

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
DANIŞMAN: DOÇ. DR. HAFİZE UZUN

**FETAL PLASENTASYON AŞAMASINDA
SERUM PROSTANOİD VE LİPİD HİDROPEROKSİD
DÜZEYLERİNİN PREEKLAMPSİ GELİŞİMİYLE
İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

**BİYOKİMYA VE KLİNİK BİYOKİMYA
UZMANLIK TEZİ**

DR. HABİBE GENÇ

İSTANBUL - 2008

TEŞEKKÜR

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve desteğini hiç esirgemeyen, biyokimyaya olan ilgisi ve farklı bakış açısıyla bana biyokimyayı sevdiren, saygı değer hocam, Anabilim Dalı Başkanımız, Sayın Prof. Dr. Gülden BURÇAK'a,

Eğitimim süresince her türlü bilgi ve tecrübesinden yararlandığım, en zor günlerimde bir abla gibi dertleştiğim, azmi ve çalışkanlığını kendime örnek aldığım, tezimin hazırlanmasında gösterdiği özveri ve katkılarından dolayı danışmanım, değerli hocam, Sayın Doç. Dr. Hafize UZUN'a,

Eğitimimde emeği geçen başta Prof. Dr. Dildar Konukoğlu olmak üzere İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma,

Eğitimim süresince birlikte hoşça vakit geçirdiğim sevgili asistan arkadaşlarım ve diğer çalışma arkadaşlarıma,

Sağladığı imkanlardan dolayı Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Seyfettin ULUDAĞ'a,

Gebe polikliniği ve biyokimya laboratuvarı çalışanlarına,

Her zaman yanımda olduklarını bildiğim, bana hayatı öğreten, saygı değer anneme ve babama,

Hayatımın en mutlu anlarını birlikte geçirdiğim, hayat arkadaşım, sevgili eşim Av. Aziz Genç'e ve biricik kızım Zeynep Sude'ye,

Teşekkürler...

Dr. Habibe GENÇ

Bu tez, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yürütücü Sekreterliği tarafından desteklenmiştir. Proje no: T-1403 / 20082007.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	iii
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
KISALTMALAR	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. GEBELİKTE GÖRÜLEN HİPERTANSİF HASTALIKLAR	3
2.2. GESTASYONEL HİPERTANSİYON	4
2.3. PREEKLAMPSİ	4
2.3.1. Protein Ölçümünü Etkileyen Faktörler	5
2.3.2. Ağır Preeklampsisi Kriterleri	5
2.4. EKLAMPSİ	6
2.5. SÜPERİMPÖZE PREEKLAMPSİ	6
2.6. KRONİK HİPERTANSİYON	6
2.7. GENETİK	8
2.8. EPİDEMİYOLOJİ	8
2.9. PREEKLAMPSİ RİSK FAKTÖRLERİ	8
2.10. PREEKLAMPSİ FİZYOPATOLOJİSİ	9
2.10.1. Trofoblastik İnvazyonun Yetmezliği	9
2.10.2. Endotel Fonksiyon Bozukluğu	11
2.10.3. Preeklampside Lökosit Aktivasyonu	12
2.10.4. Preeklampside İmmünolojik Mekanizmalar	12
2.10.5. İnsülin Rezistansı ve Glukoz İntoleransı	13
2.10.6. Plasental Peptid Hormonlar	13
2.11. MORFOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER VE KLİNİK BULGULAR	15
2.11.1. Kardiyovasküler Değişiklikler	16
2.11.2. Hematolojik Değişiklikler	16
2.11.3. Endokrin ve Metabolik Değişiklikler	17
2.11.4. Renal Değişiklikler	17
2.11.5. Hepatik Değişiklikler	18
2.11.6. HELLP Sendromu	18

2.11.7. Nörolojik Değişiklikler	18
2.12. PREEKLAMPSİNİN ÖNCE DEN BELİRLENMESİ.....	19
2.12. PREEKLAMPSİ VE OKSİDATİF STRES	21
2.13. SERBEST RADİKALLER	21
2.13.1. Serbest Oksijen Radikallerinin Kaynakları	24
2.13.2. Serbest Oksijen Radikal Türleri	26
2.14. ANTİOKSİDAN SİSTEMLER	29
2.15. LİPİD PEROKSİDASYONU	31
2.16. PREEKLAMPSİ VE OKSİDATİF STRES BELİRTEÇLERİ.....	33
2.16.1. Malondialdehid (MDA)	33
2.16.2. Lipid Hidroperoksid (LHP)	34
2.16.3. Prostaglandin F _{2α} (PGF _{2α}).....	34
2.16.4. Okside LDL (ox-LDL).....	35
2.17. PREEKLAMPSİ VE ANTİOKSİDAN DURUM BELİRTEÇLERİ	35
2.17.1. Paraoksonaz (PON1)	35
2.17.2. Süperoksid Dismutaz (SOD).....	36
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	37
3.1. KONTROL VE HASTA GRUPLARININ ÖZELLİKLERİ	37
3.2. KULLANILAN GEREÇLER	38
3.3. YÖNTEMLER.....	39
3.3.1. Serum Malondialdehid (MDA) Ölçümü	39
3.3.2. Serum Lipid Hidroperoksid (LHP) Ölçümü.....	41
3.3.3 Serum Prostaglandin F _{2α} (PGF _{2α}) ölçümü	44
3.3.4. Serum Okside LDL (Ox-LDL) Ölçümü:	47
3.3.5. Serum Paraoksonaz (PON1) Ölçümü:.....	49
3.3.6. Serum Total Antioksidan Kapasite (TAK) Ölçümü:.....	50
3.3.7. Serum Süperoksid Dismutaz (Cu/ Zn-SOD) Ölçümü:.....	53
4. BULGULAR	57
5. TARTIŞMA	83
6. ÖZET	94
7. SUMMARY	96
8. KAYNAKLAR	98
9. ÖZGEÇMİŞ	117
10. YAYINLAR.....	118

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1: Gebelikte izlenen hipertansif hastalıkların sınıflandırılması.	7
Tablo 4.1: Sağlıklı gebe grubunun demografik özellikleri.	64
Tablo 4.2: Preeklampitik gebe grubunun demografik özellikleri.....	65
Tablo 4.3: Sağlıklı gebe grubunun doğumdan hemen önce alınan kan örneklerindeki biyokimyasal parametre değerleri.....	66
Tablo 4.4: Preeklampitik gebe grubunun doğumdan hemen önce alınan kan ve idrar örneklerindeki biyokimyasal parametre değerleri.....	67
Tablo 4.5: Sağlıklı gebe grubunun 10.-14. haftalardaki kan parametrelerinin değerleri.	68
Tablo 4.6: Sağlıklı gebe grubunun 20.-24. haftalardaki kan parametrelerinin değerleri.	69
Tablo 4.7: Preeklampitik gebe grubunun 10.-14. haftalardaki kan parametrelerinin değerleri.....	70
Tablo 4.8: Preeklampitik gebe grubunun 20.-24. haftalardaki kan parametrelerinin değerleri.....	71
Tablo 4.9: Sağlıklı ve preeklampitik gebe grubuna ait demografik veriler ve doğumdan hemen önce alınan kan ve idrar örneklerindeki biyokimyasal parametrelerin ortalama±standart sapma değerleri ve Student t testi ile istatistiksel karşılaştırma sonuçları.	72
Tablo 4.10: Sağlıklı ve preeklampitik gebe grubunun 10-14. haftalardaki kan parametrelerinin ortalama±standart sapma değerleri ve Student t testi ile istatistiksel karşılaştırma sonuçları.	73
Tablo 4.11: Sağlıklı ve preeklampitik gebe grubunun 20-24. haftalardaki kan parametrelerinin ortalama±standart sapma değerleri ve Student t testi ile istatistiksel karşılaştırma sonuçları.	73
Tablo 4.12: Sağlıklı gebe grubunun 10-14. ile 20-24. haftalardaki kan parametrelerinin ortalama±standart sapma değerleri ve Paired t testi ile istatistiksel karşılaştırma sonuçları.	74
Tablo 4.13: Preeklampitik gebe grubunun 10-14. ile 20-24. haftalardaki kan parametrelerinin ortalama±standart sapma değerleri ve Paired t testi ile istatistiksel karşılaştırma sonuçları.	74
Tablo 4.14: Sağlıklı ve preeklampitik gebe grubunun 10-14. ile 20-24. haftalardaki kan parametrelerinin farklarının (20-24. hafta - 10-14. hafta) ortalama±standart sapma değerleri ve farkların 10-14. haftalardaki değerlere göre düzeltilerek Kovaryans analizi ile istatistiksel karşılaştırma sonuçları.....	75
Tablo 4.15: Sağlıklı gebe grubunun 10-14. haftalardaki kan parametreleri arasındaki korelasyon katsayıları (r değerleri) ve Pearson korelasyon testi istatistiksel değerlendirme sonuçları.	75

Tablo 4.16: Sağlıklı gebe grubunun 20-24. haftalardaki kan parametreleri arasındaki korelasyon katsayıları (r değerleri) ve Pearson korelasyon testi istatistiksel değerlendirme sonuçları.	76
Tablo 4.17: Sağlıklı gebe grubunun 10.-14. ile 20.-24. haftalardaki kan parametreleri arasındaki farkların korelasyon katsayıları (r değerleri) ve Pearson korelasyon testi istatistiksel değerlendirme sonuçları.	76
Tablo 4.18: Preeklampitik gebe grubunun 10-14. haftalardaki kan parametreleri arasındaki korelasyon katsayıları (r değerleri) ve Pearson korelasyon testi istatistiksel değerlendirme sonuçları.	77
Tablo 4.19: Preeklampitik gebe grubunun 20-24. haftalardaki kan parametreleri arasındaki korelasyon katsayıları (r değerleri) ve Pearson korelasyon testi istatistiksel değerlendirme sonuçları.	77
Tablo 4.20: Preeklampitik gebe grubunun 10.-14. ile 20.-24. haftalardaki kan parametreleri arasındaki farkların korelasyon katsayıları (r değerleri) ve Pearson korelasyon testi istatistiksel değerlendirme sonuçları.	78
Tablo 4.21: Kan parametrelerinin Sensitivite ve spesifite testleri ile ROC eğrisi kullanılarak saptanan cut-off değerleri ve diğer istatistiksel veriler.	78

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1: Preeklampsi Fizyopatolojisi (9).	15
Şekil 2.2: Reaktif oksijen metabolitlerinin hedefleri ve oluşan ürünler (95).	26
Şekil 2.3: Antioksidan Savunma Sistemler (106).	30
Şekil 2.4: Çoklu Doymamış Yağ Asitlerinin Peroksidasyonu (108).	33
Şekil 3.1: MDA kalibratör kromatogramı.	41
Şekil 3.2: LHP Standart Eğrisi.	44
Şekil 3.3: PGF _{2α} Standart Eğrisi.	47
Şekil 3.4: Ox-LDL Standart Eğrisi.	49
Şekil 3.6: TAK Standart Eğrisi.	53
Şekil 3.7: SOD Standart Eğrisi.	55
Şekil 4.1: MDA, PGF _{2α} , PON1 ve SOD'un 10-14. hafta değerleri baz alınarak çizilen ROC eğrisi.	79
Şekil 4.2: Her iki grup için 10-14. ve 20-24. haftalardaki MDA düzeyinin değişimi.	79
Şekil 4.3: Her iki grup için 10-14. ve 20-24. haftalardaki LHP düzeyinin değişimi.	80
Şekil 4.4: Her iki grup için 10-14. ve 20-24. haftalardaki PGF _{2α} düzeyinin değişimi.	80
Şekil 4.5: Her iki grup için 10-14. ve 20-24. haftalardaki ox-LDL düzeyinin değişimi.	81
Şekil 4.6: Her iki grup için 10-14. ve 20-24. haftalardaki PON1 düzeyinin değişimi.	81
Şekil 4.7: Her iki grup için 10-14. ve 20-24. haftalardaki TAK düzeyinin değişimi.	82
Şekil 4.8: Her iki grup için 10-14. ve 20-24. haftalardaki SOD düzeyinin değişimi.	82

KISALTMALAR

13-HpODE	: 13-hidroperoksi oktadekadienoik asid
ABTS	: Azino-benzo-tiazolidin-sülfat
AChE	: Asetil kolinesteraz
ACOG	: Amerikan Obstetrisyen ve Jinekolojistler Koleji
ADH	: Antidiüretik hormon
ALT	: Alanin aminotransferaz
Anti-HLA-G	: Anti-human lökosit antigen-G
AST	: Aspartat aminotransferaz
Ca	: Kalsiyum
CRH	: Kortikotropin salgılatıcı hormon
DIC	: Yaygın damar içi pıhtılaşma
DOC	: Deoksikortikosteron
EDRF	: Endotel kaynaklı gevşeme faktörü
FAD	: Flavın adenin dinükleotid
Fe	: Demir
FMN	: Flavın mononükleotid
G6PD	: Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz
GSH-Px	: Glutasyon peroksidaz
GSH-R	: Glutasyon redüktaz
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
hCG	: Human koryonik gonadotropin
Hcy	: Homosistein
HIF-1	: Hipoksi indüklenebilir faktör-1
HO₂·	: Hidroperoksil
HOCl	: Hipokloröz asid
HRP	: Horseradish peroksidaz
IUGR	: İntrauterin gelişme geriliği
LDH	: Laktat dehidrogenaz
LHP	: Lipid hidroperoksid
LOX-1	: Lektin- benzeri ox-LDL reseptörü
MDA	: Malondialdehid
MMP-9	: Matriks metalloproteinaz-9
MPO	: Myeloperoksidaz
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NO	: Nitrik Oksid
NO₂	: Nitrojen dioksit
NPD	: Negatif prediktif değer
O₂⁻	: Süperoksid
O₃	: Ozon
OH·	: Hidroksil
ONOO⁻	: Peroksinitrit
Ox-LDL	: Okside LDL
PGF_{2α}	: Prostaglandin F _{2α}
PGG₂	: Prostaglandin G ₂
PGI₂	: Prostatiklin
PON1	: Paraoksonaz
PPD	: Pozitif prediktif değer

RI	: Rezistans indeksi
RO	: Alkoksil
ROM	: Reaktif oksijen metabolitleri
ROO	: Peroksil
SOD	: Süperoksid Dismutaz
TA	: Tansiyon arteriyel
TAK	: Total Antioksidan Kapasite
TBARS	: Tiobarbitürik asitle reaksiyonlaşan maddeler
TGF-β	: Transforme edici büyüme faktörü- β
TGFβ-3	: Transforme edici büyüme faktörü- β -3
TMB	: Tetrametilbenzidin
TNF-α	: Tümör nekroz faktörü- α
TXA₂	: Tromboksan A ₂
uE3	: Unkonjuge östriol
VEGF	: Vasküler endotelial büyüme faktörü
VEGFR-1	: VEGF reseptörü-1
VKI	: Vücut Kitle İndeksi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bazı gebelerde 20. haftadan sonra meydana gelen kan basıncı artışı ve birlikte proteinüri gelişmesi preeklampsi sendromu olarak tanımlanır. Preeklampsi insidansı toplumlara göre % 2-10 arasındadır. Preeklampsi sadece gebeliğe özgü bir bozukluk olup genellikle gebeliğin sonlanmasıyla ortadan kalkar. Preeklampsi plasenta dahil birçok organda bozulmuş perfüzyonla seyrederek Maternal-fetal morbidite ve mortalitenin önde gelen sebeplerinden biridir. Belirgin maternal ve fetal mortalite/morbiditeye yol açmasına rağmen doğum dışında tedavisi bulunmamaktadır. Preeklampsi sendromunun patofizyolojisi net olarak anlaşılamamıştır. Preeklampsi ile ilgili patofizyolojik mekanizmaların erken anlaşılması, etkin tedavi yöntemlerinin yerleşmesinde önemli bir aşamadır (1).

Günümüzde preeklampsi mekanizması ile ilgili kabul edilen görüş, uterin spiral arterlerin yetersiz trofoblastik invazyona uğraması sonucunda yetersiz uteroplental kanlanma, iskemiye yol açan yüksek basınçlı bir fetoplental ünite oluşumudur. Yetersiz kanlanma sonucunda plasentadan sitokinler, büyüme faktörleri ve özellikle oksidatif stres metabolitleri gibi preeklampsi humoral faktörler salgılanmakta ve bu mediatörler annede sistemik endotel disfonksiyonuna yol açmaktadır (2).

Son yıllarda preeklampsi gebelerde oksidatif stresin etyolojisini araştıran çalışmalar hızla artmaktadır. Genetik, çevresel ve immunolojik faktörler önemli rol oynamaktadır (3). Preeklampside oksidatif stresin gelişiminde plasentanın önemli rol oynadığı netlik kazanmıştır (4).

Preeklampsi oluşumunda, hücre ya da doku hasarına yol açan oksidan maddeler ve bunları önleyici etki gösteren antioksidan maddeler arasında dengenin bozulduğu böylece preeklampsi gelişiminde karakterize oksidatif stresin önemli rolü olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (5,6).

Preeklampsi, gebelik öncesi kronik hipertansiyonu olanlarda gelişirse genellikle gestasyonu oldukça kötü etkiler. Bu kişiler için daha hassas tanı kriterleri gerekmektedir. Bunlar hipertansiyonda ani bir alevlenme, yeni başlayan veya önceden varsa ani artan proteinüri, trombositopeni ve karaciğer enzimlerinde artmadır (7).

Gerek etyolojilerine gerekse önceden tahmin edilebilmelerine yönelik pek çok çalışma bulunmasına rağmen preeklampsi ile ilgili net olarak gösterilmiş bir neden veya kesin tanı yöntemi bulunmamaktadır. Preeklampside belirtiler geç dönemde, genellikle üçüncü trimesterde görülmesine rağmen, patofizyolojik değişikliklerin gebeliğin erken döneminde (8-12. gebelik haftası) başladığı ileri sürülmektedir. Gebeliğin 10-12. haftalarında plasentada meydana gelebilecek değişikliklerin oksidatif patlamalara neden olduğu ve anormal plasentasyonların bu dönemde preeklampsinin patogenezinde yer alabileceği bildirilmektedir (2). Preeklampsinin klinik bulgu ve belirtileri ortaya çıkmadan önce vasküler transformasyonun gebeliğin 20-22. haftalarında tamamlandığı, patolojik değişikliklerin de bu dönemde görüldüğü belirtilmektedir (8). Çalışmalar, preeklampsinin etyopatogenezinde oksidatif ve nitroztatif stres ile protein karbonil stresin birlikte rol alabileceğini düşündürmektedir. Ancak, preeklampitik gebelerde erken tanı için 10-14. haftalarda serum oksidatif stres parametrelerini araştıran herhangi bir araştırmaya rastlanmamıştır.

Yaptığımız çalışmada amacımız; 10-14. gebelik haftasında olan gebelerde maternal oksidatif stres parametrelerinin preeklampsi gelişiminin önceden saptanmasındaki prediktif değerini belirlemektir. Çalışma için ayrıca vasküler transformasyonun tamamlandığı 20-24. haftalarda aynı hastalardan alınan kan örneklerinde, oksidatif stres parametrelerinin ölçümü tekrarlanarak hastalarda meydana gelen biyokimyasal değişiklikler bireysel olarak incelendi. Araştırmada oksidatif hasarı değerlendirmek için; okside LDL (oxLDL), lipid peroksidasyon göstergelerinden malondialdehid (MDA), lipid hidroperoksid (LHP) ve prostaglandin_{F_{2α}} (PGF_{2α}) düzeyleri ölçüldü. Antioksidan statüyü saptamak için paraoksonaz 1 (PON1), süperoksid dismutaz (SOD) ve total antioksidan kapasite (TAK) düzeyleri tayin edildi.

2. GENEL BİLGİLER

Preeklampsi ve gebelikteki diğer hipertansif hastalıklar direkt fetusu etkilediği gibi maternal veya fetal nedenlerden dolayı indüklenen preterm eyleme bağlı olarak perinatal mortalite ve morbiditeye yol açmaktadır. Sadece fetal değil maternal morbiditenin de önemli bir sebebidir. Preeklampitik gebelerde maternal mortalite günümüzde % 5 civarındadır (9, 10).

2.1. GEBELİKTE GÖRÜLEN HİPERTANSİF HASTALIKLAR

Hipertansiyon, tüm gebeliklerin yaklaşık %12-22'sinde görülmektedir (11-13). Bu oranın yaklaşık %70'ni gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi, geriye kalanını ise kronik hipertansiyon oluşturmaktadır (12, 14).

Gebelikte görülen hipertansif durumların çoğu eskiden 'gebeliğin indüklediği hipertansiyon' olarak adlandırılan ve daha sonra 'gestasyonel hipertansiyon' olarak tanımlanan klinik bir durumdur. 1996 yılında, Amerikan Obstetrisyen ve Jinekolojistler Koleji (ACOG), terminolojideki karışıklıkları gidermek için gebelikte görülen hipertansif hastalıkları 5 gruba ayırmıştır (9). Aynı sınıflandırma 2000 yılında Amerikan Ulusal Yüksek Kan Basıncı Eğitim Programı Çalışma Grubu tarafından da onaylanıp kabul görmüştür. Bu sayede tüm dünyada terminoloji netleşmiş, tanı ve tedavi açısından ortak bir dil konuşulmaya başlanmıştır (9).

- Gestasyonel hipertansiyon
- Preeklampsi
- Eklampsi
- Süperimpoze preeklampsi (Kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsi)
- Kronik hipertansiyon

Amerikan Ulusal Yüksek Kan Basıncı Eğitim Programı Çalışma Grubu tarafından belirlenen kriterlere göre, gebeliğin başlangıcında kan basıncı normal olan bir kadında, 20. gebelik haftasından sonra, 6 saat arayla yapılan en az iki ölçümde 140 mmHg veya daha yüksek sistolik kan basıncı ve 90 mmHg veya daha yüksek diastolik kan basıncı olması **hipertansiyon** olarak tanımlanmıştır (9). Geçmişte

gebelikte 140/90 mmHg'nin altında olsa bile sistolik kan basıncının 30 mmHg ve diastolik kan basıncının 15 mmHg artması tanı koydurucu olarak kabul edilmekte idi. Fakat bu hastaların kötü maternal ve perinatal sonuçlarla karşılaşmalarından dolayı bu kriter güvenilir kabul edilmemektedir. Yine de bu hastaların gözlenmesi tavsiye edilmektedir (15).

