksit dismutazın (SOD) aktivitesi değerlendirildi. Kontrol grubunun SOD aktivitesi $0,059\pm 0,017$ U/mL olarak bulunurken, preeklampitik grubun SOD aktivitesi $0,032\pm 0,01$ U/mL olarak bulundu. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Bu sonuç literatürdeki birçok çalışma ile benzerlik göstermektedir (93, 94, 101).

Chamy ve arkadaşları (101) çalışmalarında preeklampitik gebelerde SOD aktivitesini anlamlı olarak düşük bulmuşlardır ve bu düşük SOD aktivitesini, SOD üretimindeki yetersizliğe bağlı olarak, süperoksit anyonu ile nitrik oksitinin reaksiyonu sonucu üretilen yüksek peroksinitrit seviyelerine bağlamışlardır. Aynı zamanda preeklampitik gebelerde çoğunlukla rastlanan düşük NO düzeyleri tespit edilmiştir (93, 102, 103).

Bununla birlikte preeklampitik gebelerle ilgili bazı çalışmalarda yüksek (104), düşük (105) ve değişmeyen (106) NO düzeyleri bulunmuştur.

Biz de çalışmamızda kontrol grubunda NO seviyelerini $23,5\pm 1,9$ $\mu\text{mol/L}$ olarak bulurken, preeklampitik grubunda $19,17\pm 1,1$ $\mu\text{mol/L}$ olarak bulduk. Gruplar arasındaki bu fark anlamlı olarak belirlendi ($p<0,05$).

Plazma NO seviyelerindeki bu düşüş birçok mekanizma ile ilgili olabilir. NO sentezinin azalmış olabileceği gibi NO inhibitörlerinin artışına da bağlı olabilir (107). Azalmış NO üretimi ile birlikte, artmış ET-1 seviyesi yüksek bir vasküler direncin sonucu olabilir (103).

Seligman ve arkadaşları (105) preeklampside NO'nun rolünü araştırmak amacıyla 26 preeklampitik ve 26 normotansif gebe üzerinde yaptıkları çalışmalarında, serum nitrit ve nitrat düzeylerinin preeklampitik gebelerde kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğunu göstermişlerdir. Azalmış NO sentezinin preeklampside ortaya çıkan patofizyolojik değişikliklere katkısının olabileceği sonucuna varmışlardır.

Benzer bir şekilde Li ve arkadaşlarının (108) yaptıkları çalışmada NO için ikinci haberci olan cGMP düzeyleri araştırılmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında nitrit, nitrat ve cGMP düzeylerinin preeklampitik gebelerde anlamlı olarak daha düşük olduğu gösterilmiştir.

Preeklampsinin etiyojisine yönelik yapılan çalışmalarda endotel hücre aktivasyon ya da fonksiyon bozukluğu oluşununun preeklampsi patogenezinde önemli rolünün olduğu kabul edilmektedir. Fakat bu endotel değişikliğin sebeplerinin ne olduğu halen tartişılmakta olan bir konudur (109).

Roberts ve arkadaşları (110) preeklampside dolaşım sistemi ve diğer organ patolojilerinin diffüz maternal endotel disfonksiyona sekonder olarak geliştiğini ne sürmüşlerdir. Daha sonra bu hipotez geliştirilerek iki yol ileri sürülmüştür. Birincisi, bazı kadınların endotel disfonksiyona daha duyarlı olması veya hipertansiyon, tip II diabetes mellitus gibi endotel disfonksiyona eğilim oluşturan bir patolojinin varlığıdır. İkincisi ise endotel disfonksiyon, generalize sistemik maternal enflamatuar yanıtın bir sonucu şeklinde açıklanmıştır (111).

Preeklampsi, annede vazokonstriksiyon ve hipoperfüzyon oluşumunu, fetusta kan akımının azalması ve büyümenin gerilemesini içeren multisistemik bir hastalıktır. Primer bozukluk geniş dağılımlı hücre harabiyeti ve endotel hücre bozukluğu gibi gözükmektedir (112).

Hipoksi, iskemi ve hidrodinamik stresler ET-1 oluşumuna neden olmaktadır (113).

Çalışmamızda serum ET-1 düzeyleri preeklamptik grupta kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde artış göstermiştir ($p < 0,001$).

Preeklampside endotelinin artış mekanizması tam olarak bilinmemesine karşın bununla ilgili hipotezler ileri sürülmüştür. Birincisi; ET-1 endotel ve vasküler düz kas tabakası arasındaki bağlantıda lokal faktör olarak görev yapar. Bu anatomik bağlantıların bozulması lokal bölgelerden dolaşıma endotelinin salınımına yol açmaktadır. Buna bağlı olarak periferik kan seviyesinde yükselişe neden olmaktadır. İkincisi; etkilenen endotelyumdan hem periferik kanda hem de lokal endotelinin anormal üretimi bu artışın kaynağı olabilir. Üçüncüsü; preeklamptik gebelerdeki plasental veya fetal dokulardan ET-1 'in artmış üretimi veya maternal dolaşıma artmış difüzyon bu yüksek düzeylerin nedeni olduğu şeklinde açıklanmıştır. Gerçekten de trofoblastik ET-1'in artmış mRNA ekspresyonu preeklamptik gebelerde normal gebelere göre yüksek bulunmuştur (114).