2.2. GESTASYONEL HİPERTANSİYON

Kan basıncının 140/90 mmHg veya üzerinde olup, proteinürinin gözlenmediği, gebeliğin 20. haftasından sonra veya postpartum ilk 24 saatte ortaya çıkan kan basıncı yükselmesidir (9, 12, 16). Bununla birlikte baş ağrısı, epigastrik ağrı ve trombositopeni gibi diğer bulgular gestasyonel hipertansiyonda gözlenebilir. Gestasyonel hipertansiyon gebeliğin geçici hipertansiyonu olup postpartum 12. haftaya kadar kan basıncı normal düzeye dönmektedir. Gestasyonel hipertansiyonun tanısı sadece postpartum dönemde konulabilmektedir (7).

2.3. PREEKLAMPSİ

Preeklampsi, vazospazm ve endotelyal aktivasyona sekonder olarak organ perfüzyonunda azalma ile seyreden gebeliğe spesifik bir sendromdur. Preeklampsi sendromu; kan basıncı yüksekliği, proteinüri ve/veya ödem ile seyreder. Bu sendroma birçok belirti ve bulgu eşlik edebilir (9, 12).

Hipertansiyon, gebeliğin başlangıcında kan basıncı normal olan bir kişide 20. gebelik haftasından sonra, 6 saat arayla yapılan en az iki ölçümde 140 mmHg veya daha yüksek sistolik kan basıncı ve 90 mmHg veya daha yüksek diastolik kan basıncı olması durumudur (12). Proteinüri, 24 saatlik idrarda 0,3 gr ya da daha fazla protein bulunması veya 6 saat arayla rastgele alınan iki idrar örneğinde dipstikle 1+ (30 mg/dl) ya da daha fazla protein saptanmasıdır. 24 saatlik idrar proteini ile spot idrardaki protein ölçümleri arasında farklılıklar olması nedeniyle preeklampsi tanısı konulurken 24 saatlik idrar örneği kullanılması önerilmektedir. Rastgele alınan idrar örneklerinde yapılan proteinüri ölçümünü birçok faktör etkilemektedir (17, 18).

2.3.1. Protein Ölçümünü Etkileyen Faktörler

- Kontaminasyon (yanlış pozitif)
- pH'ın 8'den büyük olması (yanlış pozitif)
- Dansitenin 1010'dan az olması (yanlış negatif) veya 1030'dan fazla olması (yanlış pozitif)
- Postural-ortostatik proteinüri
- Egzersiz (artmış atılım)

Preeklampsiye eşlik eden belirti ve bulgular, baş ağrısı, vizuel değişiklikler, epigastrik ağrı veya sağ üst kadranda ağrıdır. Ayrıca ödem, preeklampside yaygın olarak görülebilir. Özellikle el sırtında ve yüzde belirgindir. Normal gebeliklerde de gelişen ödem, preeklampsi için tanı koydurucu bir kriter olarak kabul edilmemektedir (9).

Preeklampsi tanısı klinik ve laboratuvar bulgular ile konulur. Maternal ve perinatal morbidite/mortalitesi oldukça farklı olan hafif ve ağır preeklampsinin ayırımı yapılmalıdır. Bu ayırım, Amerikan Obstetrisyen ve Jinekolojistler Koleji (ACOG)'nin Ocak 2002'de yayınladığı aşağıdaki kriterlerden bir veya daha fazlasının bulunması ile yapılabilmektedir (12).

2.3.2. Ağır Preeklampsi Kriterleri (9, 12, 19)

- Hasta yatakta istirahat halinde iken, en az 6 saat aralıklarla 2 kez ölçülen kan basıncının 160/110 mmHg ve daha yüksek olması.
- 24 saatlik idrar örneğinde 5 gr veya daha fazla ya da en az 4 saat aralıklarla rastgele toplanmış 2 idrar örneğinde 3+ veya daha fazla protein varlığı.
- 24 saatte, 500ml'den az idrar çıkışı (oligüri).
- Serebral ya da görsel bozukluklar.
- Pulmoner ödem veya siyanoz.
- Epigastrik ya da sağ üst kadranda ağrı.
- Karaciğer fonksiyonlarının bozulması (AST düzeyinin 72 U/L'nin üzerinde olması).

- Trombositopeni ($100.000/mm^3$ ün altında olması).
- Fetusta gelişme geriliği (IUGR).

2.4. EKLAMPSİ

Preeklampsi tablosuna doğum öncesinde, doğum anında veya doğum sonrasında tonik ve klonik nöbetlerin eklenmesidir. Bu nöbetlerin nedeninin ayırımının yapılamadığı durumlarda gebeliğe bağlı hiperansiyon nedeni olduğu varsayılmalı ve tedbirler buna göre alınmalıdır (12).

2.5. SÜPERİMPOZE PREEKLAMPSİ

20. gebelik haftasından önce hipertansif olduğu bilinen bir gebede, yeni başlayan proteinüri veya daha önceden mevcut olan proteinüride ani bir artış, kan basıncında ani yükselme veya HELLP sendromu gelişmesidir. Kronik hipertansif hastaların yaklaşık %25'inde süperimpoze preeklampsi gelişmektedir. Normal gelişen preeklampside daha erken başlangıçlı ve daha ciddi bir klinik durumdur (9, 12).

2.6. KRONİK HİPERTANSİYON

Gebelikten önce veya gebeliğin 20. haftasından önce kan basıncının 140/90mmHg veya üzerinde olması ya da hipertansiyonun ilk olarak 20. gebelik haftasından önce tespit edilmesi ve postpartum 12. haftadan sonra da kan basıncındaki bu yüksekliğin devam etmesi olarak tanımlanmıştır (9, 12).

Tablo 2.1: Gebelikte izlenen hipertansif hastalıkların sınıflandırılması (7).

Gestasyonel Hipertansiyon

- Gebelikte ilk kez TA \geq 140/90 mmHg olması
- Proteinüri olmaması
- Postpartum 12. haftaya kadar TA'nın normale dönmesi
- Preeklampsinin diğer bulguları bulunabilir, epigastrik rahatsızlık veya trombositopeni

Preeklampsi

Minimum Kriterler

- 20. gebelik haftasından sonra TA \geq 140/90 mmHg olması
- Proteinürinin \geq 300 mg/24 saat veya dipstikle \geq 1+ olması

İleri Kriterler

- TA \geq 160/110 mmHg olması
- Proteinürinin \geq 5 g/24 saat veya dipstikle \geq 2+ olması
- Serum kreatininin $>$ 1,2 mg/dl olması
- Trombositlerin $<$ 100.000 /mm³ olması
- Mikroanjiyopatik hemoliz (yükselmiş LDH)
- Yükselmiş ALT veya AST
- Persistan baş ağrısı veya diğer serebral veya görsel bozukluklar
- Persistan epigastrik ağrı

Eklampsi

- Preeklampsik bir kadında diğer nedenlere bağlanamayan nöbetlerin olması

Süperimpoze Preeklampsi (Kronik Hipertansiyon üzerine eklenmiş)

- 20. gebelik haftasından önce proteinürisi olmayan hipertansif bir kadında yeni başlayan \geq 300mg/24 sa proteinüri olması
- 20. gebelik haftasından önce proteinürisi olan hipertansif bir kadında proteinüri ve kan basıncında ani yükselme veya trombosit seviyesinin $<$ 100.000 /mm³ olması

Kronik Hipertansiyon

- Gebelikten önce veya gebeliğin 20. haftasından önce TA \geq 140/90 mmHg olması veya
- Hipertansiyonun ilk olarak 20. gebelik haftasından önce tespit edilmesi ve postpartum 12. haftadan sonra devam etmesi

TA :Tansiyon arteriyel, **ALT** : Alanin aminotransferaz, **AST** : Aspartat aminotransferaz **LDH** : Laktat dehidrogenaz

2.7. GENETİK

Chesley ve Cooper (20), preeklampitik ve normal gebe kadınlar ile onların kadın akrabalarında yaptıkları araştırmada preeklampsinin kalıtsal ve resesif bir geçiş olduğunu göstermişler. Bununla beraber multifaktöriyel kalıtımın da gözardı edilmemesi gerektiğini bildirmişlerdir. Kilpatrick ve ark.(21) histokompetibilite antijen HLA-DR4 ile proteinürik hipertansiyon arasında bir bağlantı olduğunu belirtmişlerdir. Hoff ve ark.(22), fetal anti-HLA-DR4 antikorunu doğrudan etkileyen maternal humoral kaynaklı cevabın, gestasyonel hipertansiyon gelişimini etkileyebileceğini ve bu sonucun gelecek çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini bildirmişlerdir. Ward ve ark.(23) angiotensin gen varyantı T235 taşıyan kadınlarda gebelik hipertansiyonunun daha yüksek oranda görüldüğünü tespit etmişlerdir.

2.8. EPİDEMİYOLOJİ

Preeklampsi, birinci trimester düşükleri dışındaki tüm gebeliklerin yaklaşık %5-8'nde görülür ve halen tüm dünyada maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin en önde gelen nedenlerinden birisidir (9, 10, 24).

Preeklampitik gebelerde, maternal mortalite günümüzde %5 civarındadır. Maternal mortalitenin başlıca sebepleri; plasentanın erken ayrılması, HELLP sendromu (hemoliz, yükselmiş karaciğer enzim düzeyleri, düşük trombosit düzeyi), DİK (yaygın damar içi pıhtılaşması), hepatik rüptür ve eklampsidir (25).

2.9. PREEKLAMPSİ RİSK FAKTÖRLERİ

Preeklampsi gelişiminde pek çok risk faktörü tanımlanmıştır. Aşağıdaki durumlarda preeklampsi insidansı artmaktadır (9, 12, 26-28).

- Önceki gebeliklerde preeklampsi izlenmesi
- Ailesinde preeklampsi-eklampsii öyküsü
- Maternal yaşı 20'den küçük veya 35'ten büyük olması
- Nulliparite

- Siyah ırk
- oğul gebelik
- Molar gebelik
- Obezite
- Diabetes Mellitus
- Kronik hipertansiyon
- Renal hastalık
- Düşük sosyo-ekonomik yapı
- Bağ dokusu hastalıkları

Preeklampsi insidansı üzerine genetik ve çevresel faktörlerin rolü araştırılmıştır. Elde edilen verilere göre, preeklampsi gelişiminde genetik bir zemin olasılığı işaret edilmesine rağmen, kesinleşmiş değildir (20, 29). Ancak trombofilili kadınların preeklampsiye genetik yatkınlıklarının olabileceği söylenmektedir (12).

2.10. PREEKLAMPSİ FİZYOPATOLOJİSİ

Preeklampsi günümüzde fizyopatolojisi halen tam olarak ortaya konamamış ve dolayısıyla uygun tedavi metodları geliştirilememiş, doğum dışında tedavisi olmayan kompleks bir sendromdur. Yetersiz trofoblastik invazyon, plasental iskemi, yaygın vazospazm, koagülasyon sisteminin aktivasyonu ile birlikte olan anormal hemostaz, vasküler endotelial disfonksiyon, anormal nitrik oksit (NO) ve lipid metabolizması, lökosit aktivasyonu ve sitokinlerdeki değişiklikler patogeneizde rolü olduğu düşünölen faktörlerdir. Preeklampside üzerinde en çok durulan nokta, yetersiz trofoblastik invazyon ve endotel disfonksiyonudur (9, 17).

2.10.1. Trofoblastik İnvazyonun Yetmezliği

Başarılı bir gebelik için gerekli plasental fonksiyon, yeterli trofoblastik invazyona bağlıdır. Normal bir gebeliğin ilk trimesterinde, sistemik ve uteroplental dolaşımda önemli morfolojik ve biyokimyasal değişiklikler izlenmektedir (9).

Gebelikte, fetus ve plasentanin oksijen ve besin gereksiniminin karşılanması için uterin kan akımı yaklaşık on kat artar. Bunun oluşabilmesi için spiral arterlerin fizyolojik değişimi gereklidir. Morfolojik olarak endotelyum trofoblastlarla, internal elastik lamina ve mediadaki düz kaslar trofoblast ve fibrin içeren amorf madde ile yer değiştirmektedir. Bu değişiklik başlangıçta spiral arterlerin desidual kısmında olmaktadır. Fakat gebelik ilerledikçe spiral arterlerin miyometrial kısımlarına yayılır, hatta radial arterlerin distal kısmını da içerebilir. Bu morfolojik değişikliklerin direkt veya humoral yolla trofoblastlara karşı gelişen vasküler reaksiyon olduğu düşünülmektedir. Bunun sonucunda spiral arterlerin çapı 15-20 mikrondan 300-500 mikrona çıkmakta, intervillöz mesafede akım direnci azaltılarak yüksek akımlı hale gelmekte, vazokonstriktif yetenekleri azalmakta ve fetomaternal alışveriş arttırılmaktadır (30). Preeklampitik hastalarda plasental bölgedeki damarlarda bu normal fizyolojik değişiklikler olamaz veya spiral arterlerin desidual kısmı ile sınırlı kalır ve miyometriyal segmente geçemez. Bu yüzden gebeliğin ilerleyen dönemlerinde fetoplasental kan akımında artış olmaz ve preeklampitik gebelerde görülen fetal gelişme geriliği oluşur (30, 31).

Sonuç olarak plasental hipoksi ve azalmış plasental perfüzyon preeklampsideki esas problemlerdir. Araştırmacılar trofoblastlar üzerine hipoksinin etkisini inceledikleri çalışmalarında, düşük O₂ ile inkübe edilen villusların değişken sinsityal dejenerasyon ve sitotrofoblast hücrelerinin sayısında belirgin artış olduğunu göstermişlerdir (32). Bu gözlem in vivo olarak preeklampitik plasentada artmış sitotrofoblast proliferasyonu ile uyumludur. Genbacev ve ark.(33) in vitro organ kültür modelinde, hipoksinin sitotrofoblastların invaziv fenotipli hücrelere dönüşmesini bloke ettiğini göstermişlerdir. Ayrıca, invaziv fenotip belirteçleri olan anti-integrin α 1 ve anti-insan lökosit antijen-G (anti-HLA-G) yapımı incelenmiş ve hipoksik sitotrofoblastların integrin α 1 üretmediğini göstermişlerdir (33).

İnsan trofoblast invazyonu için çok önemli olan matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9) yapımında ve anjiogenezis için anahtar rol oynayan vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptör (VEGFR-1) yapımında azalma tespit edilmiştir (34).

Preeklampside, hipoksi indüklenebilir faktör-1(HIF-1) artmıştır. Transforming büyüme faktör beta-3(TGF β -3) gibi HIF-1 hedef genleri, sitotrofoblast invazyonunu bloke edebilir (35).

İnvaziv sitotrofoblastlar, birçok anjiyogenik faktör ve reseptörün yapımını sağlar ve preeklampside bu proteinlerin yapımı değişmiştir. Böylece sitotrofoblastların yapışkan ve yıkıcı özelliklerinin zarar görmesine bağlı olarak uterin arteriyoller küçük ve yüksek dirençli damarlar olarak kalır (36).

2.10.2. Endotel Fonksiyon Bozukluğu

Patogeneizde suçlanan bir başka faktör, endotel fonksiyon bozukluğudur. Fiziksel ve metabolik bariyer olarak endotel tabaka, kapiller geçirgenliği sağlamakta, hemostazda görev almakta ve vasküler düz kas reaktivitesini yönetmektedir. Ayrıca pıhtı oluşmasının önlenmesinde de görev yapmaktadır. Endotel tabaka, fibrinolizisde de, plazminojen aktivatörleri sayesinde önemli rol oynamaktadır (30).

Endotelial hücreler, vazodilatör maddelerin sekresyonu, vasküler kompartmanın bütünlüğünün sağlanması ve intravasküler koagülasyonun önlenmesi gibi çeşitli önemli fonksiyonlara sahiptir (37).

Endotelial hücreler prostasiklinin, trombositler ise tromboksanın primer kaynağıdır. Normal gebelerde hem prostasiklin (PGI_2), hem de tromboksan A_2 (TXA_2) de artış gözlenir. Ancak denge PGI_2 lehinedir. Preeklampitik hastalarda ise TXA_2/PGI_2 oranı artar. Bunun nedeni olarak preeklampitik hastalarda hasar görmüş endotel hücrelerinden PGI_2 üretiminin azalması sonucu platelet aktivasyonunun artması ve TXA_2 'nin salınmasına neden olması gösterilmektedir (38).

NO, endotel hücreleri tarafından salgılanan bir diğer vazodilatör maddedir. NO lokal vazodilatasyon ve trombosit agregasyonu üzerinde PGI_2 ile sinerjik etki oluşturmaktadır. Preeklampitik hastalarda NO üretimi üzerinde oldukça farklı görüşler vardır. Diejomaoh ve ark.(39) ile Egerman ve ark.(40) serum NO miktarında herhangi bir değişiklik saptamazken Shaamash ve ark.(41) NO düzeylerinde artış, Choi ve ark.(42) ile Var ve ark.(43) ve daha birçok araştırmacı NO düzeylerinde azalma olduğunu rapor etmişlerdir.

Preeklampitik kadınların bütün vazokonstriktörlerin etkilerine normal gebe kadınlardan daha hassas oldukları bilinmekte olup, bu durum prostasiklin gibi endojen vazodilatörlerin rölatif eksikliğine bağlanmaktadır. Bozulmuş endotel tabakası anjiyotensin-II, TXA_2 , endotelinler gibi vazokonstriktör ajanlara daha duyarlı hale gelirken PGI_2 ve NO gibi vazodilatör ajanlara duyarsızlaşmaktadır (9).

Endotel hücre hasarı aynı zamanda yaygın protein sızıntısına yol açan hücre membran bütünlüğünün kaybına da yol açar. Bu durum proteinüri ile periferik ve pulmoner ödem gelişmesine neden olur (37).

2.10.3. Preeklampside Lökosit Aktivasyonu

Endotel üzerindeki ilk olumsuz etkilere yanıt olarak endotelden birtakım maddeler salgılanır. Bunlar arasında en önemlisi sitokinlerdir. Sitokinlerin görevleri endotel üzerindeki olumsuz etkileri ortadan kaldıran lökositlerin olay yerine gelmesini ve aktivasyonunu sağlamaktır. Lökositlerin temel görevleri ise zararlı etkenleri fagosite etmek veya salgıladığı bazı maddelerle parçalamaktır (44). Ancak aktive olan bu lökositler, vasküler hasara neden olabilecek çeşitli maddeler salgılayabilmektedirler. Bu maddelerden olan elastaz ve diğer proteazlar, endotel katman, bazal membran ve subendotelyal matrikste hasara neden olmaktadır. Ayrıca, aktif lökositlerden toksik serbest oksijen radikalleri de oluşmakta, bu sayede endotel hücrelerde ve endotel katmanda hasar artışıyla kısır bir döngüye girilmektedir (30).

Preeklampside görülen lökosit aktivasyonu, sekonder bir olay olup, muhtemelen immünolojik mekanizmalarla başlatılmaktadır. Lökosit aktivasyonu ile oluşan serbest oksijen radikalleri ve lipid peroksidazlar, endotel fizyolojisini ve fonksiyonlarını bozmaktadır (9).

2.10.4. Preeklampside İmmünolojik Mekanizmalar

Preeklampsi patogeneğinde immünolojik mekanizmaların da rolü vardır. Plasenta üzerindeki antijenik bölgelere karşı bloke edici antikörlerin oluşumundaki bir bozukluk ya da bu antikörlerin yetersiz kaldığı koşullarda, preeklampsi sıklığında artış gözlenir. Genellikle ilk gebeliklerde preeklampsinin gözlenmesi abortusla sonuçlansa

bile, önceki gebeliklerin preeklampsiye karşı koruyucu olması, fetal antijenlerle maternal karşılaşmanın yararlı etkisi olduğunu göstermiştir (45). İlk gebeliklerde daha sık preeklampsi görülmesi, çoğul gebeliklerde, mol gebeliklerde, yeni bir partnerden gebe kalan multipar kadınlarda preeklampsi insidansının artması da hastalık fizyopatolojisindeki immünolojik rolü desteklemektedir (9, 45).

Preeklampsinin etyolojisinde birkaç immünolojik hipotezden bahsedilmiştir (46, 47). Birinci hipotez; preeklampsinin bir immün kompleks hastalık olabileceğidir. Gebelik boyunca fetal antijenin maternal dolaşıma geçişi sözkonusudur. Eğer maternal antikor cevabı yeterli olursa, bu kompleksler retikulo endotelial sistem tarafından temizlenir ve doku hasarı oluşturmaz. Ancak antikor cevabı yetersiz olursa, oluşan immün kompleksler, vaskülit, glomerüler hasar ve koagülasyon sisteminin aktivasyonuna neden olur. İmmün kompleks depozisyonu ile tutarlı olan değişiklikler böbrek, karaciğer ve uteroplasental yatakta gösterilmiştir (48, 49).

İkinci hipotez; plasental yataktaki spiral arterlerdeki vasküler değişikliklerin anne ve fetus arasındaki allogreft rejeksiyonun bir sonucu olabileceğidir. HLA-G, sitotrofoblastlar üzerinde bulunan class-1 antijeni olup tüm fetuslarda benzerdir. Bu nedenle anne ve fetus arasında normalde rejeksiyon beklenmez. Fakat HLA-G antijeninin azaldığı durumlarda veya değişik HLA-G epitopları ile maruziyet, maternal immün cevabı aktive edebilir. HLA-G'nin polimorfizminin preeklampitik hastalarda daha yaygın olduğu söylenilmesine karşın bilgiler sınırlıdır (50, 51).

2.10.5. İnsülin Rezistansı ve Glukoz İntoleransı

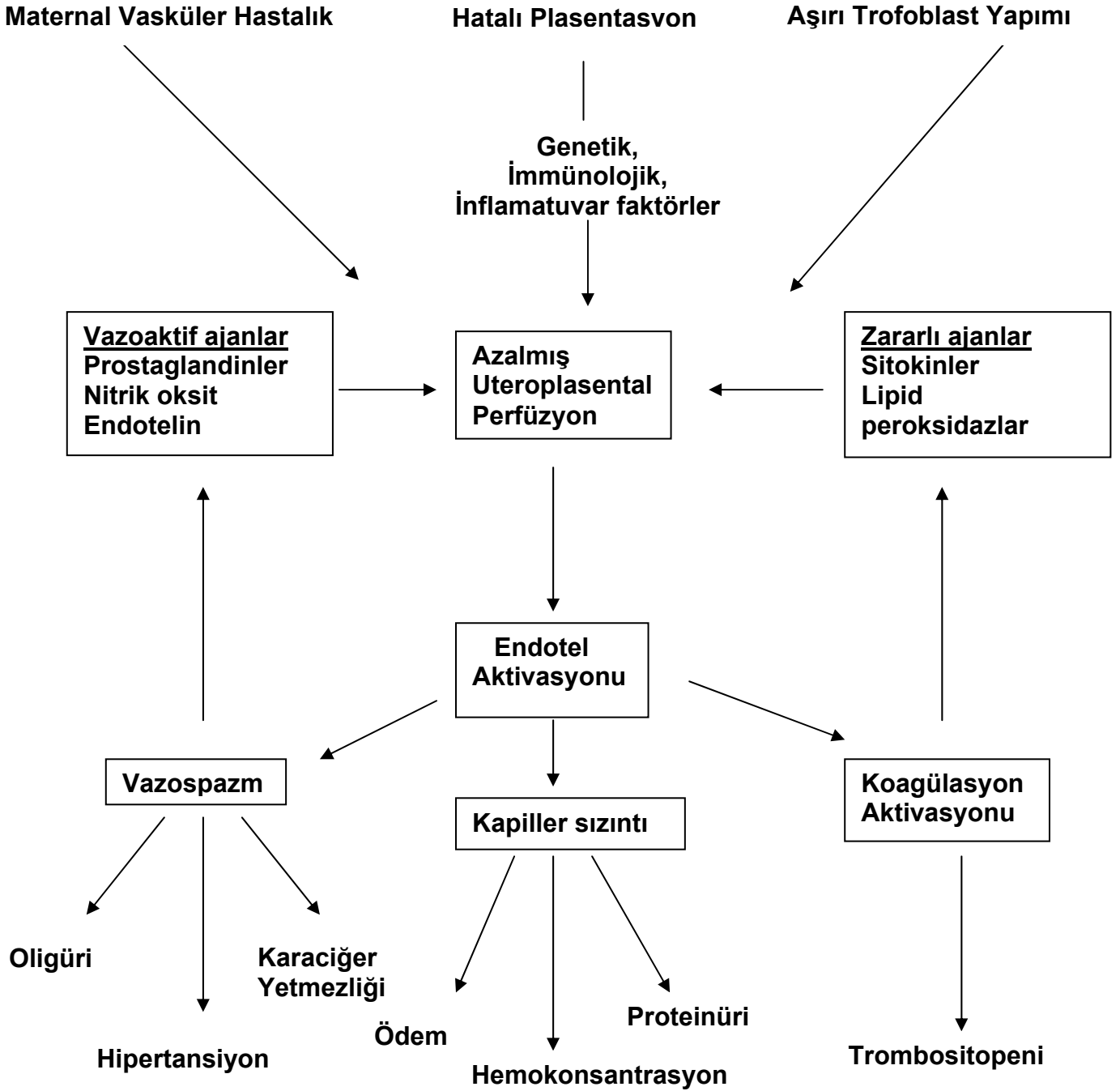
Gebede hipertansiyon varlığı durumunda üçüncü trimesterde maksimum olmak üzere insülin rezistansında artış vardır. Obezite ve gestasyonel diyabet insülin duyarlılığının azalmasıyla ilişkili olarak gebelikte hipertansiyon için bir risk faktörüdür (52). Yapılan bir çalışmada yirminci gebelik haftasında ölçülen açlık plazma insülin seviyesi preeklampitik hastalarda normotensif hastalara göre belirgin olarak yüksek saptanmıştır (53). Benzer şekilde artmış trigliserid ve total kolesterol gibi lipid anormallikleri de hipertansif gebelerde rapor edilmiştir (54, 55).

2.10.6. Plasental Peptid Hormonlar

Plasental yatakta trofoblastik invazyonun defektif olması, plasenta üzerinde iskemi ve hipoksiye neden olmaktadır. Plasental sinsityotrofoblastların nekrozunu takiben sitotrofoblastlarda proliferasyon oluşmakta ve bunlar 72 saat içinde sinsityotrofoblastlara dönüşebilmektedir. Preeklampside sekretuar cevaptaki bu artış, plasentadaki patolojik değişiklikleri yansıtmaktadır (56).

Gebelik boyunca trofoblastik hücreler tarafından sentezlenen kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) düzeyi artmaktadır. CRH konsantrasyonu, aynı gestasyonel haftalardaki preeklampatik gebelerde normal gebelere göre daha yüksek bulunmuş, bu durum CRH bağlayan proteindeki düşmeye bağlanmıştır (56). Ayrıca plasental CRH, maternal CRH'nın aksine kortizol tarafından stimüle edilebilir. Preeklampsideki CRH düzeyindeki bu artış fetal stresin yansıması olarak fetal kortizol düzeyinin artışından kaynaklanıyor olabilir (56, 57).

Plasental kaynaklı peptid olarak aktivin A konsantrasyonu preeklampatik gebelerde artmaktadır. Kronik hipertansif hastalarda ise bu artış gözlenmemiştir (58).



Şekil 2.1: Preeklampsi Fiziopatolojisi (9).

2.11. MORFOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER VE KLİNİK BULGULAR

Preeklampside vazospazma bağlı olarak birçok organ ve sistemde fonksiyon bozukluğu ortaya çıkar. Uteroplasantal yatak dahil olmak üzere multipl organ sistemlerindeki patolojik vasküler lezyonlar, trombosit tüketimi ile beraber artmış

trombosit agregasyonu ve küçük damarlarda koagülasyon sisteminin aktivasyonu birlikte görülmektedir (9).

2.11.1. Kardiyovasküler Değişiklikler

Preeklampside miyokard kontraktilesi ve ventrikül fonksiyonları normal sınırlarda iken afterload yüksektir. Kardiyak output kan basıncı ile ters orantılıdır. Kan basıncı arttıkça kardiyak output düşer. Preeklampsi, hipovolemi, hipertansiyon ve artmış sistemik vasküler direnç ile karakterizedir. Artmış vasküler direnç, damar geçirgenliği ve azalmış kardiyak debi damar içindeki sıvı miktarının azalmasına yol açar. Hipovolemi ve onkotik basınçtaki azalma, kapiller sıvının damar dışına geçişini artırarak damar içi boşluğun daha da daralmasına neden olur. Doğumdan birkaç saat sonra vazospazmın çözülmesiyle volüm artar. Eğer aşırı volüm yüklemesi yoksa ventriküler preload normal veya düşüktür. Yoğun sıvı tedavisi ile damar içi boşluğu genişletme çabaları, pulmoner kama basıncında yükselme, pulmoner ödem ve kardiyak fonksiyonlarda bozulmaya yol açar (9).

Normal gebelikte kan volümü yaklaşık 1500 ml artış göstererek son haftalarda 5000 ml civarına erişir. Preeklampside ise hemokonsantrasyon söz konusudur. Kan volüm artışının olmaması büyük olasılıkla genel vazokonstriksiyona bağlıdır (9, 59).

2.11.2. Hematolojik Değişiklikler

Preeklampitik kadınlarda özellikle preeklampsi ağır olduğu zaman çeşitli hematolojik değişiklikler olabilir. Yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC), preeklampsinin klinik bulgularından biridir. Preeklampsi-eklampsi olgularında maternal trombositopeni görülmektedir. Doğumdan birkaç gün sonra normal seviyeye çıkar. Trombositopeninin her hastada derecesi farklıdır. Etyolojisinde trombosit bağlayan antikolar sorumlu tutulmaktadır (60).

Trombositopeni ile beraber şizositoz, sferositoz, retikülositoz ve hemoglobinüriye neden olan mikroanjiyopatik hemoliz oluşur. Hemoliz sonucu eritrositler içinde yüksek konsantrasyonda bulunan laktat dehidrogenaz (LDH), plazmaya çıkar ve plazma LDH seviyeleri yükselir. Antitrombin III seviyeleri azalır, fibronektin ve trombin seviyeleri artar (9). Ayrıca fibrinojen gibi prokoagülanların

seviyeleri azalır, fibrin yıkım ürünleri artar ve mikrotrombüs oluşumuna bağlı olarak sekonder olarak organ hasarı meydana gelebilir (59).

2.11.3. Endokrin ve Metabolik Değişiklikler

Normal gebelikte plazma renin, anjiotensin II ve aldosteron seviyeleri artarken, preeklampside gebelik öncesi değerlere yaklaşır. Hipertansiyon ve sodyum tutulması renin salınımını, dolayısıyla anjiotensin II ve aldosteron oluşumunu azaltır. Buna rağmen preeklampitik hastalarda sodyum tutulumu artmıştır. Bu durum, güçlü bir mineralokortikoid olan deoksikortikosteronun, üçüncü trimesterde plazma düzeylerinin artışına bağlı olarak gelişmiş olabilir (9).

Plazma osmolalitesindeki azalmaya rağmen, vazopressin düzeyleri normaldir. Plazma antidiüretik hormon (ADH) seviyesi normal veya azalmıştır. Koryonik gonadotropin seviyeleri artmışken, plasental laktojen seviyeleri azalmıştır. Atrial natriüretik peptid seviyeleri ise, preeklampside artmıştır (9).

2.11.4. Renal Değişiklikler

Normal gebelikte böbrek kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızı artarken, preeklampside vazospazmın bir sonucu olarak glomerüler filtrasyon hızı ve renal kan akımı azalır. Ağır preeklampitik olgularda, hemokonsantrasyona ve azalmış kan akımına sekonder olarak ciddi vazospazm, oligüri ve serum kreatinin düzeylerinde artış izlenebilir. Oligüri, genellikle 24 saatte 500 ml'den az idrar çıkışı olarak tanımlanır. Preeklampside, plazma ürik asit seviyeleri yükselir. Artmış tübüler geri emilime bağlı olarak kalsiyum itrahi ise azalır. Ağır preeklampsi veya HELLP sendromu vakalarında, akut tübüler nekroz ve renal kortikal nekroz, nadir görülen fakat kötü prognozlu komplikasyonlardır (9).

Preeklampitik hastalardan alınan renal biyopsilerde hastalığa ait değişiklikler izlenebilir. Bu hastaların glomerüler kapiller endotelinde şişme ve bununla birlikte endotel hücrelerinin altında ve aralarında fibrinojen derivelerinin depozitleri görülür. Bu yapıya Spargo tarafından "glomerüler kapiller endotelyozis" adı verilmiştir. Glomerüler değişiklikler ancak doğumdan haftalar sonra normale dönebilmektedir (12).

2.11.5. Hepatik Değişiklikler

HELLP sendromunun eşlik ettiği preeklampsili gebelerde karaciğer fonksiyon testleri bozulabilir ve hemoliz varlığında hiperbilirubinemi oluşabilir. Serum alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) değerleri yükselebilir. Karaciğer enzimlerindeki yükselmenin muhtemel sebebi, karaciğer lobüllerinin periferinde görölen periportal hemorajik nekrozlar şeklindeki lezyonlardır. Bu lezyonlardan ve kapsülden olan kanamalar subkapsüler hematomlara neden olabilmektedir. Karaciğer kapsülü altından olan kanama o kadar ciddi boyutta olabilir ki, kapsül rüptürüne neden olup hayatı tehdit edici intraperitoneal kanamaya sebep olabilir (9, 12, 61).

2.11.6. HELLP Sendromu

HELLP sendromu; hemoliz, karaciğer enzimlerinde yükselme ve trombosit sayısında düşme ile karakterize olan, şiddetli organ tutulumlarıyla seyreden klinik tablodur (9, 25). Ağır preeklampsi vakalarının %20'sinde HELLP sendromu gelişmektedir. HELLP sendromunda, karaciğerde subkapsüler hematom (%2) ve pulmoner ödem (%6) gelişebilir. HELLP sendromu öyküsü; sonraki gebeliklerde preeklampsi, plasentanın erken ayrılması, preterm doğum, sezaryen ile doğum, intrauterin gelişme geriliği (IUGR) ve HELLP sendromunun tekrarlama olasılığını arttırmaktadır (9, 62).

2.11.7. Nörolojik Değişiklikler

Preeklampside serebral kan akımı, oksijen harcanması ve vasküler dirençte değişiklik gözlenmez ancak fokal serebral hipoperfüzyon ya da hiperperfüzyon olabilir. Eklampitik hastaların beyinlerinde gözlenen postmortem lezyonlar ödem, hiperemi, fokal anemi, tromboz ve hemorajidir. Baş ağrısı, bulanık görme, skotom ve birkaç saatten bir haftaya dek sürebilen geçici körlük görülebilir (63, 64). Eklampitik hastaların, bilgisayarlı beyin tomografilerinde en çok rastlanılan bulgu, hipodens kortikal alanlardır ki peteşiyal hemoraji ve infarktı gösterir. Preeklampsi veya eklampside intrakraniyal kanama, maternal mortalite sebebi olabilmektedir (65).

2.12. PREEKLAMPSİNİN ÖNCE DEN BELİRLENMESİ

Preeklampsinin klinik bulguları, genellikle üçüncü trimesterde ortaya çıkmaktadır. Fakat altta yatan patolojinin çok daha erken başlangıçlı olduğu bilinmektedir. Eğer riskli gruplar belirlenebilirse daha erken dönemde müdahale edilip maternal ve fetal morbidite veya mortalitenin azaltılması mümkün olabilir (9).

Preeklampsinin fizyopatolojisine dayanarak birçok biyokimyasal ve ultrasonografik belirteç preeklampsi gelişecek hastaların belirlenmesi amacıyla çalışılmıştır. Araştırmacılar, plasentasyon bozukluğu, azalmış plasental perfüzyonu, endotelyal hücre disfonksiyonu ve koagülasyon aktivasyonu için erken belirteçler tespit etmeye çalışmışlardır. Fakat tüm bu girişimler düşük duyarlılıkları nedeni ile test aşamasında kalmıştır. Günümüzde halen tek başına preeklampsiyi önceden belirleyebilecek bir yöntem geliştirilememiştir (9).

Fibronektin, vasküler endotelyal hücrelerden salınan ekstrasellüler bir matriks glikoproteinidir. İntersellüler temas, hücre ile bazal membran adezyonu gibi bağlantı fonksiyonları vardır. Endotelyal hasarın bir göstergesi olarak kullanılır (66). Yüksek plazma fibronektin düzeyleri preeklampsi ile ilişkilidir. Preeklamptik olgularda fibronektin düzeyleri 20. gebelik haftasından önce yükselmeye başlar. Zaten preeklampside altta yatan patolojinin 20. gebelik haftasından önce başladığı düşünülmektedir. Normal gebeliklerde de fibronektin düzeyleri gebelik ilerledikçe yükselir, ancak preeklampsideki artış normal gebeliklere oranla daha fazladır. Fibronektin, şu an için preeklampsinin önceden belirlenmesinde yeri netleşmiş bir molekül değildir (67).

Yakın zamanlarda birçok çalışmaya konu olan vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), hakkında da birçok yayın bulunmaktadır. VEGF, anjiyogenezin iyi bilinen bir uyarıcısıdır. Aynı zamanda endotelyal hücrelerde NO ve PGI₂'yi uyarır ve kan basıncı ile vasküler tonusu azaltır, glomerüler filtrasyon bariyerinin devamlılığını sağlar (68). Madazlı ve ark.(69) çalışmasında VEGF, preeklamptik hastalarda anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Levine ve ark.(70) çalışmasında ise VEGF düzeylerinde gruplar arasında anlamlı fark tespit edilememiştir. Sadece preklampsi gelişen hastalarda, 37-41. hafta değerlerinin 21-32. hafta değerlerine göre daha düşük olduğunu göstermişlerdir.

Preeklampsinin önceden belirlenmesinde ürik asitin etkinliği üzerinde de durulmaktadır (71). Fakat Salako ve ark.(72) yaptığı çalışmada, 20. gebelik haftasında serum albumin, kreatinin ve ürik asit düzeyleri değerlendirilmiş, sonradan preeklampsisi gelişen hastalarda ürik asit ve kreatininde anlamlı değişiklik olmadığı gösterilmiştir.

Ayrıca homosisteinin plazma düzeyine bakılarak, kronik hipertansif hastalarda preeklampsinin önceden belirlenmesinde etkili olup olmadığı araştırılmış ve anlamlı farklılık saptanmamıştır (73). Buna karşılık Powers ve ark.(74) vaka kontrollü çalışmasında, preeklampsi grubunda homosistein düzeyini anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır.

Preeklampsisi patogenezinde oksidatif stres de suçlanan ve üzerinde çok çalışma yapılan bir konudur. Genellikle araştırmacılar üçüncü trimesterdeki preeklampsisi gelişen gebelerde oksidan ve antioksidan belirteçleri irdemişlerdir (75, 76). Carole ve ark.(77) gebeliğin erken döneminde plazma malondialdehit (MDA) düzeylerini inceledikleri çalışmalarında, preeklampsisi gelişen gebelerin erken dönem değerlerinin, plazma lipid düzeylerinden bağımsız olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu bulmuşlardır. Sonuç olarak MDA'nın preeklampside risk belirteci olabileceğini söylemişlerdir.

Down sendromu tarama testi olan üçlü testin parametrelerinden insan koryonik gonadotropin (β -hCG), alfa fetoprotein (AFP) ve unkonjuge östriol (uE_3) düzeylerindeki değişikliklerin preeklampsinin önceden belirlenmesinde etkili olabileceği yönünde çalışmalar vardır (78). Maternal serum AFP ve β -hCG düzeylerindeki yükseklik ile gebelik komplikasyonları arasındaki ilişki iyi tanımlanmıştır (79). AFP ve β -hCG'nin birlikte arttığı durumlarda risk daha fazla artmaktadır (80). Üçlü testteki maternal serum AFP düzeyinin, 20.gebelik haftasında yapılan uterin arter Dopplerinin etkinliğine katkısını gösteren yayınlar vardır (81). Bazı çalışmalarda, preeklampsisi gelişen hastaların ikinci trimester serum β -hCG değerlerinde anlamlı yükseklik olduğu gösterilmiştir (80). Diğer birçok yayında β -hCG, değişik parametrelerle birlikte prediktif test olarak araştırılmış fakat net bir sonuca ulaşılamamıştır (82, 83).

Uterin arter doppler çalışmaları, hipertansiyon gelişebilecek yüksek riskli hastaları belirlemede günümüzde kullanılmakta olan bir tarama yöntemidir. Uterin

arter doppler dalga formları, 20. gebelik haftası gibi erken bir dönemde preeklampsiyi önceden belirleyebilir. Dopplerde 18-22. gebelik haftaları arasında, yüksek rezistans indeksi (RI) ve erken diastolik notch (çentik) tespiti, preeklampsi için risk faktörü olabilecek karakteristik bulgulardır (84). Uludağ ve ark.(85) 24. haftada yapılan uterin arter doppler çalışmalarının 20. gebelik haftasında yapılan çalışmanın etkinliğine katkı sağlayacağını ifade etmişlerdir.

2.12. PREEKLAMPSİ VE OKSİDATİF STRES

Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisinde ve bu 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 özetle, prooksidanlar ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki dengenin prooksidanlar lehine bozulması ile oluşur (86).

Günümüzde çok sayıda araştırmacı serbest radikallerin DNA, protein, lipid ve hücrenin diğer bileşenleri üzerinde sebep olduğu oksidatif hasarı araştırmaktadır. Miyokard enfarktüsü gibi kardiyolojik hastalıklar, nörolojik hastalıklar, astım, diabetes mellitus, romatoid artrit gibi romatolojik hastalıklar, kanser ve yaşlanma dahil birçok hastalığın oksidatif stres ile ilişkisi gösterilmiştir (87-90).

Preeklampsi patogenezinde pek çok faktör suçlanmıştır. Oksidatif stres de, preeklampsi fizyopatolojisinde önemli bir yere sahiptir. Preeklampsik gebeliklerde, ortamda süperoksit radikallerinin arttığı da bildirilmektedir (59, 91).

2.13. SERBEST RADİKALLER

Serbest radikallerin biyolojik materyallerdeki varlığı yaklaşık elli yıl kadar önce keşfedilmiştir (92). Bu olaydan kısa bir süre sonra, Denham Harman (93) oksijen radikallerinin in vivo enzimatik reaksiyonların ürünü olarak meydana gelebileceği hipotezini ortaya atmıştır. Denham Harman, 1956 yılında serbest radikalleri Pandora'nın felaketler kutusuna benzeterek, bunların büyük çaplı hücresel hasar, mutajenez, kanser ve biyolojik yaşlanmanın dejeneratif sürecinden sorumlu olabileceğini ileri sürmüştür (93). McCord ve Fridovich'in (94) süperoksit dismutazı

keşfinden sonra, organizmadaki serbest radikalleri inceleyen araştırmacıların çoğu serbest radikallerin biyolojideki önemi konusunda ikna olmuştur.

Serbest radikaller, son yörüngelerinde bir veya daha fazla çiftleşmemiş elektron içeren molekül ya da molekül parçalarıdır. Bu yapılarıyla bir açık bağ ya da yarım bağ içeren kimyasal olarak reaktif moleküllerdir. Bu tanımlama, hidrojen atomunu, birçok geçiş metal iyonlarını ve oksijen molekülünü kapsar. Bu çiftleşmemiş elektron genellikle serbest radikale önemli derecede kimyasal reaktivite kazandırır. Radikaller, pozitif (+) veya negatif (-) yüklü olabilecekleri gibi, yüksüz de olabilirler. Sembol olarak, çiftleşmemiş elektronun bulunduğu atom üzerine konan bir nokta ile gösterilirler (95, 96).

Serbest radikaller son derece kısa yaşam sürelerine rağmen, çok yüksek reaksiyon hızına sahiptirler. Düşük kimyasal spesifite gösterirler ve hem in vivo hem de in vitro olarak oluşabilmektedirler (97).

Serbest radikaller, radikal olmayan diğer moleküllerle pek çok şekilde reaksiyona girebilirler. Bu reaksiyonlar, serbest radikallerin oluşum mekanizmalarını oluşturur.

1. Kovalent bağın yıkılması;

Yüksek sıcaklık ve enerji, bir molekülü oluşturan kovalent bağın kırılmasına neden olur. Kimyasal bağın kırılması sonucunda, bağ yapısındaki eşlenmiş elektronlardan her birinin, ayrı atom üzerinde kalması ile her iki atom üzerinde de çiftleşmemiş birer elektron oluşur. Bu olay sonucunda serbest radikaller meydana gelir (98).