Ayrıca artmış ET-1 düzeylerinin nedenleri arasında, klirensindeki bozukluk, reseptörlerindeki fonksiyonel ve yapısal değişiklik veya NO ile ET-1 arasındaki feedback mekanizması sayılabilir (115, 116).

Çalışmamızda preeklampitik grupta ürik asitin, hem SOD ile hem de ET-1 ile korelasyon göstermesi renal fonksiyonun olumsuz yönde etkilendiğinin göstergesidir.

Clark ve arkadaşları (117) yapmış oldukları çalışmalarında ürik asitin ET-1 ile önemli bir ilişki gösterdiğini tespit etmişlerdir. Preeklampitik gebelerdeki artmış ET-1 düzeylerinin renal vazokonstriksiyona bağlı olabileceğini savunmuşlardır.

Yapısal proteinlerin oksidatif modifikasyonları hastalıkların etyolojisinde önemli rol oynayabileceği ileri sürülmektedir (118).

Protein oksidasyon ürünleri arasında yer alan protein ileri oksidasyon ürünlerinin (AOPP) plazma konsantrasyonu, oksidasyona uğramış proteinlerin (özellikle albümin) oksidatif hasarı için etkin bir belirteçtir (119).

Llurba ve arkadaşları (100) , protein oksidasyon hasarının belirteci olarak AOPP düzeylerini preeklampitik hastalardaki çalışmalarında, gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edememişlerdir.

Oysa biz çalışmamızda preeklampitik grupta AOPP düzeyini $185 \pm 14,6$ $\mu\text{mol/L}$ bulurken, kontrol grubunda ise $132,2 \pm 14,8$ $\mu\text{mol/L}$ bulduk ve gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,001$).

Albüminin tiyol grupları normal insan plazmasının antioksidan kapasitesinin önemli bir kısmını oluşturduğu bilinmektedir (86, 120). Çalışmamızda da tiyol düzeyinin preeklampitik grupta düşük bulunması, proteinlerle ilgili antioksidan mekanizmanın yetersiz kaldığı ve bunun sonucunda da insan serum albüminin okside olabileceği bunun da AOPP'nin artışıyla ilgili olduğu ileri sürülebilir.

Birçok çalışmada da AOPP'nin artmış düzeyinin myeloperoksidaz (MPO) aracılı okside insan serum albüminin ürünü olduğu şeklinde ifade edilmiştir (121). Noyan ve arkadaşları da (122) preeklampitik gebelerde MPO düzeylerini, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulmuşlardır.

Preeklampsinin etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte patolojinin plasentadaki hipoksi ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Bu yönde Keelan ve arkadaşlarının (123) çalışmalarında preeklampitik gebelerin laktat dehidrogenaz (LDH) aktivitesi ve plasental gen ekspresyonu

artışını tespit etmişlerdir. Çalışmamızda da preeklampitik grupta LDH aktivitesinin kontrol grubuna göre yüksek çıkması, plasental hipoksinin varlığını göstermektedir.

İskemi, hipoksi, asidoz ve serbest radikal hasarları albüminin N-terminal bölgesinin kobalt, bakır ve nikel gibi metallerin bağlanma kapasitesini değişime uğratar (124).

Plasental iskemi-reperfüzyon sonunda oluşan reaktif oksijen türleri (ROT), lipid ve protein oksidasyon ürünlerinin oluşmasına neden olmaktadır. Artmış oksijen ihtiyacı ya da azalmış kan akımı iskeminin mekanizmasında sorumlu tutulabilir.

Çalışmamız da IMA düzeyleri, preeklampitik grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$). Bu artış, plasental iskemi ve reaktif oksijen türlerinin oluşumunu düşündürülebilir.

İstatistiksel değerlendirme sonucunda IMA'nın, Tiyol ile negatif yönde korelasyon göstermesi, antioksidan mekanizmanın serbest radikalleri nötralize etmekte yetersiz kalışına bağlı serbest radikallerin IMA'nın artışına katkı sağladığının göstergesi olabilir.

İleriki çalışmalarda preeklampitik gebelerin, plazma IMA düzeyleri analiz edilerek fetusun ne ölçüde iskemi veya hipoksiye bağlı oksidatif strese maruz kaldığını ve bunu nötralize etmek için bu gebelere vitamin C ve E gibi antioksidan desteğin hangi ölçüde verilmesi gerektiği önerilebilir.

Çalışmamızın bulguları birlikte değerlendirildiğinde preeklampitik gebelerde; antioksidan parametreler olan Tiyol ve SOD düzeylerinin düşüklüğü ile oksidatif strese karşı savunmanın yetersiz kaldığını ve bunun da etkisiyle artan protein oksidasyonun ürünü olan AOPP düzeyinin yükseldiği, reaktif oksijen türlerinin tetiklediği lipid peroksidasyonun ürünü MDA düzeyinin yükseldiği, endotel disfonksiyon varlığında azalmış NO üretiminin ve yüksek bir vasküler direncin sonunda ET-1 seviyesinin yükseldiği, hipoksi ve plasental iskemi-reperfüzyon ile de IMA düzeylerinin yükseldiği söylenebilir.

Gelecekte endotelin antikorları ve endotelin dönüştürücü enzim inhibitörleri preeklampside klinik yararlılığı araştırılabilir. AOPP'nin yüksek olması preeklampside enflamasyon durumunu gösterebileceği için ileriki çalışmalarda AOPP'ye ek olarak PCC'nin (protein karbonil içeriği) ve MPO'nun (myeloperoksidaz) ölçülmesi yararlı olabilir.