2. Molekülün bir elektron kaybetmesi;

Radikal özelliği olmayan molekülün yapısındaki atomlardan birinden, bir elektron uzaklaştırılması sonucu radikal oluşmaktadır (99).

3. Moleküle bir elektron eklenmesi;

Radikal özelliği taşımayan bir molekül, yapısına tek bir elektron transferi ile son yörüngesinde çiftleşmemiş bir elektron kazanabilir, bu mekanizma ile moleküle reaktif özellik kazandırılır (98-100).

Serbest radikaller; gerek kendisi gibi bir radikalle, gerekse radikal özellik taşımayan bir moleküle reaksiyona girerek, yeni radikallerin oluşmasına neden olur.

Bu özellikleri serbest radikallere, zincir reaksiyonlar oluşturabilme yeteneği kazandırır (99).

Serbest radikallerin ömrü çok kısa olmakla beraber, yapılarındaki dengesizlik nedeniyle çok aktiftirler. Bu sayede biyolojik yapılardaki tüm hücreleri etkileyebilmektedirler. Hücrelerin temel yapı ve fonksiyonlarında değişik derecelerde hasar oluşturmaktadırlar. Bu hasarı oluşturan en önemli etkenlerin serbest oksijen radikalleri ve diğer reaktif oksijen türleri olduğu kabul edilmektedir (99).

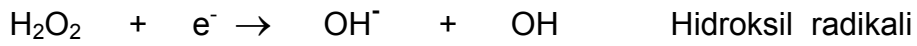
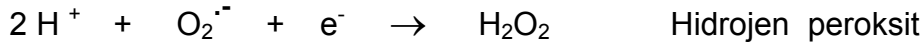
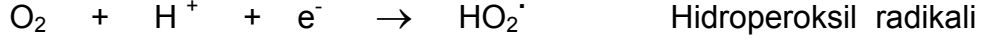
Reaktif Oksijen Metabolitleri (ROM) (99, 101).

Radikaller	Radikal Olmayanlar
Süperoksit, $O_2^{\cdot-}$	Hidrojen peroksit, H_2O_2
Hidroksil, OH^{\cdot}	Hipokloröz asit, $HOCl$
Peroksil, ROO^{\cdot}	Ozon, O_3
Alkoksil, RO^{\cdot}	Singlet oksijen, $O_2^{\downarrow\uparrow}$
Hidroperoksil, HO_2^{\cdot}	Peroksinitrit, $ONOO^-$

Oksijen, tüm canlılar için hayati öneme sahip bir element olup, hidrojen, nitrojen ve kükürt ile birlikte organik moleküllerin temel yapısal atomlarını oluşturur. Organik moleküllerdeki yapısal öneminin dışında, aerobik canlıların enerji metabolizmasındaki rolü nedeniyle önemlidir. Tüm canlı türleri, organik moleküllerin içindeki şekliyle oksijene gereksinim duysalar da, aynı zamanda serbest formdaki moleküler oksijenin toksik etkileri nedeniyle hücresel düzeyde de zarar görebilirler (101).

Oksijen hücre içinde dört elektron gerektiren bir dizi reaksiyon sonunda indirgenir, bu sırada hücre kendisi için gerekli enerjiyi sağlar. Bu süreçte oksijenin az bir kısmı (% 1-3) tam olarak suya dönüşemez ve bu reaksiyonlarda ara ürün olarak serbest radikaller oluşur (102).

İnsan vücudunda oluşabilen radikallerin sayısı yüzlerce diye ifade edilirse de, bu radikaller arasında hidrojen peroksit, süperoksit ve hidroksil radikalının özel önemi vardır (102).



2.13.1. Serbest Oksijen Radikallerinin Kaynakları

Serbest radikaller, organizmada metabolik reaksiyonlar sırasında endojen olarak meydana gelebildikleri gibi çevresel faktörlerin etkisiyle de oluşabilirler (103, 104).

Endojen kaynaklar:

- Stres
- Kronik hastalıklar
- Enfeksiyon
- Fiziksel egzersiz / sedanter yaşam

Eksojen kaynaklar:

– Diyetel kaynaklar;

- Fazla kalorili beslenme
- Hayvansal proteinlerden zengin beslenme
- Aşırı demir ve bakır alınması
- Az sebze ve meyve tüketilmesi
- Yiyeceklerin uygun olmayan koşullarda hazırlanması ve saklanması
- Yemek pişirme yöntemlerindeki hatalar

– **Çevresel kaynaklar;**

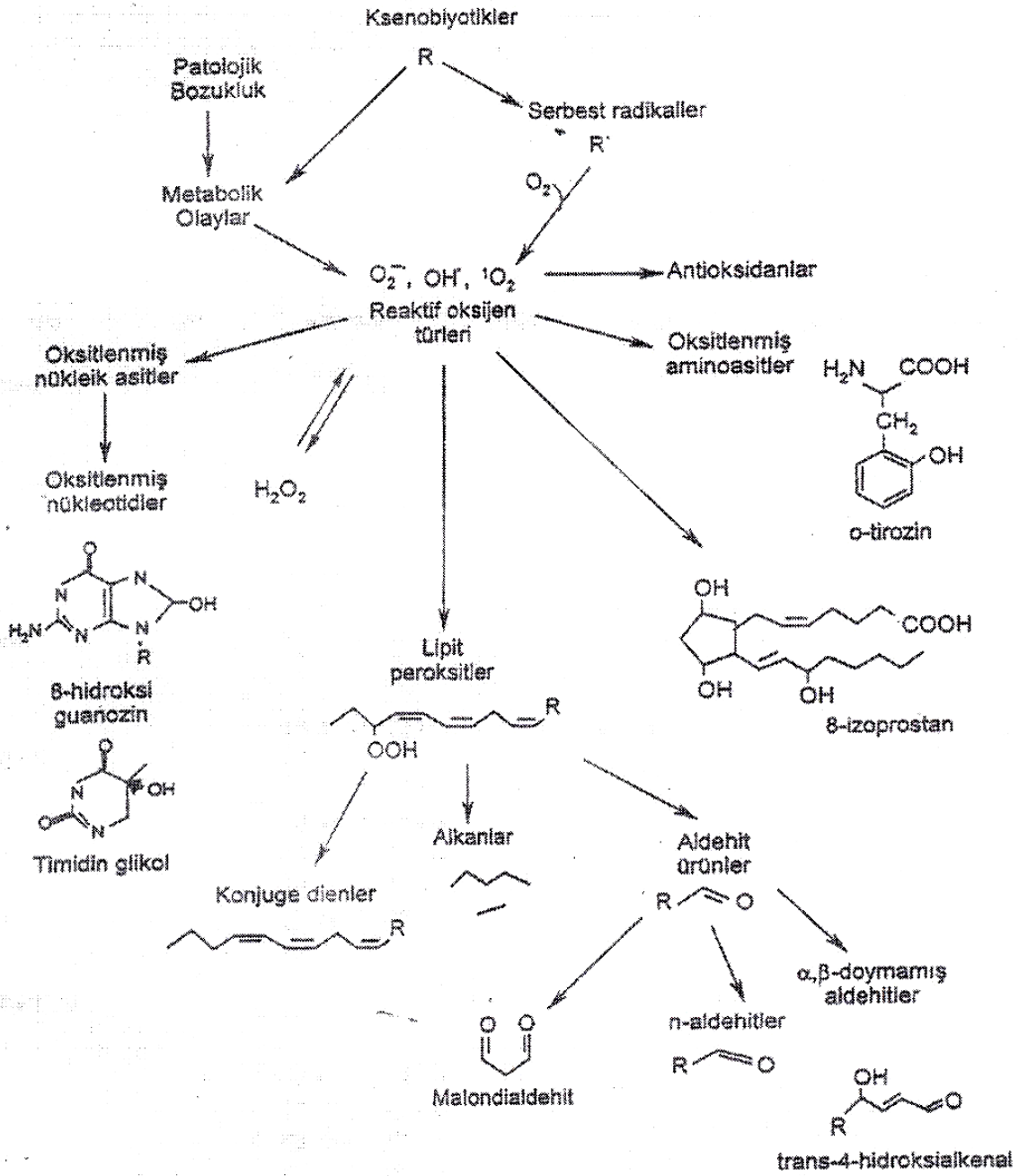
- Sigara dumanı
- Hava kirliliği (ozon, nitrojen dioksit)
- Radyasyon (iyonize, ultraviyole)
- Çevre kirleticiler (asbest, pestisitler)

– **İlaçlar;**

- Antikanser ilaçlar (adriamisin)
- Glutasyon tüketen ilaçlar (asetaminofen, kokain)

Serbest radikallerin hücre ve dokularda yaptığı hasarlar: (103).

- DNA'nın tahrip olması.
- Nükleotid yapılı koenzimlerde yıkım.
- Protein ve lipidlerle kovalent bağlantıların oluşması.
- Enzim aktivitelerinde ve lipid metabolizmasında değişiklikler.
- Mukopolisakkaritlerde yıkım.
- Proteinlerin tahrip olması ve proteinlerin 'turn over'ının artması.
- Lipid peroksidasyonu ve zar yapısının bozulması.
- Zar proteinlerinin tahribi ve taşıma sistemlerinin bozulması.
- Kollajen ve elastin gibi uzun ömürlü proteinlerdeki oksido-redüksiyon olaylarının bozularak kapillerlerde aterofibrotik değişikliklerin oluşması.



Şekil 2.2: Reaktif oksijen metabolitlerinin hedefleri ve oluşan ürünler (95).

2.13.2. Serbest Oksijen Radikal Türleri

Hidrojen Peroksit (H₂O₂)

Hidrojen peroksit (H₂O₂); oksijenin, enzimatik olarak iki elektronla indirgenmesi ya da süperoksit radikallerinin, enzimatik veya non-enzimatik dismutasyon tepkimeleri sonucu oluşur.

Yapısında çiftleşmemiş elektron içermediğinden radikal özelliği taşımaz. H_2O_2 'in oksitleyici bir tür olarak bilinmesinin sebebi, demir, bakır gibi metal iyonlarının varlığında hidroksil radikalının öncülü olarak davranmasıdır.

H_2O_2 , özellikle proteinlerdeki hem grubunda bulunan demir ile tepkimeye girerek yüksek oksidasyon düzeyindeki reaktif demir formlarını oluşturur. Bu formdaki demir çok güçlü oksitleyici özelliklere sahip olup, hücre zarlarında lipid peroksidasyonu gibi radikal tepkimeleri başlatabilir. Biyolojik sistemlerde oluşan H_2O_2 , önemli antioksidan enzimler olan katalaz ve peroksidaz ile ortamdan uzaklaştırılır (102).

Süperoksit Anyon Radikali ($O_2^{\cdot -}$)

Süperoksit anyon radikali, hücrelerin enerji metabolizmalarındaki oksidasyon basamaklarında ya da bazı enzimlerin aktivitesi sonucu oluşur (102).

1. İndirgeyici özellikteki biyomoleküller, oksijene tek bir elektron verip kendileri oksitlenirken, süperoksit radikali oluşturur. Hidrokinonlar, flavinler, tiyoller, katekolaminler, ferrodoksinler, indirgenmiş nükleotidler gibi yüzlerce biyolojik molekül aerobik ortamda oksitlenirken süperoksit yapımına neden olurlar.
2. Başta çeşitli dehidrogenazlar ve oksidazlar olmak üzere, yüzlerce enzimin katalitik etkisi sırasında süperoksit radikali bir ürün olarak oluşabilir.
3. Mitokondride, enerji metabolizması sırasında oksijen kullanılırken, tüketilen oksijenin % 1-5 kadarı süperoksit yapımı ile sonlanır. Buradaki radikal yapımının nedeni NADH-dehidrogenaz ve koenzim-Q gibi elektron taşıyıcılarından oksijene bir elektron kaçığının olmasıdır.
4. Aktive olan fagositik lökositler, bol miktarda süperoksit üreterek, fagozom içine ve buldukları ortama verirler. Antibakteriyel etki için gerekli olan bu radikal yapımı, daha reaktif türlerin oluşumunu da başlatır.

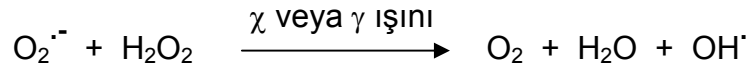
Hücresel koşullarda üretilen süperoksit radikali, oksitleyici veya indirgeyici olarak davranabilir. Süperoksit radikali, metal iyonlarını indirgeyerek bağlı olduğu proteinlerden salınımına neden olur, kofaktörlerin oksidasyon düzeylerini bozar ve metal iyonlarının katıldığı hidroksil radikali yapım tepkimelerini hızlandırır. Diğer

radikallere göre daha az reaktif olsa da indirgenmiş nükleotidleri, bazı amino asitleri ve antioksidan bileşikleri oksitler (102).

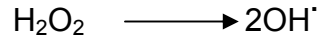
Hidroksil Radikali (OH[•])

Biyolojik sistemlerdeki en güçlü oksidan olarak kabul edilen hidroksil radikali (OH[•]), canlılarda çeşitli mekanizmalarla oluşabilir:

- Suyun yüksek enerjili iyonizan radyasyona maruz kalması ile,

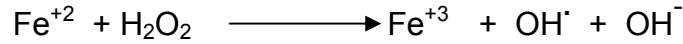


- H₂O₂'in UV ışığına maruz kalması ile,



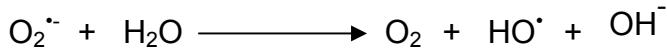
- Fenton reaksiyonu ile,

H₂O₂ Fe⁺² ve diğer geçiş elementleri (Cu, Zn, Mn, Cr, Co, Ni, Mo) varlığında indirgenerek OH[•] radikalini oluşturur.



- Haber – Weiss reaksiyonu ile,

H₂O₂, O₂^{•-} ile reaksiyona girerek OH[•] radikalini oluşturur (Bu reaksiyon bakır ve demir iyonları tarafından katalizlenir).



Haber-Weiss tepkimesi ya da Fenton tepkimelerinde OH[•] radikalinin oluşumu, vücutta üretilen H₂O₂ derişimi ve serbest metal iyonunun varlığına bağlıdır. Süperoksit, hem H₂O₂'in öncü molekülü hem de metalleri indirgeyici bir tür olduğundan, proteinlere bağlı metallerin indirgenip serbest kalmasına da neden olabilir. Bu nedenle, biyolojik koşullarda süperoksit oluşumu arttığında, ortamda OH[•] üretimi de kaçınılmazdır (102).

Singlet Oksijen ($O_2^{\downarrow\uparrow}$)

Oksijenin bu formunda reaktivite çok yüksektir. Aldığı enerjiyi çevreye dalga enerjisi şeklinde verip, yeniden oksijene dönebilir. Başlıca oluşum mekanizmaları şunlardır:

- a) Pigmentlerin (örneğin flavin içeren nükleotidler, retina, bilirubin) oksijenli ortamda ışığı absorblamasıyla,
- b) Hidroperoksitlerin metaller varlığındaki yıkım tepkimelerinde,
- c) Kendiliğinden dismutasyon tepkimeleri sırasında,
- d) Prostaglandin endoperoksit sentaz, sitokrom p450 tepkimeleri, miyeloperoksidaz, kloroperoksidaz ve laktoperoksidaz enzimlerinin etkileri sırasında oluşabilir (102).

Oksijenin bu enerjetik reaksiyonu sonucunda iki tip singlet oksijen üretilir.

1. Sigma singlet oksijen: Enerjisi daha fazladır ve çok kısa ömürlüdür.

2. Delta singlet oksijen: Daha uzun ömürlüdür ve gözlenen kimyasal reaksiyonlardan esas sorumlu form olduğu kabul edilmektedir.

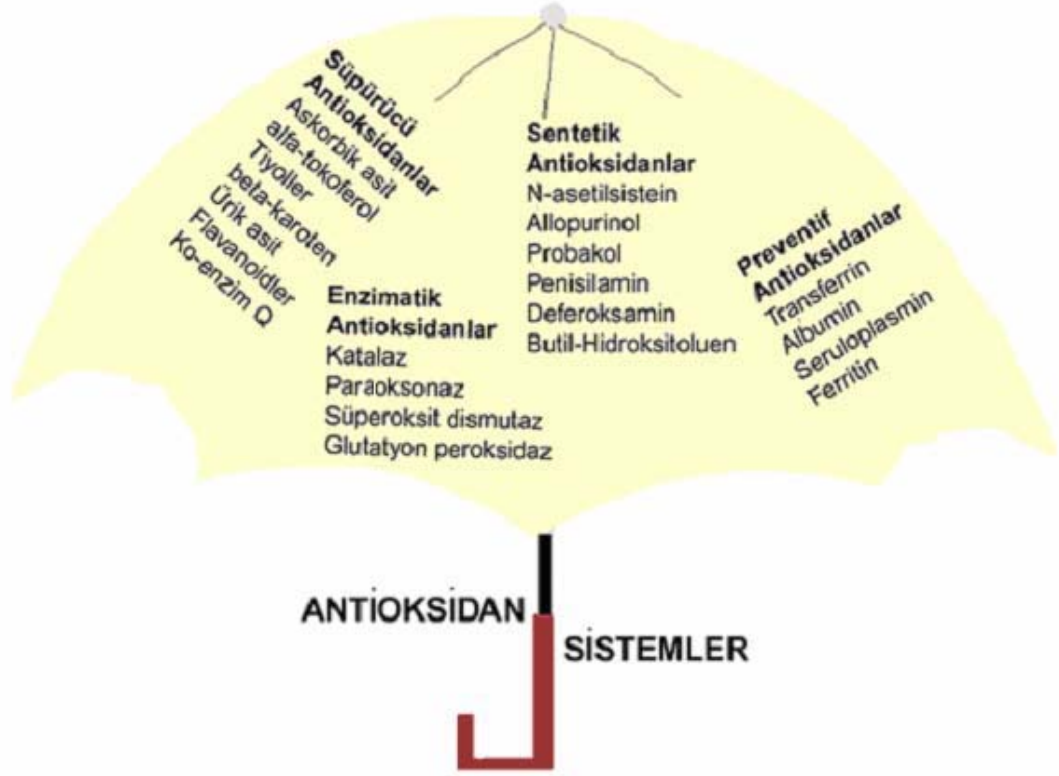
Singlet oksijen, diğer moleküllerle etkileştiğinde ya içerdiği enerjiyi transfer eder, ya da kovalent tepkimelere girer. Özellikle karbon-karbon çift bağları singlet oksijenin tepkimeye girdiği bağlardır. Doymamış yağ asitleri ile de doğrudan tepkimeye girerek peroksil radikalini oluşturur ve hidroksil radikali kadar etkin bir şekilde lipid peroksidasyonunu başlatabilir (102).

2.14. ANTİOKSİDAN SİSTEMLER

Serbest radikallerin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta savunma mekanizmaları geliştirilmiştir. Bunlar 'antioksidan savunma sistemleri' olarak bilinirler. Antioksidan moleküller, endojen ve eksojen kaynaklı olup, oluşan hasarı hem hücre içi hem de hücre dışı savunma ile etkisiz hale getirilirler (105).

Hücre dışı savunma, genellikle enzimatik olmayan antioksidanlarla olur. Bu gruba A, E ve C vitamini, flavanoidler, ürik asit, glutatyon, albümin, bilirubin, transferrin, lipoik asit, seruloplazmin, oksipurinol gibi çeşitli moleküller girer. Hücre içi serbest radikal toplayıcı enzimler, asil antioksidan savunmayı sağlamaktadır ki

önemli bir kısmı süperoksit ve hidrojen peroksiti temizler. Bu enzimler; süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (KAT), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon redüktaz (GSH-R) ve glukoz-6-P dehidrogenaz'dır (G6PD). Bakır, çinko ve selenyum gibi eser elementler ise bu enzimlerin fonksiyonları için gereklidir (105, 106).



Şekil 2.3: Antioksidan Savunma Sistemler (106).

2.15. LİPİD PEROKSİDASYONU

Lipid peroksidasyonu, serbest radikaller tarafından başlatılan ve membran yapısındaki doymamış yağ asitlerinin oksidasyonunu içeren kimyasal bir olaydır. Bu olay bir kez başladıktan sonra otokatalitik zincir reaksiyonları şeklinde yürümektedir. Çoklu doymamış yağ asitleri, peroksitler, alkoller, aldehidler, hidroksi yağ asitleri, etan ve pentan gibi çeşitli ürünlere yıkılır (97).

Lipid peroksidasyonu tüm hücrelerde ve dokularda normalde düşük düzeylerde meydana gelir. Lipid peroksidasyonuna en duyarlı bileşikler membran fosfolipidlerinin yapısında bulunan doymamış uzun zincirli yağ asitleri, araşidonik asit ve deikosoheksaenoik asittir. Lipid peroksidasyonunun yol açtığı en önemli hasar hücre membranlarında gözlenir (97).

Lipid peroksidasyonu üç aşamada oluşmaktadır (97, 107, 108).

1. Başlangıç basamağı (initiation)
2. İlerleme basamağı (propagation)
3. Sonlanma basamağı (termination)

Başlangıç basamağı:

Reaktif serbest radikalın, membran yapısındaki çoklu doymamış yağ asidi zincirindeki metilen (-CH₂) grubundan hidrojen atomunu koparması ile oluşan hız kısıtlayıcı basamaktır. Yağ asidinde çift bağ varlığı, C-H bağını zayıflatarak H⁺ atomunun kopartılmasını kolaylaştırır. İlk hidrojen atomunu kopartacak reaktivitedeki radikaller, hidroksil (OH[•]), alkoksil (RO[•]), peroksil (ROO[•]) ve hidroperoksil (HO[•]₂) dir.

Süperoksit anyonu ve hidrojen peroksit bu reaksiyonu başlatamaz. Hidrojen atomu tek bir elektron içerdiği için, başlangıç reaksiyonu sonunda geride kalan karbon atomu üzerinde eşlenmemiş bir elektron kalmaktadır (108).