6. KAYNAKLAR

1. Fisher T, Schneider M. Vasculer reactivity in patients with preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183(6): 1490-1494.
2. Sibai BM. Hypertension in pregnancy in: Gabbe SG, Niebly JR, Simpson JL. *Obstetrics Normal & Problem Pregnancies*. Churcill Livingstone 1996, pp 935-987.
3. Hubel CA. Oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia. *Proc. Society for experimental Biology and Medicine* 1999; 222 (3): 222-235.
4. Özkınay E, Kazandı M. Preeklampsi. Beksaç MS, Demir N, Koç A, Yüksel A (ed). *Obstetrik Maternal-Fetal Tıp & Perinatoloji*, MN Medikal & Nobel Basın Yayın Ticaret 2001, ss 625-652.
5. Kaya E. Gebelik hipertansiyonu, Preeklampsi-eklampsi. Beksaç MS, Demir N, Koç A, Yüksel A (ed). *Obstetrik Maternal-Fetal Tıp & Perinatoloji*, MN Medikal & Nobel Basın Yayın Ticaret 2001, ss 661-675.

6. Şen C. Management of Severe Preeclampsia and Eclampsia. In Asım Kurjak (ed) Textbook of Perinatal Medicine. Parthenon Publishing, London, UK, 1998.
7. Ökten F, Şen S, Gebelikte Hipertansif Hastalıklar, Preeklampsi, Eklampsi ve Hellp Sendrom'unda Obstetrik Anestezi. Ankara Ü Tıp Fak Dergisi 2002; 55(1): 73-84.
8. Dekker GA, Sibai BM. Early detection of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1999; 1(165): 160:172.
9. Evelyne R, Couturier A. The prognosis of pregnancy in women with chronic hypertension. Am J Obstet Gynecol 1994; 171: 1410-1416.
10. Stirling Y, Wodf U, North WRS, Seghatchion MS, Meade TW. Haemostasis in normal pregnancy. Thromb Haemost 1984; 52: 178-182.
11. Şen C. Preeklampside maternal mortalite ve morbidite. İ.Ü. Tıp Fak Maternal Mortalite ve Morbidite Sempozyumu. İstanbul, 1999,ss 17-43.
12. Sibai BM, Ewel M, Levine RJ et al. Risk factors associated with preeclampsia in healthy nulliparous women. Am J Obstet Gynecol 1997; 177: 1003-1010.
13. Granger JP, Alexander BT, Bennet WA, Khalil RA. Pathophysiology of pregnancy-induced hypertension. Am J Hypertens 2001; 14: 178-185.
14. Cruikshank DP, Wigton TR, Hays P. Maternal physiology in pregnancy in: Gabbe SG, Niebly JR, Simpson JL (eds). Obstetrics Normal & Problem Pregnancies. Churcill Livingstone 1996, pp 91-109.
15. Başbuğ M, Aygen E, Tayyar M, Tutuş A et al. Correlation between maternal thyroid function tests and endothelin in preeclampsia-eclampsia. Obstet Gynecol 1999; 94: 551-555.
16. Şen C, Madazlı R, Ocak V. Gebelikte hipertansiyon tanım ve sınıflandırma. Perinatoloji Dergisi 1993;1: 7-10.
17. Branch DW, Dudley DJ, Mitchell MD. Preliminary evidence for homeostatic mechanism regulating endothelin production in preeclampsia. Lancet 1991; 337: 943-945.
18. Nova A, Sibai BM, Barton JR, Mercer BM, Mitchell MD. Maternal plasma levels of endothelin. Am J Obstet Gynecol 1991; 165: 724-727.
19. Firth JD, Ratcliffe PJ, Raine AEG, Ledingham JGG. Endothelin. An important factor in acute failure. Lancet 1988; 2: 1179-1181.

20. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Goto K, Masaki T. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411-415.
21. Barton M, Kiowski W. The therapeutic potential of endothelin receptor antagonists in cardiovascular disease. *Curr Hypertens Rep.* 2001; 3: 322-330.
22. Schiff E, Ben-Baruch G, Peleg E, Rosenthal T, Akoley M, Mashiach S. Immunoreactive circulating endothelin-1 in normal and hypertensive pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 624-628.
23. Taylor RN, Varma M, Teng NH, Roberts JM. Women with preeclampsia have higher plasma endothelin levels than women with normal pregnancies. *J Clin Endocrinol Metabol* 1990; 71: 1675-1677.
24. Nakajo S, Sugiura M, Snajdan RM, Boechue FH. Solubilization and identification of human placental endothelin receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 164: 205-211.
25. Usuki S, Saitoh T, Sawamura T, Suzuki N et al. Increased maternal plasma concentrations of endothelin-1 during labor pain or delivers and the existence of large amount of endothelin in amniotic fluid. *Gynecol Endocrinol* 1990; 4: 9-19.
26. Mastrogiannis DS, O'Brien WF, Krammer J, Benoi R. Potential role of endothelin-1 in normal and hypertensive pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1711-1716.
27. Masaki T. The discovery, the present state and the future prospects of endothelin. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 13: 51-54.
28. Bhagavan NV. *Medical Biochemistry* (4 th ed). Harcourt/ Academic Press, Massachusetts 2002, pp 345-347.
29. Nathan C. Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. *FA SEB J* 1992; 6: 3051-3064.
30. Bories P, Bories C. Nitrate determination in biological fluids by an enzymatic one-step assay with nitrate reductase. *Clin Chem* 1995; 41: 904-947.
31. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide. *Physiology, pathophysiology and pharmacology.* *Pharmacol Reviews* 1991; 43: 109-137.
32. Mashage H. Nitric oxide determinations: Much ado NO-thing? *Clin Chem Int J Lab* 1997; 43: 553-556.