İlerleme basamağı:

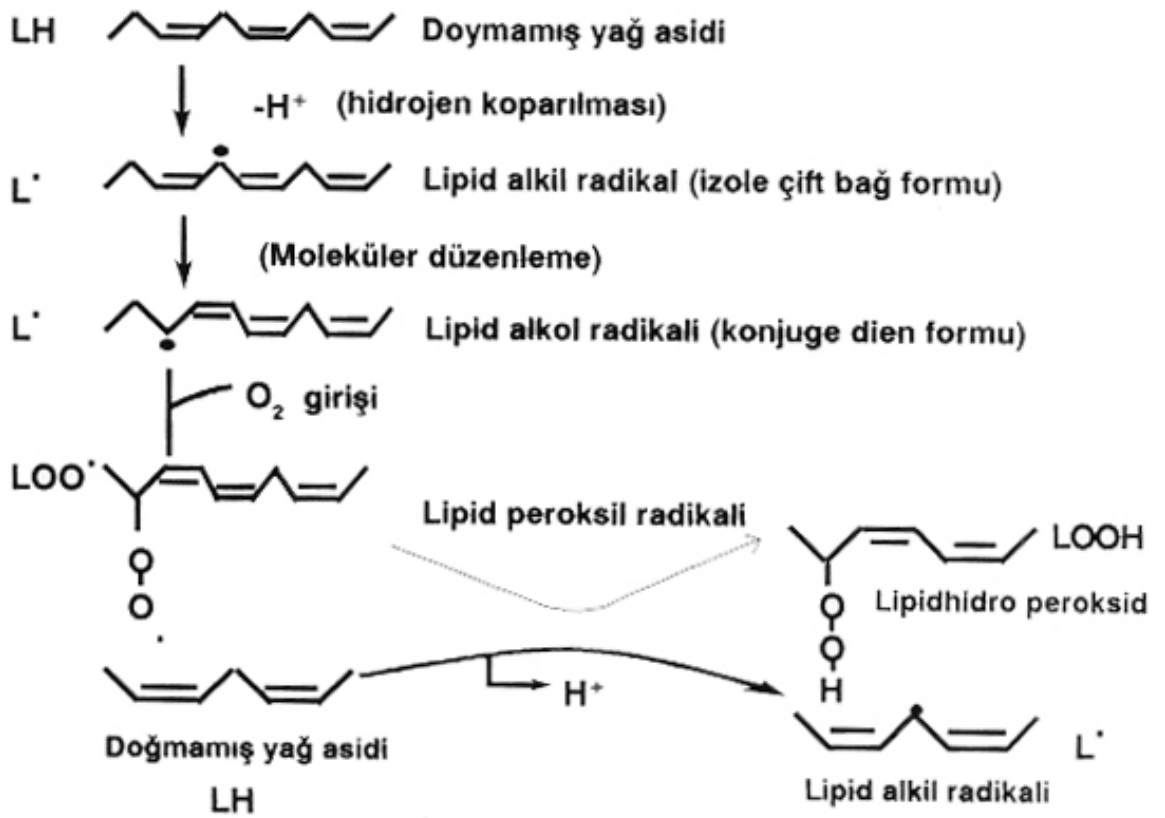
Karbon merkezli lipid radikali dayanıksızdır ve bir dizi değişikliğe uğrayarak daha dayanıklı olan konjuge dien formuna dönüşür. Oluşan lipid alkil radikali, moleküler oksijen ile reaksiyona girerek lipid peroksil radikalini oluşturur. Lipid peroksil radikali ise, bir başka yağ asidinden hidrojen atomunu kopararak lipid hidroperoksidi ve yeni bir lipid alkil radikalini oluşturarak yeni bir zincir reaksiyonu başlatabilmektedir. Lipid hidroperoksitleri, fizyolojik koşullarda nispeten kararlı moleküller olmakla beraber, geçiş metalleri veya metal komplekslerinin katalizörlüğünde parçalanabilirler (107).

İndirgenmiş metal iyonları (Fe^{+2} ve Cu^{+}), lipid hidroperoksidi ile reaksiyona girerek alkoksil radikalini (LO^{\cdot}), okside metal iyonları ise (Fe^{+3} ve Cu^{+2}) daha yavaş bir reaksiyonla alkoksil ve peroksil (LOO^{\cdot}) radikallerini oluşturmaktadır. Her iki radikal de, başka yağ asitlerinden hidrojen atomu kopartarak lipid peroksidasyonu zincir reaksiyonunu sürdürebilir (107).

Sonlanma basamağı:

Lipid peroksidasyonu zincir reaksiyonları, iki lipid peroksit radikali etkileşinceye kadar sürmekte ve siklik peroksit ($LOOL$) oluşumu ile sonlanmaktadır.

Lipid peroksidasyonu, ortamda çoklu doymamış yağ asitleri, oksijen ve metal katalizörler (Fe^{+2} , Cu^{+}) varlığında artarak devam eder ve yeni serbest radikallerin oluşumuna neden olur (108).



Şekil 2.4: Çoklu Doymamış Yağ Asitlerinin Peroksidasyonu (108).

2.16. PREEKLAMPSİ VE OKSİDATİF STRES BELİRTEÇLERİ

2.16.1. Malondialdehid (MDA)

Lipid peroksidasyonu sırasında, karbon bağlarının kopması ile aldehid yapısında yıkılım ürünleri ortaya çıkmaktadır. Bu sitotoksik metabolitler, MDA gibi alkaneller ya da 4-hidroksinonenal gibi hidroksialkanellerdir. İki den fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin otooksidasyonunda veya eikozanoid sentezinde serbestleşen siklik endoperoksitler MDA'nın asıl kaynağını oluşturmaktadır. Nötralize edilmemiş oksijen radikalleri hücre membranlarında lipid peroksidasyonuna yol açar, hidroksiperoksitlerin ve MDA'nın oluşumunu sağlar (109, 110). MDA, proteinlerin amino gruplarına, fosfolipidlere ve nükleik asitlere bağlanarak etkisini gösterir. Membran bileşenlerinde çapraz bağlanma ve polimerizasyona neden olur. Membrana kolayca diffüze olarak DNA'nın nitrojen bazları ile reaksiyona girebilir. Mutajenik, karsinojenik, genotoksik özelliklere sahiptir (99).

Kısa ömürlerinden dolayı reaktif oksijen moleküllerinin in vivo olarak doğru tespit edilmesi oldukça zordur. Bu yüzden hidroksiperoksitlerin ve/veya MDA'nın serum düzeyinin tespiti, klinik laboratuvar uygulamalarında, oksidatif stres göstergesi olarak sıkça kullanılmaktadır. MDA'nın dokularda ve plazmada iki farklı formu vardır. Birincisi; serbest MDA (F-MDA), kimyasal olarak aktif form olup genellikle son zamanlarda oluşan hasarın belirteci olarak değerlendirilir. İkincisi; proteinlerin, nükleik asitlerin veya lipoproteinlerin sülfidril (-SH) ya da amino (-NH₂) gruplarına bağlı olan formudur. İdrarla atılan bağlı form ise inaktiftir ve genellikle önceden oluşmuş hasarın belirteci olarak değerlendirilir (105, 108-110).

2.16.2. Lipid Hidroperoksid (LHP)

Lipid peroksidasyonunda bir diğer olay da ortamda metallerin varlığında, bunların substrat olarak kullanılması ile zincir reaksiyonların tekrar başlama mekanizmasıdır. Demir iyonları, lipid hidroperoksitlerle reaksiyona girebilir (108).

Lipid hidroperoksitlerin oluşumu biyomembranlarla alakalı çeşitli enzimleri stimüle ya da inhibe edebilir. Bir lipid peroksid, membran akışkanlığının azalmasına sebep olurken, kalsiyum gibi iyonlara karşı spesifik olmayan geçirgenliği artırır. Çeşitli tiol gruplarını okside edebilir ki bu da membrandaki enzimlerin aktivitesi için gereklidir. Lipid peroksidasyonunun hücre hasarı oluşturması ya da membranın anatomik bütünlüğünün bozulması ya da difüze olabilen toksik bileşiklerin üretilmesi ile gerçekleşmektedir. Lipid peroksidasyonu, lipid hidroperoksitlerin, doymamış yağ asidi aldehitleri, alkanlar, epoksi yağ asitleri, hidroksi yağ asitleri gibi ürünlere yıkılması ile sonlanır (109).

2.16.3. Prostaglandin F₂α (PGF₂α)

Prostaglandin sentezinde yer alan siklooksijenazın aktivasyonu için belli bir miktar peroksida gereksinim vardır. Siklooksijenaz, arasidonik aside iki oksijen molekülünün bağlanmasını sağlayarak bir lipid peroksid olan siklik endoperoksid prostaglandinG₂ (PGG₂) sentezini gerçekleştirir. PGG₂, diğer prostaglandinlerin sentezi için gerekli PGH₂ 'ye redükte olur. PGH₂ 'den PGI₂, PGD₂, PGE₂ ve TXA₂ oluşur. PGE₂'den de PGF₂α oluşur (111).

İzoprostanlar, prostaglandinlerin kimyasal olarak stabil, yapısal izomerleridir. Prostaglandin $PGF_{2\alpha}$ 'nin izomeri, F_2 izoprostan'dır. $PGF_{2\alpha}$ ve F_2 izoprostan oksidatif stresin göstergesi olarak birçok hastalıkta çalışılmıştır. Preeklampsi (111), hiperkolesterolemi (112), alzheimer hastalığı (113) ve romatolojik hastalıklarda (114) bu parametrelerin serum düzeyleri yüksek olarak saptanmıştır.

2.16.4. Okside LDL (ox-LDL)

LDL, plazma kolesterolünün yaklaşık %70'ini taşıyan kolesterol açısından zengin ana lipoproteindir. LDL'nin modifiye olarak ateroskleroz (115) başta olmak üzere birçok hastalığın patogenezinde rol aldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. LDL'nin modifikasyonu oksidasyon, asetilasyon, agregasyon ve glikasyon ile olmaktadır.

LDL oksidasyonu, fosfolipid ve ester kolesterolü yapısında yer alan çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA) oksidasyonu ile başlar. PUFA'lar aldehid veya keton içeren 3-9 karbonlu küçük parçalara çevrilirler. Oluşan aldehidler Apo-B'nin lizin aminoasitine bağlanır. Lizin modifikasyonu proteinin dış yükünde değişikliğe neden olur. Bu şekliyle LDL kendine özgü reseptör tarafından tanınma özelliğini yitirir. LDL 'scavenger' denilen çöpçü reseptör tarafından kontrolsüz bir şekilde hücre içine alınır (116). Makrofajlarda bulunan ve hücre lipit birikimi ile down regüle olmayan bu reseptörler sayesinde aterosklerotik köpük hücre oluşum süreci başlamış olur (115).

2.17. PREEKLAMPSİ VE ANTİOKSİDAN DURUM BELİRTEÇLERİ

2.17.1. Paraoksonaz (PON1)

İnsan serum PON enzimi, karaciğerde sentezlenen, arildialkilfosfataz olarak da adlandırılan kalsiyum bağımlı, HDL ile ilişkili ve 43-45 kDa molekül ağırlıklı bir ester hidrolazdır. Kalsiyum, enzimin hem aktivitesi hem de stabilitesi için gerekmektedir ve katalitik mekanizmada da rol oynamaktadır (117).

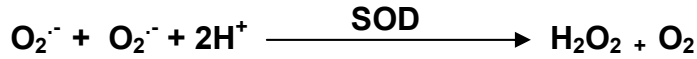
Glikoprotein yapısında olan paraoksonaz enzimini kodlayan gen, 7. kromozomun q 21-22 bölgesine yerleşmiştir. PON gen ailesinin PON1, PON2 ve PON3 olmak üzere üç üyesi vardır. PON2 ve PON3'ün 105. pozisyonda lizin rezidüsü

bulunmadığından paraoksonu hidroliz edemedikleri öne sürülmüştür. Ayrıca PON2 ve PON3 plazmada bulunmamaktadır (117).

PON1, organofosfatları (paraokson, diazookson gibi) sinir ajanlarını ve aromatik karboksilik asit esterlerini hidroliz eder. Ayrıca LDL ve HDL'yi, Cu iyonunun ve serbest radikallerin indüklediği oksidasyondan koruyarak antioksidan etki gösterir. PON, okside LDL'de bulunan kolesterol linolat hidroperoksitleri ve/veya okside fosfolipidleri hidroliz ederek bu koruyucu etkisini gösterebilir. PON sistein 284. pozisyonunda serbest sülfidril grubu içerir ve bu yapı oksidasyona karşı LDL'yi korumada önem taşımaktadır (118).

2.17.2. Süperoksid Dismutaz (SOD)

Süperoksit radikallerinin, H₂O₂'e dönüşümünü katalitik aktivitesi çok yüksek bir enzim olan SOD katalizler.



SOD tarafından katalizlenen bu tepkime 'dismutasyon tepkimesi' olarak adlandırılır. Bu tepkimeyle, daha reaktif olan OH[•] radikallerinin oluşumu engellenir. SOD'un biyolojik sistemlerde tanımlanmış üç izoenzimi vardır. CuZn-SOD dimerik yapıda olup, sitozolde bulunur. Mitokondride bulunan Mn-SOD tetramerik yapıdadır. Ekstrasellüler izoenzim ise, tetramerik glikoprotein yapıda olup, Cu ve Zn içerir ve EC-SOD olarak adlandırılır (108).

SOD aktivitesi, tip 2 diabetes mellitus(119), preeklampsi(120) ve daha birçok hastalıkta düşük olarak tespit edilmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. KONTROL VE HASTA GRUPLARININ ÖZELLİKLERİ

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun onayı alınarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm hastalardan imzalı olur ve bilgilendirme formu alınmıştır.

Çalışma gruplarımız, Mart 2007 - Temmuz 2008 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniğinde takip edilen gebe kadınlar arasından oluşturuldu. 10-14. gestasyonel haftaları arasında ilk kan örnekleri alınan gebeler doğumlarına kadar takip edildi. Bireysel değişimlerin gözlenmesi ve erken ayırıcı tanı amacı ile tüm gebelerden 20-24. haftalarda tekrar kan örneği alındı. Bunlardan preeklampsi gelişenler (3'ü ağır ve 18'i hafif preeklampsi) preklampsik grubu (n:21, yaş ortalaması 29.86 ± 4.51) oluştururken, hastalığa ait klinik bulguları görülmeyen sağlıklı gebeler (n:24, yaş ortalaması 28.17 ± 2.60) ise kontrol grubunu oluşturdu.

Preeklampsi tanısı Amerikan Obstetrisyen ve Jinekolojistler Birliği Bültenindeki (7) tanıma uygun olarak: a) Kan basıncının 6 saatlik aralarla yapılan en az iki ölçümde asgari 140/90 mmHg - 160/110 mmHg' nin arasında olan veya gebelik öncesine göre diastolik kan basıncı en az 15 mmHg, sistolik kan basıncı en az 30 mmHg artmış olan, b) 24 saatlik idrarda 0.3 gramın üzerinde veya 6 saatlik aralarla iki veya daha fazla ölçümde dipstik yöntemiyle 1 veya 2 (+) protein tespit edilmiş hastalar, ödem olup olmamasına bakılmaksızın preeklampsi olarak kabul edildi.

Hasta ve kontrol grupları için çalışmadan çıkarılma kriterleri: Konjestif kalp yetmezliği, gastrointestinal bozukluk, böbrek yetmezliği, gut, kronik hipertansiyon, tip I ve tip II diyabet, tiroid fonksiyon bozukluğu, inflamatuvar ve immün hastalıklar ve kanser. Ayrıca son adet tarihini kesin bilmeyenler, çoğul gebelikler, fetal konjenital anomalisi olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya alınan gebelerin alkol, sigara, antioksidan ya da başka herhangi bir ilaç kullanımlarının olmamasına dikkat edildi. Hem hasta hem de kontrol grubundaki bireylerin anamnezleri alınıp gerekli laboratuvar analizleri yapıldı.

Çalışmamız için her iki gruptan da 10-14. ve 20-24. gebelik haftalarında, sabah saat 08.00-10.00 arasında, aç karnına 10cc venöz kan örneği kuru tüplere

alındı. Alınan kanlar 30 dakika içinde 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri analiz zamanına kadar -80°C 'de saklandı.

3.2. KULLANILAN GEREÇLER

- Santrifüj (Bifuge Stratos Heraeus Instruments)
- Soğutmalı Santrifüj (Christ II KS)
- Etüv (Biyomed FN 500)
- Derin dondurucu (-80°C Rua Instruments)
- pH-metre (pH-meter CG840 Schott)
- Vortex (Girdap Elektromag)
- Hassas terazi (Schimadzu, Libror AEU-210)
- Spektrofotometre (Schimadzu UV 1201)
- ELISA okuyucu (ELX 800 UV)
- ELISA yıkayıcı (Biotec trinity)
- HPLC sistemi Agilent 1100
- HPLC Agilent 1100 otosampler
- HPLC Agilent 1050 FLD dedektör
- HPLC Agilent 1100 gradient pompa
- Milli-Q HPLC Grade su sistemi

3.3. YÖNTEMLER

3.3.1. Serum Malondialdehid (MDA) Ölçümü

Prensip:

Serum MDA düzeyleri, yüksek performans sıvı kromatografisi (HPLC) prensibine dayanan ticari kit (Chromsystems Instruments and Chemicals GmbH, Munich, Germany, Cat. No: 67000) kullanılarak tayin edildi. Ölçümler izokratik HPLC sisteminde floresans dedektörü ile yapıldı. Bu ölçümde kitte belirtilen kolon ve mobil faz kullanıldı.

Cihaz ayarları:

- Enjeksiyon hacmi: 20 µl
- Pompa: İzokratik pompa
- Akış hızı: 1 ml/dakika
- Kolon sıcaklığı: Oda sıcaklığı (~20 °C)
- Dedektör: Floresans dedektörü, eksitasyon 515 nm, emisyon 553 nm
- Çalışma süresi: 5 dakika/1 örnek

Cihazın analize hazırlanması:

- Çalışılacak testin mobil fazı sisteme bağlandı.
- Kolon yerleştirilmeden önce sistemde bulunan havanın giderilmesi için, 50 ml mobil faz ile 3 ml/dakika akış hızında yıkama yapıldı.
- Sistem 1 ml/dakika akış hızına getirildi ve 5 dakika beklendi.
- Sisteme kolon takıldı ve kolondan 15-20 dakika mobil faz geçirildi. Baseline sabitlenene kadar 1 ml/dakika akış hızında mobil faz geçirilerek, sistemin dengelenmesi sağlandı.

Standart hazırlanması:

Kalibrasyon standardı (lot no: 67003), liyofilize olup 0.5 ml distile su ile çözüldü. Tamamen çözülmesi için 10-15 dakika oda sıcaklığında ışıktan korunarak bekletildi.

Sistemin kalibre edilmesi:

Hazırlanmış olan kalibrasyon standardı sisteme enjekte edildi. Üst üste yapılan enjeksiyonlarda iki benzer kromatogram elde edilene kadar enjeksiyonlara devam edildi. Son enjeksiyona göre sistem kalibre edildi.

Örnek hazırlanması:

- Işıktan korunmalı vialer 100 µl serum konuldu.
- 500 µl presipitasyon çözeltisi eklendi ve 10 saniye vortekslendi.
- 5 dakika 13000 rpm'de santrifüj edildi.
- 500 µl süpernatant yeni bir kapaklı vialer alındı.
- 100 µl derivatizasyon çözeltisi eklendi. Vialin kapağı kapatılarak dikkatlice karıştırıldı.
- 60 dakika 95 °C inkübe edildi.
- Hemen soğutuldu.
- 250 µl nötralizasyon tamponu eklenip dikkatlice karıştırıldı.
- Aynı işlemler kalibratör içinde uygulandı.

Cihazda çalışma:

Sistem kalibre edildikten sonra hazırlanmış örneklerle çalışmaya başlandı. Her 20 örnekte bir sisteme deiyonize su enjekte edildi.

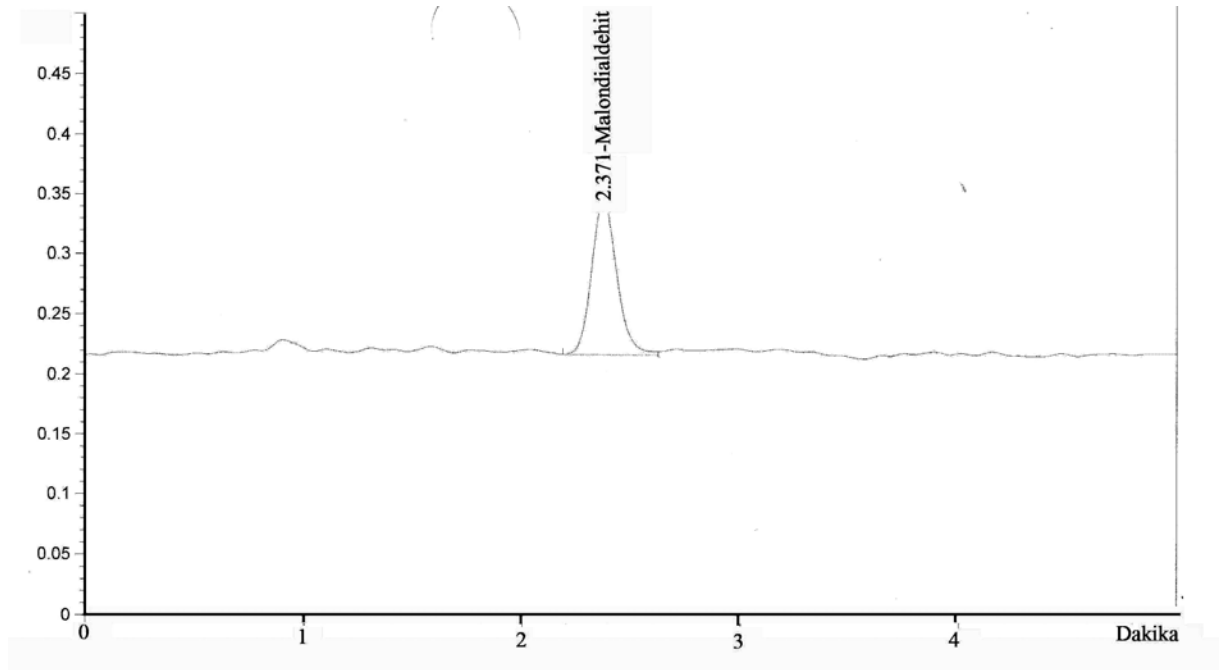
Hesap:

C örnek ($\mu\text{mol/L}$)= (A örnek / A standart) X C standart

A örnek: Örneğin kromatogramdaki pik alanı

A standart: Kalibrasyon standardının kromatogramdaki pik alanı

C Standart: Kalibrasyon standardının konsantrasyonu

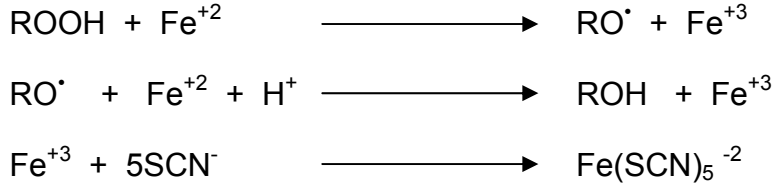


Şekil 3.1: MDA kalibratör kromatogramı.