33. Albrecht EW, Stegeman CA, Heeringa P, Henning RH et al. Protective role of nitric oxide synthase. *J Pathol* 2003; 199: 8-17.
34. Knock GA, Poston L. Bradykinin-mediated relaxation of isolation maternal resistance arteries in normal pregnancy and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1668-1674.
35. Cross CE. Oxygen radicals and human disease. *Anr Intern Med* 1987; 107: 526-545.
36. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine*. Oxford Science Publications 2001, pp 22-24.
37. Serafini M, Del Rio D. Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the total antioxidant capacity the right tool? *Redox Report* 2004; 9(3): 145-152.
38. Halliwell B. Reactive oxygen species in living system: source, biochemistry and role in human disease. *Am J Med* 1991; 91: 14-21.
39. Cheseeman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull* 1993; 49: 481-493.
40. Walsh SW, Wang Y. Secretion of lipid peroxides by human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1462-1466.
41. Wir JJ. Lipid peroxidation in preeclamptic and eclamptic pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Repro Biol* 1996; 64: 51-54.
42. Darley-Usmar V, Halliwell B. Nitric oxide and oxygen radicals: a question of balance. *FEBS Lett* 1995; 369: 131-135.
43. Valdez LB, Arhaiz SL, Bustamante J et al. Free radical chemistry in biological systems. *Biol Res* 2000; 33: 1-8.
44. Halley AE, Cheseeman KH. Measuring free radical reactions in vivo. *Br Med Bull* 1993; 49(3): 494-495.
45. Dormandy TL. In praise of peroxidation. *Lancet* 1998; 12: 11-26.
46. Davidge ST, Hubel CA, Brayden RD, Capeless EC, Mc Loughlin MK. Sera antioxidant activity in uncomplicated and preeclamptic pregnancies. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 897-901.
47. Sağol S, Özkınay E. Preeklampsi etyopatogenizinde lipid peroksidasyonu. *T Klin Jinekolo Obst* 2000; 10: 7-15.

48. Garzetti GG, Trangulli AL, Cugini AM, Mazzanti L et al. Altered lipid composition, increased lipid peroxidation and altered fluidity of the membrane as evidence of platelet damage in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 337-340.
49. Cester N, Mazzanti L, Benedetti G, Cugini AM et al. Pregnancy-induced hypertension: Observations on chemical-physical properties of syncytiotrophoblast plasma membranes from human placenta. *Clin Exp Hypertens Pregn* 1998; 8: 57-66.
50. Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reactive oxygen particles and antioxidant defence. *Office Journal of the Turkish Nephrology* 1997; 3-4: 92-95.
51. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free radicals in biology and medicine*. Oxford. Clarendon Press. 1996; 10-19, 86-130, 196.
52. Bruce AF, Crapo JD. Biology of disease; free radicals and tissue injury. *Lab Invest* 1982; 47: 412-426.
53. Poranen AK, Ekblad U, Uotila P, Ahotupa M. Lipid peroxidation and antioxidant in normal and preeclamptic pregnancies. *Placenta* 1996; 17(7): 401-405.
54. Haenen GRMM, Vermeulen NPE, Timmerman H, Bast A. Effect of thiols on lipid peroxidation in rat liver microsomes. *Chem Biol Interact* 1989; 71: 201-212.
55. Sies H. Oxidative stress: Oxidants and antioxidants. *Exp Physiol* 1997; 82: 291-295.
56. Bindoli A, Rigobello MP. Mitochondrial thioredoxin reductase and thiol status. *Methods Enzymol*, 2002; 347: 307-316.
57. Netto LES, Kowaltowski AJ, Castillo RF, Vercesi AE. Thiol enzymes protecting mitochondria against oxidative damage. *Methods Enzymol* 2002; 348: 260-270.
58. Dean RT, Fu S, Stocker R, Davies MJ. Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation. *Biochem J* 1997; 324: 1-18.
59. Shacter E. Protein oxidative damage. *Methods Enzymol* 2000; 319: 428-436.
60. Berlett BS, Stadman ER. Protein oxidation in aging, disease and oxidative stress. *Biochem J* 1997; 322: 20313-20316.
61. Gallagher J, Zelenko O, Walts AD, Sigman DS. Protease activity of 1, 10-phenanthroline-copper (I). Targeted scission of the catalytic site of carbonic anhydrase. *Biochemistry* 1998; 37: 2096-2104.