3.3.2. Serum Lipid Hidroperoksid (LHP) Ölçümü

Serum LHP düzeylerinin belirlenmesinde spektrofotometrik prensibe dayanan ticari kit (CAYMAN chemical, USA, cat no: 705002) kullanıldı.

Prensip: Lipid hidroperoksitler, ortamdaki Fe^{+2} iyonlarını oksitleyerek açığa çıkan Fe^{+3} iyonlarının bir kromojen olan tiyosiyanat ile oluşturduğu renk reaksiyonu esasına dayanır. Oluşan renk absorbansı 500 nm dalga boyunda okundu.



Kullanılan Ayıraçlar:

- FTS 1 reaktifi: 4.5 mM ferröz sülfat ve 0.2 M HCl içerir.
- FTS 2 reaktifi : %3 amonyum tiyosiyanat içerir.
- Liyofilize ekstrakt R: 15 ml metanol içerisinde çözüldü.
- 2 : 1 oranında kloroform-metanol karışımı hazırlandı.
- LHP standardı: 50 μM etanolik 13-HpODE (13-hidroperoksi oktadekadienoikasit) içerir.

Standartların hazırlanması:

- 0-5 μM konsantrasyon aralığında bir standart eğri çizilebilmek için stok standarttan belli hacimlerde alınıp kloroform-metanol karışımıyla seyreltme işlemi yapılarak çeşitli konsantrasyonlarda çalışma standartları hazırlandı.
- 8 adet standart tüpü alındı. Birinci tüpte sadece kloroform-metanol karışımı olduğundan bu tüp kör olarak kullanıldı.

Tüp no	LHP standart (μl)	Kloroform-Metanol (μl)	Konsantrasyon (μM)
1	0	950	0
2	10	940	0.5
3	20	930	1
4	30	920	1.5
5	40	910	2
6	60	890	3
7	80	870	4
8	100	850	5

Örnek Hazırlanması:

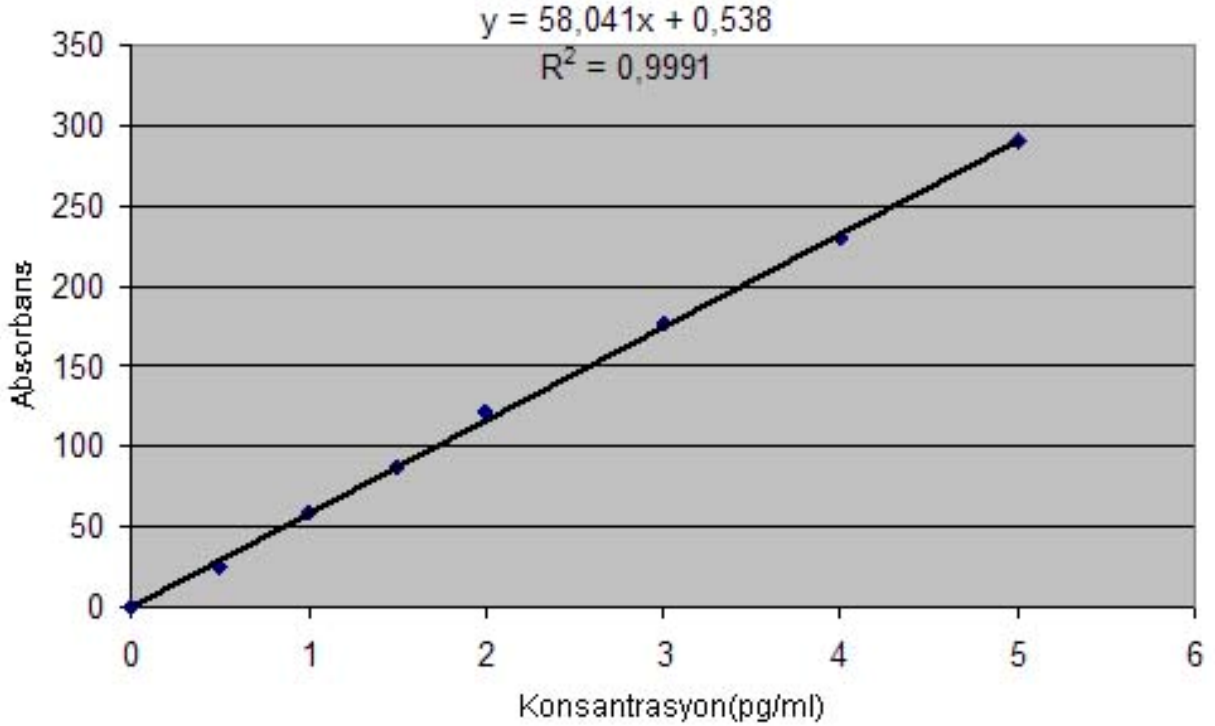
- Cam tüplere 500 µl serum örneği konuldu.
- Üzerine 500 µl ekstrakt R ile doymuş metanolden konulup vortekslendi.
- Üzerine 1 ml soğuk kloroform eklenip vortekslendi.
- 0 °C, 5 dakika, 1500 rpm'de santrifüj edildi.
- Çalışma için gerekli olan örnek bir pipet yardımıyla dipteki kloroformlu tabakadan alındı.

Yöntem uygulanışı:

- Hazırlanan standart ve örneklerden 500 µl alınarak test tüplerine pipetlendi.
- Her test tüpüne 450 µl kloroform- metanol karışımından eklendi.
- FTS 1 ve FTS 2 reaktifi karıştırılıp vortekslendi.
- Taze hazırlanan kromojen içerikli reaktiften her test tüpüne 50 µl pipetlendi ve tüpler vortekslendi.
- Tüpler oda sıcaklığında 5 dakika inkübe edildi.
- 500 nm dalga boyunda spektrofotometrede okundu.

Hesap:

Standart konsantrasyonları X eksenine, standart absorbanları ise Y eksenine yerleştirilerek lineer regresyon eğrisi çizildi. Örneklerin konsantrasyonları standart eğrisinden hesaplandı. Sonuçlar dilüsyon faktörü olan 4 ile çarpılıp gerçek LHP düzeyleri µM olarak bulundu.



Şekil 3.2: LHP Standart Eğrisi.

3.3.3 Serum Prostaglandin F_{2α} (PGF_{2α}) ölçümü

Serum PGF_{2α} düzeylerinin belirlenmesinde yarışmalı ELISA prensibine dayanan ticari kit (CAYMAN chemical, USA, cat no: 516011) kullanıldı.

Prensip:

Örnekte bulunan miktarı bilinmeyen PGF_{2α} ile ortama konulan ve miktarı bilinen PGF_{2α}-Asetil kolinesteraz (AChE) konjugatı kuyucuklara bağlı bulunan monoklonal antikora bağlanmak için yarıştırdı. İkinci basamakta, bağlanmamış kısımlar yıkama işlemi ile uzaklaştırıldı. Daha sonra kuyucuklara PGF_{2α}-AChE konjugatının substratını içeren Ellman ayıracı eklendi. Reaksiyon sonucunda ortamdaki PGF_{2α} miktarına göre oluşan sarı rengin absorbansı 412 nm'de ölçüldü. Örnekteki PGF_{2α} miktarı renk şiddeti ile ters orantılıdır.

Kullanılan Ayıraçlar:

- Monoklonal antikor ile kaplı 96 kuyucuklu plaka.
- Liyofilize PGF_{2α} anti serumu (6 ml seyreltme tamponunda çözüldü ve üzerine 60 µl konsantre anti serum kromojeninden eklendi).
- Liyofilize PGF_{2α} AChE konjugatı (6 ml seyreltme tamponunda çözüldü ve üzerine 60 µl konsantre konjugat kromojeninden eklendi).
- Tween 20 içeren konsantre seyreltme tamponu (deiyonize su ile 10 kat seyreltildi).
- Konsantre yıkama tamponu (deiyonize su ile 400 kat seyreltildi).
- Liyofilize Ellman ayıracı (20 ml deiyonize su ile çözüldü).
- Konsantre PGF_{2α} standardı (50 ng/ml).

PGF_{2α} Standart Serilerinin Hazırlanması:

- 3.9 pg/ml – 500 pg/ml konsantrasyon aralığında bir standart eğri çizilebilmek için, stok standarttan seyreltme tamponu kullanılarak çeşitli konsantrasyonlarda çalışma standartları hazırlandı (stok standart konsantrasyonu 50 ng/ml)
- İçerisinde 900 µl deiyonize su bulunan bir tüpe 50 ng/ml'lik standarttan 100 µl konuldu. Standartın son konsantrasyonu 5 ng/ml oldu.
- 1. tüpe 900 µl, 2-8. tüplere ise 500 µl seyreltme tamponu konuldu.
- 1. tüpe 5 ng/ml'lik standarttan 100 µl konuldu ve tüp iyice karıştırıldı.
- 1. tüpten 500 µl alınarak 2. tüpe konuldu ve tüp iyice karıştırıldı.
- 2. tüpten 500 µl alınarak 3. tüpe konuldu ve tüp iyice karıştırıldı.
- 3. tüpten 8. tüpe kadar aynı miktardaki seyreltme işlemi tekrarlandı. Bir sonraki işleme başlamadan önce her tüp iyice karıştırıldı.

Tüp no	1	2	3	4	5	6	7	8
PGF_{2α} Konsantrasyonu (pg/ml)	500	250	125	62.5	31.3	15.6	7.8	3.9

Yöntem Uygulanışı:

- Çalışmaya başlamadan önce tüm ayıraçlar, standart ve örnekler oda sıcaklığına getirildi.
- Yöntem şekildeki gibi uygulandı.

Ayıraçlar	Kör	TA	NSB	B ₀	Standart	Örnek
Seyreltme Tamponu	-	-	100 µl	50 µl	-	-
Standart	-	-	-	-	50 µl	-
Örnek	-	-	-	-	-	50 µl
Konjugat	-	-	-	50 µl	50 µl	50 µl
Antikor	-	-	-	50 µl	50 µl	50 µl
+4 ° C' de bir gece boyunca inkübe edildi.						
Seyreltilmiş yıkama tamponu ile 5 kez yıkama yapıldı.						
Konjugat	-	5 µl	-	-	-	-
Ellman	200 µl	200 µl	200 µl	200 µl	200 µl	200 µl
Yatay çalkalayıcı üzerinde, oda sıcaklığında 2 saat inkübe edildi.						
405 nm'de ölçüldü.						

Hesap:

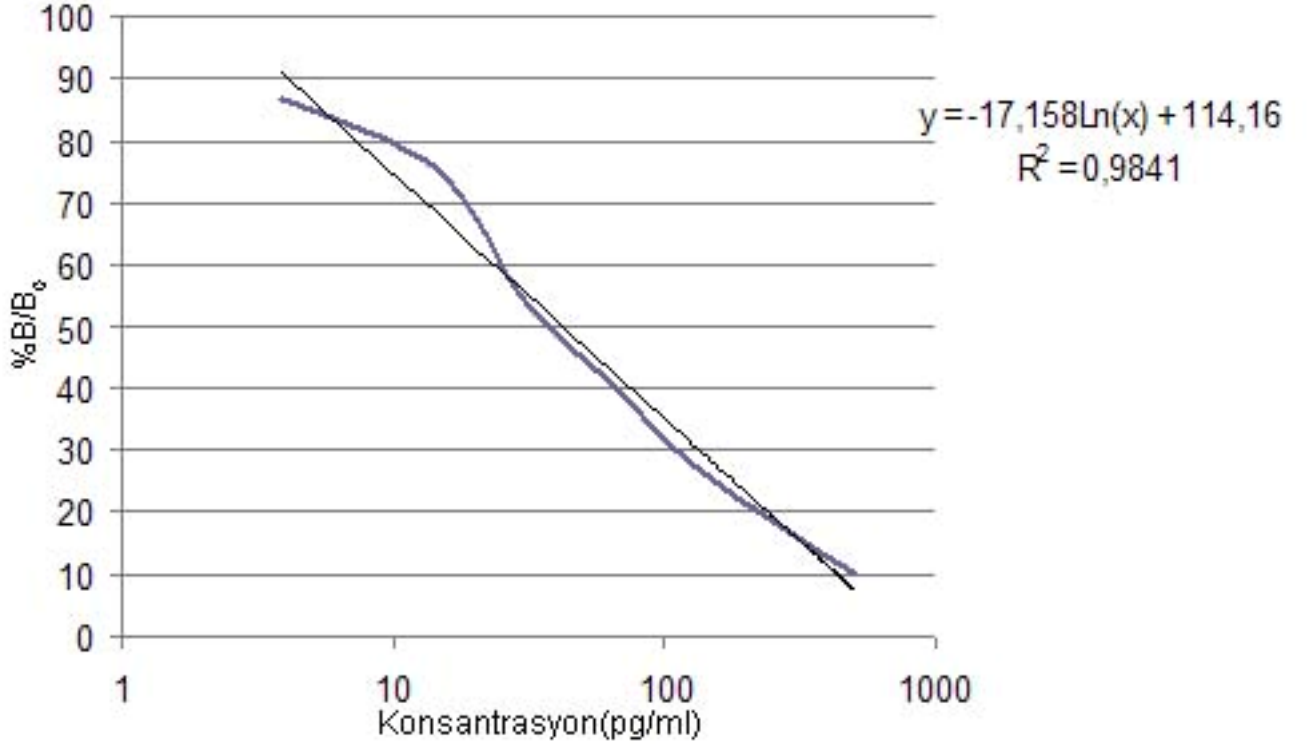
TA (Total Aktivite); AChE bağlı konjugatın enzimatik aktivitesidir.

NSB (Non – Spesifik Bağlanma); Konjugatın immünolojik olmayan biçimde kuyucuğa bağlanmasıdır.

B₀ (maksimum bağlanma); Serbest analit yokluğunda antikora bağlanabilecek maksimum konjugat miktarıdır.

% B/B₀; (Örnekteki ya da standarttaki PGF_{2α} konsantrasyonunun B₀ 'a oranının yüzdesi)

Standart konsantrasyonları X eksenine, standartlara ait % B/B₀ değerleri absorbansları ise Y eksenine yerleştirilerek 4 parametre lojistik fonksiyon eğrisi çizildi. Örneklerin konsantrasyonları standart eğrisinden hesaplandı. PGF_{2α} düzeyleri pg/ml olarak bulundu.



Şekil 3.3: PGF_{2α} Standart Eğrisi.

3.3.4. Serum Okside LDL (Ox-LDL) Ölçümü:

Serum ox-LDL düzeylerinin belirlenmesinde sandviç ELISA prensibe dayanan ticari kit (BIOMEDICA Gruppe, Wien, cat no: BI-20042) kullanıldı.

Prensip:

Standart ve örnekteki ox-LDL, kuyucukta bulunan ox-LDL antikoru ile bağlandı. Yıkama işlemi ile ortamdaki reaktif olmayan bileşikler uzaklaştırıldı. Oluşan kompleks Horseradish peroksidaz (HRP) konjugatı ile bağlandı. İkinci inkübasyon ve yıkama aşamasından sonra HRP konjugat, tetrametilbenzidin (TMB) substratına

bağlandı. Reaksiyonun sonlandırılması ile oluşan rengin absorbansı 450 nm'de ölçüldü.

Kullanılan Ayıraçlar:

- ox-LDL antikoru ile kaplı 96 kuyucuklu plaka.
- Konsantre yıkama tamponu (distile su ile 20 kat seyreltili).
- Seyreltme tamponu.
- Anti-ox-LDL HRP konjugatı.
- TMB substratı.
- Reaksiyon durdurma çözeltisi.
- Standartlar (0, 9, 27, 80, 250, 750 ng/ml).
- Kontrol serumu (60 ng/ml).

Standart hazırlığı:

0, 9, 27, 80, 250, 750 ng/ml konsantrasyonlarındaki standartlar oda sıcaklığına getirilerek çalışıldı.

Örnek hazırlığı:

Hasta ve kontrol serum örnekleri seyreltme tamponu ile 10 kat seyreltildi.

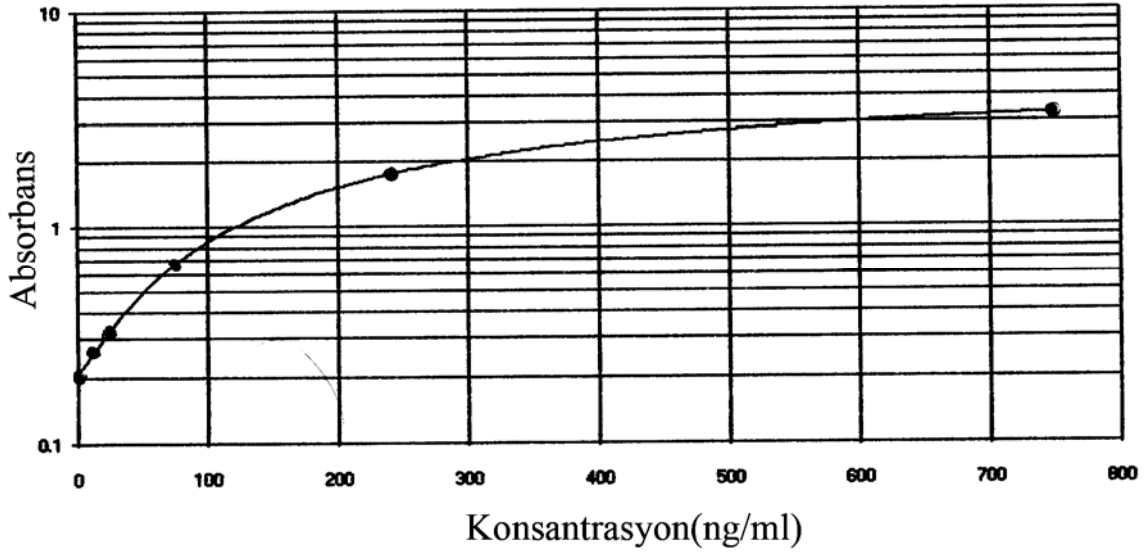
Yöntem Uygulanışı:

- Her kuyucuğa 100 µl standart, kontrol ve seyreltilmiş örnekler pipetlendi.
- Plakanın üzeri kapatılarak, 37 ° C'de 2 saat inkübe edildi.
- Kuyucuklar 5 kez 300 µl seyreltilmiş yıkama tamponu ile yıkandı.
- Kör hariç her kuyucuğa 100 µl HRP konjugatı eklendi.
- Plakanın üzeri kapatılarak, 37 ° C'de 1 saat inkübe edildi.

- Kuyucuklar 5 kez 300 µl seyreltilmiş yıkama tamponu ile yıkandı.
- Her kuyucuğa 100 µl TMB substrat eklendi.
- 30 dakika karanlıkta oda sıcaklığında inkübe edildi.
- Her kuyucuğa 50 µl reaksiyon durdurma çözeltisi eklendi.
- Oluşan rengin absorbansı 450 nm'de ölçüldü.

Hesap:

Standart konsantrasyonları X eksenine, standartlara ait absorbanslar ise Y eksenine yerleştirilerek 4 parametre lojistik fonksiyon eğrisi çizildi. Örneklerin konsantrasyonları standart eğrisinden hesaplandı. Sonuçlar dilüsyon faktörü olan 10 ile çarpılıp gerçek ox-LDL değerleri ng/ml olarak bulundu.



Şekil 3.4: Ox-LDL Standart Eğrisi.

3.3.5. Serum Paraoksonaz (PON1) Ölçümü:

Prensip:

PON1 aktivitesi, substratı olan paraoksonun hidrolizi ile oluşan p-nitrofenol'ün dakikada oluşturduğu absorbans artışının 25 °C 'lik ortam sıcaklığında, 412 nm'de spektrofotometrik ölçümü ile belirlendi (121).

Kullanılan Ayıraçlar:

- Tris-HCl tamponu (50 mM); 0,6 gr tris 0.2 N HCl ile karıştırıldı ve pH:8'e ayarlanarak distile su ile 100 ml'ye tamamlandı.
- Paraokson, Substrat (1 mM).
- CaCl₂, aktivatör (1 mM); 0.011 gr CaCl₂ 100 ml distile suda çözüldü.

Yöntem Uygulanışı:

- İçerisinde 1 mM CaCl₂ ve 1mM paraokson bulunan Tris-HCl tamponunun 990 µl'si ile 10 µl serumun 25 °C 'lik ortam sıcaklığında reaksiyona girmeleri sağlandı.
- Ürün olarak p-nitrofenol oluştu.
- Oluşan ürünün meydana getirdiği absorbands artışı 15 saniye aralıklarla 412 nm dalga boyunda okundu ve kaydedildi.
- Kör olarak, paraokson ve CaCl₂ içeren Tris-HCl tamponu kullanıldı.

Hesap:

Bir ünite PON1 enzim aktivitesi, 1 dakikada 1 nmol p-nitrofenol oluşturur. Oluşan p-nitrofenol miktarı molar ekstinksiyon katsayısı olan $\epsilon = 17000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ (pH:8) kullanılarak hesaplandı. PON1 aktivitesi U/ml olarak bulundu.

PON1 aktivitesi (U/ml) = $(\Delta A / 17000) \times (10^9 / 10^3) \times (\text{toplam hacim} / \text{örnek hacim})$

3.3.6. Serum Total Antioksidan Kapasite (TAK) Ölçümü:

Serum TAK düzeylerinin belirlenmesinde spektrofotometrik prensibe dayanan ticari kit (CAYMAN chemical, USA, cat no: 709001) kullanıldı.

Prensip:

Serumda bulunan ve antioksidan özelliği olan vitaminler, proteinler, lipidler, glutatyon, ürik asit vb. maddeler total olarak tayin edildi. Ortama konulan metmiyoglobin yardımıyla gerçekleşen ABTS'nin oksidasyonu, örnekteki antioksidanlar tarafından inhibe edildi. Oluşan absorbans 630 nm dalga boyunda okundu. Örnekteki antioksidan düzeyi absorbans azalışıyla doğru orantılıdır.

Ayıracıların Hazırlanması:

- 96 kuyucuklu boş plaka.
- Konsantre seyreltme tamponu (5 mM potasyum fosfat, pH:7.4) 10 kat deiyonize su ile seyreltildi.
- Liyofilize Azino-benzo-tiazolidin-sülfat (ABTS) kromojen 6 ml deiyonize suyla çözülüp vortekslendi.
- Liyofilize metmiyoglobin 600 µl seyreltme tamponu ile çözüldü ve vortekslendi.
- Konsantre hidrojen peroksit (8.82 M) 100 µl deiyonize su ile seyreltildi.
- Liyofilize Troloks standardı 1 ml deiyonize suyla çözüldü ve vortekslendi

Standartların hazırlanması:

- 0.044 – 0.330 mM konsantrasyon aralığında bir standart eğri çizilebilmek için stok standarttan belli hacimlerde alınıp seyreltme tamponu ile sulandırma yapılarak çeşitli konsantrasyonlarda çalışma standartları hazırlandı.
- 7 adet standart tüpü hazırlandı 1.tüpte sadece seyreltme tamponu bulunduğundan bu tüp kör olarak kullanıldı.

Tüp no	Troloks standart (µl)	Tampon (µl)	Konsantrasyon (mM)
1	0	1000	0
2	30	970	0.044
3	60	940	0.088
4	90	910	0.135
5	120	880	0.18
6	150	850	0.225
7	220	780	0.330

Örneklerin hazırlanması:

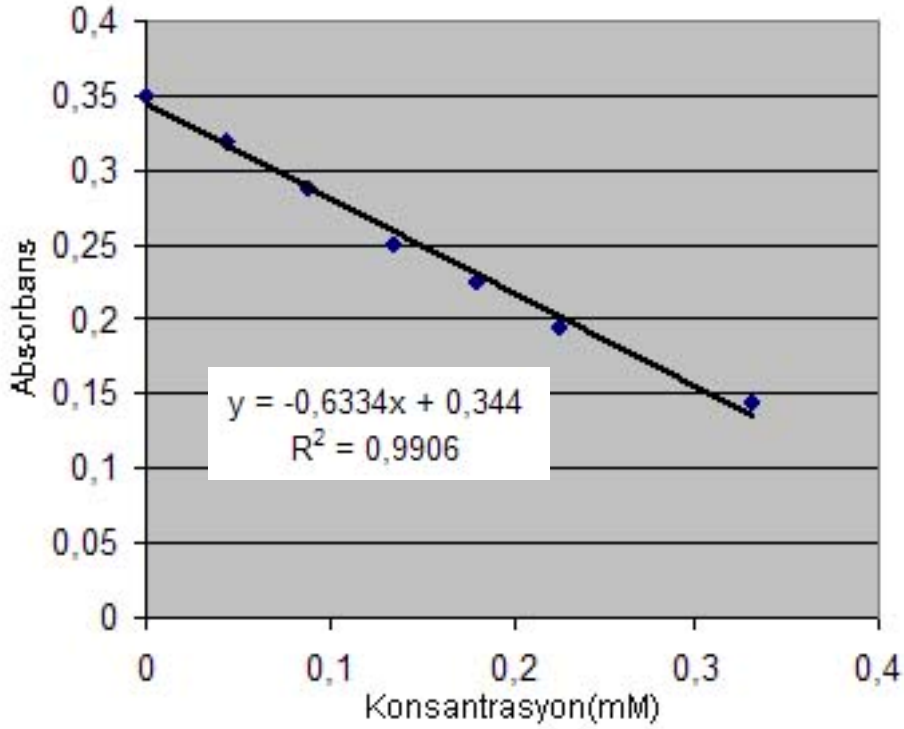
Hasta ve kontrol serumları seyreltme tamponu ile 20 kat sulandırıldı.

Yöntem Uygulanışı:

- Her kuyucuğa standart ve seyreltilmiş serum örnekleri 10 µl olarak pipetlendi.
- Her kuyucuğa 10 µl metmiyoglobin pipetlendi.
- Her kuyucuğa 150 µl kromojen pipetlendi.
- Her kuyucuğa 40 µl çalışma hidrojen peroksit pipetlendi.
- Plaka 5 dakika oda sıcaklığında çalkalayıcı üzerinde inkübe edildi.
- 630 nm dalga boyunda okundu.

Hesap:

Standart konsantrasyonları X eksenine, standartlara ait absorbanlar ise Y eksenine yerleştirilerek lineer regresyon eğrisi çizildi. Örneklerin konsantrasyonları standart eğrisinden hesaplandı. Bulunan sonuçlar dilüsyon faktörü olan 20 ile çarpılıp gerçek TAK düzeyleri mM olarak bulundu.



Şekil 3.6: TAK Standart Eğrisi

3.3.7. Serum Süperoksit Dismutaz (Cu/ Zn-SOD) Ölçümü:

Serum SOD düzeylerinin belirlenmesinde sandviç ELISA prensibe dayanan ticari kit (Northwest Life Science Specialites, LLC, NWK-SOD01, Avenue) kullanıldı.

Prensip:

Standart ve örnekteki SOD, kuyucukta bulunan Cu/Zn SOD antikoruna ile bağlandı. Yıkama işlemi ile ortamdaki reaktif olmayan bileşikler uzaklaştırıldı. Oluşan kompleks HRP konjugatı ile bağlandı. İkinci inkübasyon ve yıkama aşamasından sonra HRP konjugatı, TMB substratına bağlandı. Reaksiyonun sonlandırılması ile oluşan rengin absorbansı 450 nm'de ölçüldü.

Ayırıcıların Hazırlanması:

- Monoklonal antikorla kaplı (Cu/Zn SOD) 96 kuyucuklu plaka.
- Tween 20 içeren konsantre yıkama tamponu deiyonize su ile 20 kat seyreltildi.

- Konsantre fosfat tamponu deiyonize su ile 20 kat seyreltildi.
- Konsantre anti Cu/Zn-SOD - HRP konjugatı çalışma seyreltme tamponu ile 100 kat sulandırıldı.
- TMB substrat.
- Fosforik asit içeren reaksiyon durdurma çözeltisi.
- Cu/Zn -SOD standardı (5 ng/ml)

Standart hazırlığı:

- 1. tüpe 5 ng/ml konsantrasyondaki standarttan 200 µl konuldu.
- 2-7. tüplere 100 µl seyreltilmiş fosfat tamponundan konuldu.
- 2. tüpe 1. tüpten 100 µl alındı ve iyice karıştırıldı.
- 3. tüpe 2. tüpten 100 µl alındı ve iyice karıştırıldı.
- 3. tüpten 7. tüpe kadar aynı miktardaki seyreltme işlemi tekrarlandı.
- Konsantrasyonları sırasıyla; 5, 2.5, 1.25, 0.67, 0.33, 0.16, 0.08 ng/ml.

Örnek Hazırlığı:

Hasta ve kontrol serum örnekleri oda sıcaklığına getirildikten sonra çalışma fosfat tamponu ile 20 kat seyreltildi.

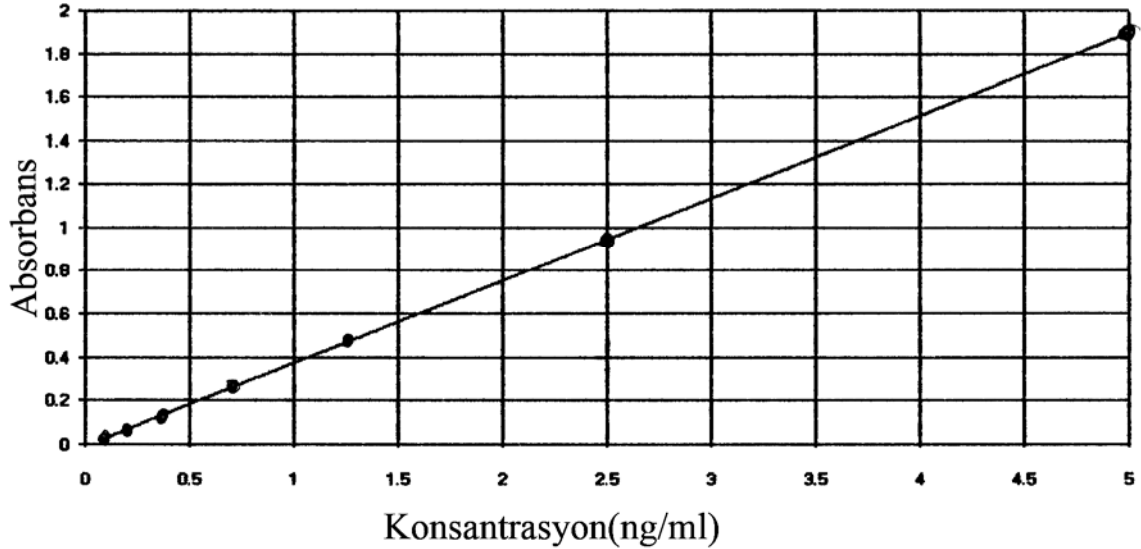
Yöntem Uygulanışı:

- Boş plaka 300 µl seyreltilmiş yıkama tamponu ile 2 kez yıkandı.
- 15 dakika kuruması için beklendi.
- İlk kuyucuğa 100 µl çalışma fosfat tamponu kondu ve bu kuyucuk kör olarak kullanıldı.
- Sırasıyla standartlar 100 µl olarak kuyucuklara pipetlendi.
- Her kuyucuğa 90 µl çalışma fosfat tamponu pipetlendi.

- Her kuyucuğa 10 µl seyreltilmiş serum örnekleri pipetlendi.
- Bütün kuyucuklara 50 µl çalışma HRP konjugatı pipetlendi.
- Oda sıcaklığında 1 saat inkübe edildi.
- 300 µl seyreltilmiş yıkama tamponu ile 3 kez yıkama yapıldı.
- Kör hariç her kuyucuğa 100 µl çalışma TMB substratı pipetlendi.
- Karanlıkta çalkalayıcı üzerinde oda sıcaklığında 10 dakika inkübe edildi
- Her kuyucuğa 100 µl reaksiyon durdurma solüsyonu eklendi.
- Oluşan rengin absorbansı 450 nm'de ölçüldü.

Hesap:

Standart konsantrasyonları X eksenine, standartlara ait absorbanslar ise Y eksenine yerleştirilerek lineer regresyon eğrisi çizildi. Örneklerin konsantrasyonları standart eğrisinden hesaplandı. Sonuçlar dilüsyon faktörü olan 20 ile çarpılıp gerçek Cu/Zn SOD değerleri ng/ml olarak bulundu.



Şekil 3.7: SOD Standart Eğrisi.

Bulguların İstatiksel Değerlendirilmesi:

Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Preeklampitik ve sağlıklı gebelerin demografik özelliklerinin, 10-14. ve 20-24. haftalardaki kan parametrelerinin karşılaştırılması Student t testi ile değerlendirildi. Grupların kendi içinde 10-14. ve 20-24. haftalardaki kan parametrelerinin karşılaştırılması ise Paired t testi ile değerlendirildi. Gruplar arası değişim ise 10-14. haftalardaki değerlere göre düzeltme yapılarak farkları kıyaslayan Kovaryans analizi ile değerlendirildi. İncelenen kan parametreleri arasındaki ilişkiyi saptamak için Pearson Korelasyon analizi uygulandı. Kan parametrelerinin cut-off değerlerinin saptanmasında sensitivite ve spesifite testleri ile ROC (Receiving Operating Characteristic) eğrisi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 paket programı ile gerçekleştirildi. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Sağlıklı ve preeklampitik gebe grubuna ait demografik veriler ve doğumdan hemen önce alınan kan ve idrar örneklerindeki biyokimyasal parametre değerleri tablo 4.1, 4.2, 4.3 ve 4.4'te gösterilmiştir.

Gebelerde preeklampsii gelişimini önceden saptamak amacı ile prediktif değeri olabilecek oksidan ve antioksidan parametreler 10-14. ve 20-24. gebelik haftalarında alınan kan örneklerinde ölçüldü.

a) Oksidatif stres belirteçleri:

- Malondialdehid (MDA)
- Lipid Hidroperoksid (LHP)
- Prostaglandin F_{2α} (PGF_{2α})
- Okside LDL (Ox-LDL)

b) Antioksidan durum belirteçleri:

- Paraoksonaz (PON1)
- Total Antioksidan Kapasite (TAK)
- Süperoksit Dismutaz (SOD)

Her iki grupta incelenen belirteçlere ait bulgular; tablo 4.5, 4.6, 4.7 ve 4.8'de, istatistiksel anlamlılık değerleri tablo 4.9, 4.10, 4.11, 4.12, 4.13 ve 4.14'te, korelasyon analizi bulguları ise tablo 4.15, 4.16, 4.17, 4.18, 4.19 ve 4.20'de gösterilmiştir.

Ayrıca tespit edilen cut-off değerleri ve ilgili diğer veriler tablo 4.21'de, belirteçler için çizilen ROC eğrisi şekil 4.1'de gösterilmiştir. Her iki grubun 10-14. ve 20-24. haftalardaki belirteç değerlerindeki değişimin grafiksel görüntüsü şekil 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7 ve 4.8'de gösterilmiştir.

Sağlıklı ve preeklampitik gebe grubunun klinik özellikleri ile doğum öncesi kan parametrelerinin ortalama±standart sapma değerleri ve istatistiksel karşılaştırma sonuçları: (Tablo 4.9).

- Maternal yaş açısından, sağlıklı gebe grubu (28.17± 2.60) ile preeklampitik gebe grubu (29.86±4.51) arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).
- Vücut kitle indeksi açısından, sağlıklı gebe grubu (28.76± 3,94) ile preeklampitik gebe grubu (30,56±3,28) arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).
- Gestasyonel yaş, preeklampitik gebe grubunda (34.03±1.82), sağlıklı gebe grubuna (38.21±1.88) göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.001$).
- Bebek kilosu, preeklampitik gebe grubunda (2276.66±601.45 g), sağlıklı gebe grubuna (3277.42±825.64 g) göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.001$).
- Sistolik kan basıncı, preeklampitik gebe grubunda (152.14±16.77 mmHg), sağlıklı gebe grubuna (102.91±11.60 mmHg) göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.001$).
- Diastolik kan basıncı, preeklampitik gebe grubunda (99.04±5.61 mmHg), sağlıklı gebe grubuna (68.12±7.34 mmHg) göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.001$).
- Serum BUN düzeyi, preeklampitik gebe grubunda (32.42±8.72 mg/dl), sağlıklı gebe grubuna (15.16±3.47 mg/dl) göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.001$).
- Serum kreatinin düzeyi, preeklampitik gebe grubunda (0.90±0.19 mg/dl), sağlıklı gebe grubuna (0.63±0.12 mg/dl) göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.001$).
- Serum rik asit düzeyi, preeklampitik gebe grubunda (4.51±1.26 mg/dl), sağlıklı gebe grubuna (2.40±0.96 mg/dl) göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.001$).

- Serum AST düzeyi, preeklampitik gebe grubunda (43.33 ± 12.55 U/L), sağlıklı gebe grubuna (17.54 ± 3.63 U/L) göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.001$).
- Serum ALT düzeyi, preeklampitik gebe grubunda (32.33 ± 8.56 U/L), sağlıklı gebe grubuna (13 ± 4.69 U/L) göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.001$).
- Serum total protein düzeyi, preeklampitik gebe grubunda (5.80 ± 0.56 g/dl), sağlıklı gebe grubuna (7.12 ± 0.36 g/dl) göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0.001$).
- Serum albumin düzeyi, preeklampitik gebe grubunda (3.04 ± 0.36 g/dl), sağlıklı gebe grubuna (3.8 ± 0.32 g/dl) göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0.001$).
- 24 saatlik idrarda atılan protein miktarı (Esbah) düzeyi, preeklampitik gebe grubunda (1501.52 ± 909.31 mg), sağlıklı gebe grubuna (0.0 ± 0.0 mg) göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.001$).

Sağlıklı ve preeklampitik gebe grubunun 10-14. haftalardaki kan parametrelerinin ortalama \pm standart sapma değerleri ve istatistiksel karşılaştırma sonuçları: (tablo 4.10).

- Lipid peroksidasyon göstergelerinden serum MDA düzeyi, preeklampitik gebe grubunda (2.94 ± 0.53 μ M) sağlıklı gebe grubuna (2.32 ± 0.11 μ M) göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.001$).
- Lipid peroksidasyon göstergelerinden serum $PGF_{2\alpha}$ düzeyi, preeklampitik gebe grubunda (141.37 ± 65.12 pg/ml) sağlıklı gebe grubuna (51.76 ± 32.82 pg/ml) göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.001$).
- Oksidatif stres göstergelerinden serum ox-LDL düzeyi, preeklampitik gebe grubunda (213.46 ± 48.03 ng/ml) sağlıklı gebe grubuna (187.51 ± 36.11 ng/ml) göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.05$).

- Antioksidan belirteçlerden serum PON1 düzeyi, preeklampitik gebe grubunda (95.05 ± 34.35 U/ml) sağlıklı gebe grubuna (135.29 ± 68.56 U/ml) göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0.05$).
- Antioksidan belirteçlerden serum TAK düzeyi, preeklampitik gebe grubunda (0.84 ± 0.16 mM) sağlıklı gebe grubuna (0.98 ± 0.20 mM) göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0.05$).
- Antioksidan belirteçlerden serum SOD düzeyi, preeklampitik gebe grubunda (0.26 ± 0.20 ng/ml) sağlıklı gebe grubuna (0.75 ± 0.23 ng/ml) göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0.001$).

Sağlıklı ve preeklampitik gebe grubunun 20-24. haftalardaki kan parametrelerinin ortalama±standart sapma değerleri ve istatistiksel karşılaştırma sonuçları: (tablo 4.11).

- Lipid peroksidasyon göstergelerinden serum MDA düzeyi, preeklampitik gebe grubunda (3.95 ± 0.41 μ M) sağlıklı gebe grubuna (2.52 ± 0.30 μ M) göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.001$).
- Lipid peroksidasyon göstergelerinden serum PGF_{2 α} düzeyi, preeklampitik gebe grubunda (172.513 ± 73.77 pg/ml) sağlıklı gebe grubuna (59.66 ± 36.02 pg/ml) göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.001$).
- Oksidatif stres göstergelerinden serum ox-LDL düzeyi, preeklampitik gebe grubunda (239.9 ± 59.48 ng/ml) sağlıklı gebe grubuna (199.09 ± 72.236 ng/ml) göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.05$).
- Antioksidan belirteçlerden serum PON1 düzeyi, preeklampitik gebe grubunda (82.80 ± 26.94 U/ml) sağlıklı gebe grubuna (154.20 ± 82.19 U/ml) göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0.001$).
- Antioksidan belirteçlerden serum TAK düzeyi, preeklampitik gebe grubunda (0.62 ± 0.12 mM) sağlıklı gebe grubuna (0.87 ± 0.14 mM) göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0.001$).

- Antioksidan belirteçlerden serum SOD düzeyi, preeklampitik gebe grubunda (0.23 ± 0.11 ng/ml) sağlıklı gebe grubuna (0.50 ± 0.13 ng/ml) göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0.001$).

Sağlıklı gebe grubunun 10-14. haftalardaki kan parametreleri ile 20-24. haftalardaki kan parametrelerinin ortalama \pm standart sapma değerleri ve aralarındaki farkın istatistiksel karşılaştırma sonuçları: (tablo 4.12).

- 20-24. haftalardaki serum MDA düzeyi (2.52 ± 0.30 μ M), 10-14. haftalardaki değerle (2.32 ± 0.11 μ M) kıyaslandığında anlamlı derecede yüksek olarak saptandı ($p < 0.01$).
- 20-24. haftalardaki serum PGF_{2 α} düzeyi (59.66 ± 36.02 pg/ml), 10-14. haftalardaki değerle (51.79 ± 32.82 pg/ml) kıyaslandığında anlamlı derecede yüksek olarak saptandı ($p < 0.05$).
- 20-24. haftalardaki serum TAK düzeyi (0.87 ± 0.14 mM), 10-14. haftalardaki değerle (0.98 ± 0.20 mM) kıyaslandığında anlamlı derecede düşük olarak saptandı ($p < 0.01$).
- 20-24. haftalardaki serum SOD düzeyi (0.50 ± 0.13 ng/ml), 10-14. haftalardaki değerle (0.75 ± 0.23 ng/ml), kıyaslandığında anlamlı derecede düşük olarak saptandı ($p < 0.001$).

Preeklampitik gebe grubunun 10-14. haftalardaki kan parametreleri ile 20-24. haftalardaki kan parametrelerinin ortalama \pm standart sapma değerleri ve aralarındaki farkın istatistiksel karşılaştırma sonuçları: (tablo 4.13).

- 20-24. haftalardaki serum MDA düzeyi (3.95 ± 0.41 μ M), 10-14. haftalardaki değerle (2.94 ± 0.53 μ M) kıyaslandığında anlamlı derecede yüksek olarak saptandı ($p < 0.001$).

- 20-24. haftalardaki serum LHP düzeyi ($19.78 \pm 3.30 \mu\text{M}$), 10-14. haftalardaki değerle ($17.99 \pm 2.46 \mu\text{M}$) kıyaslandığında anlamlı derecede yüksek olarak saptandı ($p < 0.05$).
- 20-24. haftalardaki serum $\text{PGF}_{2\alpha}$ düzeyi ($172.513 \pm 73.77 \text{ pg/ml}$), 10-14. haftalardaki değerle ($141.37 \pm 65.12 \text{ pg/ml}$) kıyaslandığında anlamlı derecede yüksek olarak saptandı ($p < 0.05$).
- 20-24. haftalardaki serum TAK düzeyi ($0.62 \pm 0.12 \text{ mM}$), 10-14. haftalardaki değerle ($0.84 \pm 0.16 \text{ mM}$) kıyaslandığında anlamlı derecede düşük olarak saptandı ($p < 0.001$).

Sağlıklı ve preeklampitik gebe grubunun 10-14. ile 20-24. haftalardaki kan parametrelerinin farklarının (20-24. hafta - 10-14. hafta) ortalama \pm standart sapma değerleri ve farkların 10-14. haftalardaki değerlere göre düzeltilerek yapılan Kovaryans analizi ile istatistiksel karşılaştırma sonuçları: (tablo 4.14).