62. Dalle-Donne I, Rossi R, Giustraini D, Milzani A. Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. *Clin Chim Acta* 2003; 329: 23-38.
63. Kayalı R, Çakatay U. Basic mechanisms of protein oxidation. *Cerrahpaşa J Med* 2004; 35: 83-89.
64. Çakatay U, Telci A. Oksidatif protein hasarı ve saptanmasında kullanılan marker'lar. *İst Ü Tıp Fak Mecmuası* 2000; 63: 314-317.
65. Alderman CJJ, Shah S, Foreman JC, Chain BM. The role of advanced oxidation protein products in regulation of dendritic cell function. *Free Radic Biol Med* 2002; 32: 377-385.
66. Witko-Sarsat V, Friedlander M, Capeillere-Blandin C, Nguyen Khoa T. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int* 1996; 49: 1304-1313.
67. Bar-Or, Lau E, Rao N, Bampos N. Reduction in the cobalt binding capacity of human albumin with myocardial ischemia. *Ann Emerg Med* 1999; 34: 56.
68. Bar-Or, Lau E, Winkler JV. A novel marker for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report *J Emerg Med* 2000; 19: 311-315.
69. Cobbe SM, Poole-Wilson PA: The time of onset and severity of acidosis in myocardial ischemia. *J Mol Cell Cardiol.* 1980; 12(8): 745-760.
70. Levine RL: Ischemia: from acidosis to oxidation. *FASEB J.* 1993 ; 7(13): 1242-1246.
71. Lassac JP, Sakar B. Characterization of the copper (II) and nickel (II) transport site of human serum albumin. Studies of copper (II) and nickel(II) binding to peptide 1-24 of human serum albumin by ^{13}C ^1H NMR spectroscopy. *Biochem* 1984; 2831-2838.
72. Mohanakrishnan P, Chignell CF, Cox RH. Chloride ion nuclear magnetic resonance spectroscopy probe studies of copper and nickel binding to serum albumins. *J Pharm Sci* 1985; 74: 61-62.
73. Sokolowska M, Krezel A, Dyba M, Szewczuk Z, Bal W. Short peptides are not reliable models of thermodynamic and kinetic properties of the N-terminal metal binding site in serum albumin. *Eur J Biochem* 2002; 269(4): 1323-31
74. Bal W, Christodoulou J, Sadler P, Tucker A. Multi-metal binding site of serum albumin. *J Inorg Biochem* 1998; 70(1): 33-39.

75. Fagan GJ, Wayment H, Morris DL, Crosby PA. The albumin cobalt binding test: Analytical performance of a new automated chemistry assay for the detection of ischemia modified albumin (IMA). *J Clin Ligand Assay* 2002; 25: 178-187.
76. Bar-Or D, Curtis G, Rao N, Bampos N, Lau E. Characterization of the Co²⁺ and Ni²⁺ Binding Amino Acid Residues of the N-terminal Human Albumin. *Eur J Biochem* 2001; 268(1): 42-47.
77. Masuoka J, Hegenauer J, Van Dyke BR, Saltman P. Intrinsic stoichiometric equilibrium constants for the binding of zinc (II) and copper (II) to the high affinity site of serum albumin. *J Biol Chem* 1993; 268(29): 21533-21537.
78. Nandedkar AK, Hong MS, Friedberg F. Co²⁺ binding by plasma albumin. *Biochem Med* 1974; 9(2): 177-183.
79. McCord J. Oxygen-derived free radicals in post ischemic tissue injury. *N Engl J Med* 1985; 312: 159-163.
80. Reimer Ka, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. *Circulation* 1977; 56: 786-793.
81. Chan B, Dodsworth N, Woodrow J, Tucker A. Site-specific N-terminal auto-degradation of human serum albumin. *Eur J Biochem* 1995; 227: 524-528.
82. Sun Y, Oberly LW, Yong Y. A simple Method for Clinical Assay of Superoxide Dismutase. *Clin Chem* 1988; 34(3): 497-500.
83. Ohkava H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1978; 95: 351-358.
84. Moshage H, Kok B, Huizenga JR, Janse PLM. Nitrite and nitrate determination in plasma: A critical evaluation. *Clin Chem* 1995; 41: 892-896.
85. A.C. Bratton, E.K. Marshall Jr., *J. Biol. Chem.* 1939; 128: 537.
86. Hu ML, Louie S, Cross CE, Motchnik P, Halliwell B. Antioxidant protection against hypochlorous acid in human plasma. *J Lab Clin Med* 1993; 121: 257-262.
87. Cunnigam FG, Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy. *N Engl J Med* 1992; 326: 927-931.
88. Redman CWG: Immunology of preeclampsia. *Semin Perinatol* 1991; 15: 257-262.

89. Daniel A, Michelle A. Maternal plasma lipid concentrations in early pregnancy and risk of preeclampsia. *Am J of Hypertension* 2004; 17: 574-581.
90. Clausen T, Djurovic S, Henriksen T: Dyslipidemia in early second trimester is mainly a feature of women with early onset preeclampsia. *Br J Obstet Gynecol* 2001; 108: 1081-1087
91. Belo L, Caslake M, Gaffney D. Changes in LDL size and HDL concentration in normal and preeclamptic pregnancies. *Atherosclerosis* 2002; 162: 425-432.
92. Uotila JT, Tuimala RJ, Arnio TM. Findings on lipid peroxidation and antioxidant function in hypertensive complications of pregnancy. *Br J Obstet Gynecol.* 1993; 100: 270-276.
93. Aydın S, Benian A, Madazli R. Plasma malondialdehyde, superoxide dismutase, sE-selectin, fibronectin, endothelin-1 and nitric oxide levels in women with preeclampsia. *European J of Obstet & Gynecol and Reproductive Biology* 2004; 113: 21-25.
94. Ilhan N, Ilhan N, Simsek M. The changes of trace elements, malondialdehyde levels and superoxide dismutase activities in pregnancy with or without preeclampsia. *Clin Biochem* 2002; 35: 393-397.
95. Noyan T, Şekerlioğlu R. Preeklampsi ve sağlıklı gebelikte lipid peroksidasyonu ve antioksidan durum. *T Klin Med Sci* 2002; 22: 461-465.
96. Serdar Z, Gür E, Çolakoğullari M, Dirican M. Placental and decidual lipid peroxidation defenses in preeclampsia. *Pathophysiology* 2002; 9: 21-25.
97. Rifal N, Bachorik PS, Albers JJ. Lipids, lipoproteins and apolipoproteins. Ed: Burtis CA, Ashwood ER. *Tietz textbook of clinical chemistry.* WB. Saunders Comp. Philadelphia 1999, pp 809-861.
98. Çekmen MB, Erbağci AB, Balat A. Plasma lipid concentrations in pregnancy induced hypertension. *Clin Biochem* 2003; 36: 575-578.
99. Shibata E, Ejima K, Nanri H. Enhanced protein levels of protein thiol/disulphide oxidoreductases in placenta from preeclamptic subjects. *Placenta* 2001; 22: 566-572.
100. Llurba E, Gratacos E, Cabero L. A comprehensive study of oxidative stress and antioxidant status in preeclampsia and normal pregnancy. *Free Radical Biology & Medicine* 2004; 37(4): 557-570.
101. Chamy V, Lepe J, Catalan A. Oxidative stress is closely related to clinical severity of preeclampsia. *Biol Res* 2006; 39: 229-236.

102. Lowe DT. Nitric oxide dysfunction in the pathophysiology of preeclampsia. *Nitric Oxide* 2000; 4(4): 441-448.
103. Baksu B, Davas I, Baksu A, Akyol A. Plasma nitric oxide, endothelin-1 and urinary nitric oxide and cyclic guanosine monophosphate levels in hypertensive pregnant women. *Int J of Gynecol and Obstet* 2005; 90: 112-117.
104. Smarason AK, Allman KG, Young D. Elevated levels of serum nitrate, a stable end product of nitric oxide, in women with preeclampsia. *Br j Obstet Gynecol* 1997; 104: 538-543.
105. Seligman S, Buyon JP, Clancy RM, Young BK. The role of nitric oxide in the pathogenesis of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 944-948.
106. Silver RK, Kupfermic MJ, Russell TL. Evaluation of nitric oxide as a mediator of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1013-1017.
107. Ficlign SA, Williams D, Vallance P. Plasma concentrations of endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in normal pregnancy and preeclampsia. *Lancet* 1993; 342: 242-243.
108. Li L, Chen Xu Y. The changes of plasma nitric oxide patients with pregnancy induced hypertension. *Chin J Obstet Gynecol* 1996; 31: 454-457.
109. Roberts JM. Endothelial dysfunction in preeclampsia. *Semin Repod Endocrinol* 1998; 16: 5-8.
110. Roberts JM, Redman CW. Pre-eclampsia: More than pregnancy-induced hypertension. *Lancet* 1993; 341: 1447-1451.
111. Redman CW, Sargent IL. The pathogenesis of preeclampsia. *Gynecol Obstet Fertil* 2001; 29: 518-522.
112. Roberts JM, Taylor RN, Musci JM. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1200-1204.
113. Levin ER. Endothelins. *N Engl J Med* 1995; 333: 356-363,
114. Napolitano M, Miceli F, Calce A. Expression and relationship between endothelin-1 messenger ribonucleic acid (mRNA) and inducible/endothelial nitric oxide synthase mRNA isoforms from normal and preeclamptic placentas, *J lin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2318-2323.

115. Schiff E, Ben-Brauch G, Peleg E. Immunoreactive circulating endothelin-1 in normal and hypertensive pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 624-628.
116. Mastrogiannis DS, O'Brien WF, Krammer J. Potential role of endothelin-1 in normal and hypertensive pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1711-1716.
117. Clark BA, Halvorson L, Sachs B. Plasma endothelin levels in preeclampsia: elevation and correlation with uric acid levels and renal impairment. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166(3): 962-968.
118. Çakatay U, Kayalı R. Protein oksidasyonunun klinik önemi. *Cerrahpaşa J Med* 2004; 35: 140-149.
119. Witko-Sarsat V, Gausson V, Nguyen AT. AOPP induced activation of human neutrophil and monocyte oxidative metabolism: A potential target for N-acetylcysteine treatment in dialysis patients. *Kidney Int* 2003; 64: 82-91.
120. Himmelfarb J, McMenamin E. Plasma aminothiols oxidation in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 61: 705-716.
121. Blandin C, Gausson V, Witko-Sarsat V. Biochemical and spectrophotometric significance of advanced oxidized protein products. *Biochimica et Biophysica Acta* 2004; 1689: 91-102.
122. Noyan T, Güler A, Şekerlioğlu MR. Serum advanced oxidized protein products, myeloperoxidase and ascorbic acid in preeclampsia and eclampsia. *Australian and New Zealand of Obstet and Gynecol* 2006; 46: 486-491.
123. Keelan JA, Mitchell MD. Cytokines, hypoxia and preeclampsia. *J Soc Gynecol Investig* 2005; 12: 386-387.
124. Sbarouni E, Georgiadou P. Ischemia-Modified Albumin in relation to exercise stress testing. *J of Am College of Cardiology* 2006; 48(12): 2482-2484.

EKLER

Ek Tablo 1. Kontrol grubu klinik özellikleri ve biyokimyasal parametreleri

Kontrol No	Yaş (yıl)	Gebelik Haftası	Sist. (mmHg)	Dias (mmHg)	AST (U/L)	ALT (U/L)	LDH (U/L)	LDL (mg/dL)	HDL (mg/dL)	TG (mg/dL)	Koles. (mg/dL)	Urik A. (mg/dL)
1	29	35	100	60	19	13	108	87	69	120	180	3,6
2	19	35	110	70	22	16	249	112	57	103	190	3,1
3	23	39	90	60	25	18	149	99	74	145	202	3,8
4	26	37	120	70	18	22	182	100	56	118	180	3,2
5	25	32	110	60	13	23	127	83	64	116	170	3,5
6	28	38	110	80	18	21	134	125	68	85	210	3,4
7	38	38	120	60	22	21	134	87	52	82	155	3,4
8	21	35	110	60	19	21	125	104	46	91	168	3,9
9	32	35	100	60	22	15	170	76	55	97	150	3,2
10	28	40	130	60	22	10	162	97	62	103	180	3,4
11	24	32	120	60	28	15	166	90	61	117	174	3,8
12	30	37	120	80	25	22	182	99	56	116	178	4,1
13	25	31	100	70	16	21	98	109	61	102	190	3,5
14	30	33	110	70	25	26	177	111	69	116	203	4,2
15	36	30	90	70	18	22	163	114	54	87	185	4,6
16	27	33	110	70	16	22	129	85	66	101	171	3,9
17	30	37	110	60	18	13	125	82	65	89	165	3,8
18	21	31	110	70	17	23	178	105	61	106	187	3,1
19	28	30	130	60	19	19	165	108	62	94	189	3,4
20	19	29	90	60	22	25	184	80	64	110	166	3,9
21	28	34	110	70	16	17	117	80	67	84	164	4,2
22	40	34	130	60	24	26	155	74	68	87	159	3,9
23	28	38	120	80	26	15	136	116	62	96	197	3,1
24	31	39	120	70	16	17	168	103	51	129	180	3,8
25	30	31	100	60	12	19	179	108	46	98	174	3,6
26	24	35	130	60	15	12	155	76	68	132	170	3,6
27	23	39	120	70	18	15	125	86	49	146	164	3,9
28	32	39	90	60	34	12	129	82	61	125	168	3,6
29	32	38	110	80	31	22	131	97	67	140	192	4,3
30	26	39	120	60	17	18	169	128	64	80	208	3,2

Ek Tablo 2. Preeklampsi grubu klinik özellikleri ve biyokimyasal parametreleri

Hasta No	Yaş (yıl)	Gebelik Haftası	Sist. (mmHg)	Dias (mmHg)	AST (U/L)	ALT (U/L)	LDH (U/L)	LDL (mg/dL)	HDL (mg/dL)	TG (mg/dL)	Koles. (mg/dL)	Urik A. (mg/dL)
1	36	39	150	100	29	17	355	123	35	284	215	4,8
2	20	37	150	80	50	19	349	130	51	220	225	4,5
3	45	35	160	110	33	21	456	136	49	256	236	5,1
4	34	37	180	100	36	16	369	124	38	278	218	4,6
5	23	33	150	100	26	15	592	115	39	256	205	4,4
6	33	38	160	90	19	25	498	107	51	288	216	4,8
7	20	39	160	110	26	18	408	85	48	256	184	5,2
8	37	39	140	90	21	32	497	126	32	187	195	4,9
9	24	32	160	100	18	21	283	107	56	260	215	4,7
10	32	38	150	80	27	21	354	126	51	156	208	4,1
11	34	33	160	90	32	18	289	102	47	221	193	4,8
12	32	35	140	80	42	17	207	139	41	198	220	5,6
13	35	39	140	80	30	14	408	120	38	201	198	4,6
14	29	31	160	110	44	21	273	109	51	187	197	4,9
15	22	30	140	110	29	22	244	130	38	265	221	5,2
16	26	31	160	110	40	33	377	108	36	252	194	4,6
17	26	35	160	90	59	49	354	94	44	246	187	4,9
18	30	33	150	80	25	22	315	113	39	203	193	5,1
19	20	35	140	90	29	25	284	136	35	268	225	5,6
20	33	35	160	80	22	13	265	112	53	267	218	4,8
21	28	30	140	80	54	64	287	142	41	256	234	4,4
22	27	32	140	90	24	25	249	119	39	310	220	4,9
23	24	37	150	80	38	26	364	102	37	294	198	4,3
24	24	40	140	90	16	15	213	112	51	253	214	5,9
25	19	39	150	110	43	37	255	133	48	274	236	5,1
26	25	30	150	110	16	12	259	119	54	324	238	4,8
27	27	38	150	110	19	23	570	95	58	287	210	4,9
28	38	31	150	80	15	22	320	140	36	264	229	5,6
29	40	35	160	100	34	18	312	128	45	292	231	4,7
30	22	35	140	90	34	31	322	129	46	257	226	4,6

Ek Tablo 3. Kontrol grubu IMA, ET-1 ve oksidatif stres belirteçleri

Kontrol No	MDA (µmol/L)	SOD (U/mL)	NO (µmol/L)	Tiyol (µmol/L)	AOPP (µmol/L)	IMA (U/mL)	ET-1 (ng/mL)
1	2,4	0,09	24,5	357,8	134,5	64,6	0,21
2	4,4	0,09	23,4	312,5	125,1	88,0	0,19
3	2,6	0,04	25,0	330,2	157,4	72,9	0,22
4	3,9	0,05	20,6	313,7	150,4	85,8	0,35
5	3,2	0,05	21,2	290,2	131,5	85,0	0,26
6	3,2	0,05	22,1	309,0	129,2	93,0	0,20
7	4,4	0,10	25,8	350,2	151,5	62,6	0,23
8	2,9	0,06	21,1	311,4	115,1	69,7	0,21
9	3,0	0,07	22,7	340,8	139,8	69,7	0,21
10	4,3	0,10	23,4	334,9	145,6	76,8	0,33
11	3,8	0,03	21,0	331,4	150,4	71,0	0,31
12	3,2	0,05	21,5	387,2	118,0	93,7	0,28
13	3,5	0,05	25,9	375,5	136,8	78,3	0,24
14	4,7	0,07	20,7	353,7	133,3	88,6	0,26
15	4,8	0,06	22,8	329,0	112,7	90,7	0,19
16	3,5	0,05	25,0	298,4	158,6	96,7	0,15
17	3,9	0,06	22,1	332,5	120,4	82,2	0,18
18	4,2	0,05	22,7	326,6	129,2	93,4	0,22
19	3,3	0,07	23,6	400,8	146,8	88,3	0,28
20	3,6	0,07	22,3	356,6	126,8	85,2	0,19
21	4,2	0,05	21,5	370,2	156,2	72,9	0,21
22	4,0	0,04	25,3	366,6	128,0	78,4	0,30
23	4,4	0,07	26,2	385,5	133,3	69,2	0,20
24	4,2	0,07	26,4	374,9	139,8	88,4	0,22
25	5,1	0,04	24,7	309,0	120,9	61,9	0,18
26	4,0	0,05	26,9	305,5	124,5	90,1	0,30
27	5,4	0,04	26,1	354,9	119,8	64,5	0,17
28	4,7	0,05	24,8	352,5	110,4	61,2	0,20
29	3,2	0,07	21,5	391,4	109,8	85,0	0,23
30	3,0	0,05	24,3	371,9	111,5	84,9	0,23

Ek Tablo 4. Preeklampsi grubu IMA, ET-1 ve oksidatif stres belirteçleri

Hasta No	MDA ($\mu\text{mol/L}$)	SOD (U/mL)	NO ($\mu\text{mol/L}$)	Tiyol ($\mu\text{mol/L}$)	AOPP ($\mu\text{mol/L}$)	IMA (U/mL)	ET-1 (ng/mL)
1	5,5	0,04	19,8	273,5	178,0	78,5	0,37
2	4,8	0,03	19,3	197,1	190,4	110,4	0,30
3	4,7	0,03	17,5	250,6	201,5	80,2	0,26
4	5,0	0,04	21,1	281,8	193,9	103,2	0,28
5	6,3	0,03	20,4	241,8	192,1	75,2	0,25
6	5,6	0,04	17,6	303,5	184,5	71,9	0,32
7	6,5	0,03	18,1	315,3	185,1	60,1	0,23
8	5,1	0,03	17,6	277,6	176,8	71,9	0,35
9	4,2	0,02	19,5	250,0	185,6	76,6	0,31
10	6,3	0,03	18,1	215,3	162,7	83,5	0,36
11	6,7	0,05	18,9	308,8	176,2	74,5	0,23
12	4,4	0,03	19,5	294,7	160,9	76,6	0,26
13	5,6	0,04	18,1	260,0	188,6	94,3	0,29
14	4,2	0,03	21,2	270,0	158,6	91,7	0,27
15	6,6	0,05	19,3	274,1	180,9	106,4	0,25
16	7,0	0,03	18,2	203,5	185,1	110,9	0,35
17	5,5	0,02	19,6	290,6	166,2	111,3	0,23
18	5,4	0,05	19,6	236,5	179,8	105,6	0,35
19	4,8	0,05	18,4	200,0	226,2	112,6	0,31
20	6,0	0,02	20,4	278,8	183,3	107,3	0,31
21	4,8	0,03	18,1	254,7	216,2	85,4	0,29
22	4,7	0,02	17,9	210,0	182,7	90,6	0,25
23	5,7	0,01	19,5	292,4	180,4	109,1	0,32
24	5,0	0,04	19,0	222,9	180,9	110,6	0,23
25	6,3	0,03	21,2	287,6	184,5	70,9	0,27
26	5,3	0,03	18,1	260,0	209,2	80,4	0,32
27	6,7	0,03	20,0	248,2	183,3	87,2	0,30
28	5,8	0,03	18,2	235,9	176,2	113,8	0,26
29	5,3	0,03	20,8	268,8	185,1	114,1	0,29
30	5,2	0,03	20,1	274,7	182,7	87,9	0,33

ÖZGEÇMİŞ

1980 yılında Nevşehir’de doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Nevşehir’de tamamladıktan sonra, 1999 yılında İzmir Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Biyokimya Bölümünde lisans öğrenimine başladı. ‘Sol-jel Teknolojisi ve Biyosensörlerdeki Uygulama Alanları’ tez projesiyle 2003 yılında mezun oldu ve aynı yıl Kayseri Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı’nda yüksek lisans öğrenimine başladı. 2007 yılında mezun oldu ve halen özel sektörde iş hayatına devam etmektedir.

E-mail: ulucaycem@hotmail.com