- Lipid peroksidasyon göstergelerinden serum MDA düzeyinin farkı, preeklampitik gebe grubunda ($1.00 \pm 0.53 \mu\text{M}$) sağlıklı gebe grubuna ($0.20 \pm 0.32 \mu\text{M}$) göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.001$).
- Lipid peroksidasyon göstergelerinden serum $\text{PGF}_{2\alpha}$ düzeyinin farkı, preeklampitik gebe grubunda ($31.13 \pm 56.87 \text{ pg/ml}$) sağlıklı gebe grubuna ($7.87 \pm 13.92 \text{ pg/ml}$) göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.05$).
- Antioksidan belirteçlerden serum PON1 düzeyinin farkı, preeklampitik gebe grubunda ($-12.25 \pm 29.61 \text{ U/ml}$) sağlıklı gebe grubuna ($18.91 \pm 90.21 \text{ U/ml}$) göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0.01$).
- Antioksidan belirteçlerden serum TAK düzeyinin farkı, preeklampitik gebe grubunda ($-0.22 \pm 0.20 \text{ mM}$) sağlıklı gebe grubuna ($-0.11 \pm 0.15 \text{ mM}$) göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.001$).
- Antioksidan belirteçlerden serum SOD düzeyinin farkı, preeklampitik gebe grubunda ($-0,03 \pm 0,15 \text{ ng/ml}$) sağlıklı gebe grubuna ($-0,25 \pm 0,26 \text{ ng/ml}$) göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0.01$).

Korelasyon Analizi Bulguları

Sağlıklı gebe grubunun 10-14. ve 20-24. haftalardaki kan parametrelerinin korelasyon katsayı değerleri (r) ve istatistiksel analiz sonuçları: (tablo 4.15, 4.16).

- 10-14. haftalardaki LHP ile TAK düzeyi arasında (-) korelasyon saptandı ($r=-0.426$) ($p<0.05$).
- 20-24. haftalardaki LHP ile $PGF_{2\alpha}$ düzeyi arasında (-) korelasyon saptandı ($r=-0.465$) ($p<0.05$).
- 20-24. haftalardaki SOD ile MDA düzeyi arasında (+) korelasyon saptandı ($r=0.476$) ($p<0.05$).

Sağlıklı gebe grubunun 10-14. ve 20-24. haftalardaki kan parametreleri arasındaki farkların (20-24. hafta – 10-14. hafta) korelasyon katsayı değerleri (r) ve istatistiksel analiz sonuçları: (tablo 4.17).

- LHPf ile ox-LDLf arasında (-) korelasyon saptandı ($r=-0.45$) ($p<0.05$).
- $PGF_{2\alpha}f$ ile TAKf arasında (-) korelasyon saptandı ($r=-0.509$) ($p<0.05$).
- Ox-LDLf ile TAKf arasında (-) korelasyon saptandı ($r=-0.468$) ($p<0.05$).

Preeklampitik gebe grubunun 10-14. haftalardaki kan parametrelerinin korelasyon katsayı değerleri (r) ve istatistiksel analiz sonuçları: (tablo 4.18).

- 10-14. haftalardaki LHP ile SOD düzeyi arasında (-) korelasyon saptandı ($r=-0.439$) ($p<0.05$).

Tablo 4.1: Sağlıklı gebe grubunun demografik özellikleri.

Adı Soyadı (n=24)	Maternal Yaş (yıl)	Vücut Kitle İndeksi (VKİ)	Gestasyonel Yaş (hafta)	Doğum Şekli	Bebek Kilosu(g)	Bebek Cinsiyeti	Sistolik Kan Basıncı(mmHg)	Diastolik Kan Basıncı(mmHg)
R.Ö.	30	29.72	38.14	ND	2650	E	100	60
Ş.G.	21	28.65	38.57	ND	3570	E	90	60
N.L.	27	27.68	37.43	S	3700	K	120	80
S.Y.	22	26.81	30.29	S	2900	K	110	70
A.K.	30	26.04	39.14	S	2850	K	90	60
A.Ö.	32	27.01	38.14	S	2940	K	100	70
B.A.	28	27.99	37.57	ND	3100	E	100	70
N.D.	22	24.77	38.57	ND	3100	K	100	70
O.O.	32	28.52	38.57	ND	3120	K	100	60
G.D.	21	28.55	40.57	S	3400	K	100	70
F.Y.	24	38.87	39.29	S	4200	E	120	70
İ.A.	23	28.28	36.57	S	2900	K	100	60
H.G.Y	29	26.57	39.57	ND	3780	E	110	70
F.A.	24	35.06	39.29	S	4200	K	120	70
Ç.B.	24	31.22	37.57	S	3150	K	90	60
N.K.	29	28.71	39.57	ND	3850	K	90	60
Y.A.	28	37.91	37.71	S	3700	E	130	80
Ş.K.	25	21.80	39.29	ND	3300	K	90	70
Ş.A.	23	30.12	38.43	ND	3700	E	100	80
O.A.	25	28.39	38.43	ND	3650	E	100	75
M.Ö.	28	28.19	38.43	S	2960	K	100	60
T.D.	23	22.66	38.43	ND	3320	K	90	60
S.F.	33	28.23	39.00	S	3915	E	100	70
A.A.	26	28.70	38.57	ND	3850	K	120	80

ND: Normal doğum S: Sezaryen E: Erkek K: Kız

Tablo 4.2: Preeklampitik gebe grubunun demografik özellikleri.

Adı Soyadı (n=21)	Maternal Yaş (yıl)	Vücut Kitle İndeksi (VKİ)	Gestasyonel Yaş(hafta)	Doğum Şekli	Bebek Kilosu (g)	Bebek Cinsiyeti	Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	Diastolik KanBasıncı (mmHg)
S.Ö.	37	31.18	35.57	S	2250	K	140	95
G.G.	27	29.07	30.86	S	1760	E	145	90
T.B.	39	34.25	35.57	S	2900	E	140	95
F.A.	37	34.93	30.71	ND	1350	E	180	110
E.Ç.	33	36.85	34.00	S	2300	E	140	100
Z.U.	30	26.45	32.00	S	1700	E	170	100
H.Y.	34	36.89	35.29	ND	2530	E	140	95
P.K.	20	26.45	33.00	S	2900	E	150	110
S.A.	32	26.99	34.29	S	2900	K	150	100
G.Ç.	34	30.12	32.29	S	2950	K	140	95
Y.A.	32	27.61	36.00	ND	3000	K	150	100
G.A.	29	26.95	33.57	S	1860	E	150	100
S.Ç.	25	26.22	36.14	S	1980	K	150	100
D.U.	27	30.48	35.00	ND	2500	E	150	100
M.U.	34	33.33	35.57	S	1960	K	210	110
S.C.	33	29.78	31.57	S	1220	K	150	100
S.Ç.	20	29.76	32.43	S	2850	E	140	95
G.A.	40	31.99	35.00	S	1130	E	160	90
S.Y.	27	29.75	36.00	S	2800	K	140	100
M.M.	29	30.78	33.57	S	2350	K	150	100
M.Y.	27	32.02	36.29	S	2620	K	150	95

ND: Normal doğum **S:** Sezaryen **E:** Erkek **K:** Kız

Tablo 4.3: Sağlıklı gebe grubunun doğumdan hemen önce alınan kan örneklerindeki biyokimyasal parametre değerleri.

Adı Soyadı (n=24)	Hb (g/dl)	Platelet (10 ⁹ /L)	BUN (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)	Ürik asit (mg/dl)	AST (U/L)	ALT (U/L)	T.Protein (g/dl)	Albumin (g/dl)
R.Ö.	8.3	304	18	0.7	2.9	16	6	7.5	3.6
Ş.G.	12.2	197	20	0.9	3.1	20	15	6.5	3.4
N.L.	11.7	225	14	0.66	2.8	18	20	7.4	3.8
S.Y.	11.2	275	22	0.9	4.2	17	11	6.7	3
A.K.	13.2	222	23	0.9	3.3	17	14	6.6	3.8
A.Ö.	11.5	336	16	0.59	1.9	11	6	7.2	3.9
B.A.	11.6	239	16	0.53	1.7	15	6	7.2	3.6
N.D.	12.4	408	14	0.47	1.4	17	10	7.4	4.1
O.O.	13.1	128	17	0.59	1.8	25	17	6.7	3.8
G.D.	12.8	202	14	0.66	2.9	19	10	6.9	3.5
F.Y.	13.9	219	10	0.56	1.5	14	8	7.1	4
İ.A.	11.5	217	13	0.63	3.6	13	15	8.1	4.2
H.G.Y	13.4	185	16	0.54	1.3	18	22	7.2	3.9
F.A.	13.9	219	10	0.56	1.5	14	8	7.1	4
Ç.B.	11.1	214	14	0.48	1.9	19	15	6.9	3.8
N.K.	12.8	337	16	0.67	1.6	21	16	7	4.3
Y.A.	13.1	221	12	0.71	4.5	16	14	7.3	3.7
Ş.K.	12	300	11	0.54	1.4	14	11	7.7	4
Ş.A.	12.2	206	14	0.59	3	16	12	7.3	4.2
O.A.	12.4	250	17	0.7	2.8	14	8	6.9	3.4
M.Ö.	12.7	232	10	0.55	1.3	18	13	6.8	3.5
T.D.	11.7	351	15	0.56	2.1	23	20	7	3.4
S.F.	12.5	158	18	0.61	3.5	21	18	7.3	4.2
A.A.	12.1	285	14	0.63	1.8	25	17	7.1	4.1

Tablo 4.4: Preeklampitik gebe grubunun doğumdan hemen önce alınan kan ve idrar örneklerindeki biyokimyasal parametre değerleri.

Adı Soyadı (n=21)	Hb (g/dl)	Platelet (10 ⁹ /L)	BUN (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)	Ürik asit (mg/dl)	AST (U/L)	ALT (U/L)	T.Protein (g/dl)	Albumin (g/dl)	Esbah (mg/24 saat idrar)
S.Ö.	12.1	201	24	0.71	3.2	39	27	6.5	3.6	2486
G.G.	13.1	125	43	1.3	6.9	28	26	5.7	2.7	1250
T.B.	10.9	352	32	0.8	5.5	45	29	5.1	2.6	850
F.A.	13.7	284	27	0.7	4.6	42	24	6.4	3.3	2500
E.Ç.	12.7	175	30	0.64	4.3	56	33	6.1	3	332
Z.U.	9.4	242	21	0.91	5.1	55	44	6.5	3.1	2488
H.Y.	13.6	117	18	0.72	4.5	38	45	6.1	2.9	1600
P.K.	9.4	237	30	0.89	5.2	51	48	5.1	2.6	4038
S.A.	13.9	231	39	0.74	4.3	29	25	6.2	3	1400
G.Ç.	11.5	275	33	0.68	3.8	36	32	5.2	2.8	1200
Y.A.	12.4	239	23	0.8	3.9	65	28	4.9	2.5	950
G.A.	12.6	400	45	0.8	3.3	54	19	6.3	3.4	1843
S.Ç.	15.4	113	38	0.86	6.4	46	46	5.4	2.7	1100
D.U.	13.4	138	25	1	6.4	24	37	5.2	2.9	1226
M.U.	13	231	23	0.8	5.2	49	36	4.8	2.5	1380
S.C.	12.3	278	39	1.3	3.4	33	29	6.5	3.6	1961
S.Ç.	12	215	36	1.1	3.1	68	23	6.1	3.3	2492
G.A.	13.6	207	48	0.95	3.9	33	21	5.8	3.3	592
S.Y.	12.9	169	32	1.1	6.2	53	34	6.1	3.2	568
M.M.	13	392	46	1.2	3.5	41	41	6	3.4	371
M.Y.	12.5	254	29	0.96	2.2	25	32	6	3.5	905

Tablo 4.5: Sağlıklı gebe grubunun 10.-14. haftalardaki kan parametrelerinin değerleri.

Adı Soyadı (n=24)	MDA (μM)	LHP (μM)	PGF2 α (pg/ml)	Ox-LDL (ng/ml)	PON1 (U/ml)	TAK (mM)	SOD (ng/ml)
R.Ö.	2.17	13.83	12.22	198.40	164.71	1.14	0.71
Ş.G.	2.19	21.51	15.52	144.66	258.82	0.92	0.78
N.L.	2.37	22.46	38.99	172.42	158.82	0.79	0.74
S.Y.	2.42	26.20	31.46	155.08	141.18	0.69	0.80
A.K.	2.39	19.06	88.51	222.96	88.24	0.88	0.90
A.Ö.	2.38	20.55	121.32	150.18	117.65	0.54	0.67
B.A.	2.38	19.80	65.39	206.62	17.65	1.11	0.69
N.D.	2.39	19.53	132.52	172.67	105.88	1.30	0.81
O.O.	2.01	18.65	38.99	145.49	158.82	1.20	0.81
G.D.	2.38	13.91	47.71	147.94	217.65	1.11	0.87
F.Y.	2.39	13.34	46.52	212.94	194.12	1.14	0.89
İ.A.	2.12	10.74	89.63	200.90	135.29	0.95	0.87
H.G.Y	2.40	16.70	33.09	199.57	35.29	0.54	0.86
F.A.	2.39	14.00	37.07	163.41	70.59	0.88	0.86
Ç.B.	2.39	15.50	38.99	129.41	229.41	1.26	0.88
N.K.	2.40	11.83	18.76	207.47	264.71	1.26	0.95
Y.A.	2.39	13.57	33.94	264.18	141.18	0.85	0.89
Ş.K.	2.39	17.51	18.52	245.49	76.47	0.92	0.87
Ş.A.	2.39	16.96	49.55	228.53	141.18	1.07	0.88
O.A.	2.40	8.61	85.22	210.71	147.06	1.14	0.85
M.Ö.	2.15	14.07	33.94	211.22	164.71	1.04	0.84
T.D.	2.34	12.30	33.66	155.63	29.41	1.01	0.22
S.F.	2.28	15.80	39.48	205.67	47.06	1.09	0.18
A.A.	2.23	20.02	92.14	148.76	141.18	0.89	0.17

Tablo 4.6: Sağlıklı gebe grubunun 20.-24. haftalardaki kan parametrelerinin değerleri.

Adı Soyadı (n=24)	MDA (μM)	LHP (μM)	PGF2 α (pg/ml)	Ox-LDL (ng/ml)	PON1 (U/ml)	TAK (mM)	SOD (ng/ml)
R.Ö.	2.37	20.08	41.33	176.52	64.71	0.95	0.49
Ş.G.	2.36	16.36	16.54	231.40	205.88	0.69	0.49
N.L.	2.36	20.67	33.51	155.16	182.35	0.88	0.45
S.Y.	2.36	15.44	33.94	167.52	235.29	0.60	0.47
A.K.	2.37	21.20	91.92	175.10	82.35	0.92	0.48
A.Ö.	2.37	14.67	109.68	180.57	52.94	0.79	0.50
B.A.	2.37	15.87	83.10	181.61	94.12	0.73	0.62
N.D.	2.87	11.29	168.41	365.42	135.29	0.92	0.48
O.O.	2.37	21.11	32.68	148.69	252.94	1.07	0.48
G.D.	2.37	14.46	37.54	149.44	288.24	0.88	0.49
F.Y.	2.37	18.80	60.63	178.58	105.88	0.95	0.45
İ.A.	2.37	14.93	97.91	166.35	300.00	0.88	0.47
H.G.Y	2.38	20.71	39.48	135.81	70.59	0.60	0.49
F.A.	2.76	16.39	33.09	131.73	111.76	0.79	0.62
Ç.B.	2.37	25.39	34.80	172.27	111.76	1.07	0.59
N.K.	2.46	17.37	57.39	223.63	77.55	1.04	0.47
Y.A.	2.38	21.27	39.98	296.55	152.94	0.73	0.50
Ş.K.	2.37	27.48	14.58	148.09	247.06	0.88	0.49
Ş.A.	2.92	17.22	60.63	428.99	134.12	0.69	0.48
O.A.	2.98	18.61	93.09	153.95	311.76	0.92	0.51
M.Ö.	3.42	21.89	32.68	205.44	182.35	1.11	0.54
T.D.	3.08	16.40	58.05	178.13	100.00	0.95	0.99
S.F.	2.34	19.43	60.10	248.25	42.18	0.93	0.24
A.A.	2.26	23.90	101.00	179.11	158.82	0.93	0.29

Tablo 4.7: Preeklampitik gebe grubunun 10.-14. haftalardaki kan parametrelerinin değerleri.

Adı Soyadı (n=21)	MDA (μ M)	LHP (μ M)	PGF2 α (pg/ml)	Ox-LDL (ng/ml)	PON1 (U/ml)	TAK (mM)	SOD (ng/ml)
S.Ö.	2.52	24.00	31.86	207.98	164.71	0.79	0.71
G.G.	3.89	19.92	93.09	184.18	258.82	1.11	0.78
T.B.	2.52	19.34	34.80	186.92	158.82	0.63	0.74
F.A.	2.39	17.77	135.91	150.04	141.18	0.88	0.80
E.Ç.	2.42	18.37	158.12	164.49	88.24	0.73	0.90
Z.U.	2.89	14.98	118.30	226.22	117.65	0.92	0.67
H.Y.	2.48	18.31	324.52	267.32	17.65	0.88	0.69
P.K.	2.99	15.88	252.16	220.05	105.88	1.14	0.81
S.A.	3.09	17.10	158.12	157.14	158.82	0.57	0.81
G.Ç.	2.99	17.19	168.41	201.41	217.65	0.76	0.87
Y.A.	2.44	19.36	99.15	167.90	194.12	0.79	0.89
G.A.	2.43	16.88	158.12	178.74	135.29	0.92	0.87
S.Ç.	3.79	20.10	88.51	254.73	35.29	0.51	0.86
D.U.	2.84	21.92	177.13	168.05	70.59	0.69	0.86
M.U.	3.43	15.10	139.38	203.25	229.41	0.88	0.88
S.C.	3.86	18.08	109.68	220.40	264.71	0.85	0.95
S.Ç.	2.43	18.65	170.55	214.66	141.18	1.11	0.89
G.A.	3.74	12.91	166.30	221.98	76.47	0.92	0.87
S.Y.	3.44	16.67	135.91	245.49	141.18	0.88	0.88
M.M.	2.89	16.08	158.12	333.98	147.06	0.92	0.85
M.Y.	2.45	19.27	90.77	307.75	164.71	0.88	0.84

Tablo 4.8: Preeklampitik gebe grubunun 20.-24. haftalardaki kan parametrelerinin değerleri.

Adı Soyadı (n=21)	MDA (μM)	LHP (μM)	PGF2α (pg/ml)	Ox-LDL (ng/ml)	PON1 (U/ml)	TAK (mM)	SOD (ng/ml)
S.Ö.	3.99	22.73	38.99	233.56	79.20	0.51	0.31
G.G.	3.92	20.03	85.22	252.26	83.35	0.57	0.15
T.B.	3.63	19.36	39.98	173.52	147.06	0.51	0.34
F.A.	4.55	21.10	166.30	237.01	105.02	0.79	0.17
E.Ç.	3.47	18.77	174.91	241.97	109.41	0.60	0.18
Z.U.	3.45	14.74	122.86	211.91	107.06	0.63	0.15
H.Y.	3.44	22.48	233.78	213.46	88.24	0.60	0.16
P.K.	3.42	20.89	216.74	228.71	78.24	0.57	0.18
S.A.	3.87	18.91	188.66	225.33	102.94	0.69	0.15
G.Ç.	4.41	25.07	144.76	229.79	91.76	0.66	0.18
Y.A.	3.41	27.06	108.30	277.70	17.65	0.54	0.18
G.A.	3.94	14.93	261.88	334.69	64.71	0.60	0.18
S.Ç.	4.40	22.90	168.41	241.05	58.82	0.73	0.17
D.U.	4.34	18.48	261.88	232.48	82.35	0.47	0.22
M.U.	4.21	18.13	206.08	202.58	64.71	0.66	0.21
S.C.	4.41	17.91	99.15	230.14	65.00	0.54	0.19
S.Ç.	4.54	18.01	198.12	193.61	52.94	0.57	0.23
G.A.	4.41	23.28	206.08	201.07	54.12	1.04	0.51
S.Y.	3.92	14.55	203.49	202.58	95.40	0.54	0.45
M.M.	3.95	17.23	337.03	218.30	101.00	0.63	0.15
M.Y.	3.41	18.89	160.13	456.18	89.85	0.65	0.41

Tablo 4.9: Sağlıklı ve preeklampitik gebe grubuna ait demografik veriler ve doğumdan hemen önce alınan kan ve idrar örneklerindeki biyokimyasal parametrelerin ortalama±standart sapma değerleri ve Student t testi ile istatistiksel karşılaştırma sonuçları.

	Sağlıklı Gebe (n=24)	Preeklampitik Gebe (n=21)
Maternal Yaş (yıl)	28.17±2.60	29.86±4.51
Vücut Kitle İndeksi (kg/m²)	28.76±3.94	30.56±3.28
Gestasyonel Yaş (hafta)	38.21±1.88	34.03±1.82 ***
Bebek Kilosu (g)	3277.42±825.64	2276.66±601.45 ***
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	102.91±11.60	152.14±16.77 ***
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	68.12±7.34	99.04±5.61 ***
Hb (g/dl)	12.22±1.14	12.54±1.40
Platelet (10⁹/ L)	247.08±65.54	232.14±81.33
BUN (mg/dl)	15.16±3.47	32.42±8.72 ***
Kreatinin (mg/dl)	0.63±0.12	0.90±0.19 ***
Ürik Asit (mg/dl)	2.40±0.96	4.51±1.26 ***
AST (U/L)	17.54±3.63	43.33±12.55 ***
ALT (U/L)	13±4.69	32.33±8.56 ***
T. Protein (g/dl)	7.12±0.36	5.80±0.56 ***
Albumin (g/dl)	3.8±0.32	3.04±0.36 ***
ESBAH (mg/24 saat idrar)	0	1501.52±909.31 ***
* p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001		

Tablo 4.10: Sağlıklı ve preeklampitik gebe grubunun 10-14. haftalardaki kan parametrelerinin ortalama±standart sapma değerleri ve Student t testi ile istatistiksel karşılaştırma sonuçları.

	Sağlıklı Gebe (n=24)	Preeklampitik Gebe (n=21)
MDA (µM)	2.32±0.11	2.94±0.53 ***
LHP(µM)	16.51±4.15	17.99±2.46
PGF2α (pg/ml)	51.79±32.82	141.37±65.12 ***
Ox-LDL (ng/ml)	187.51±36.11	213.46±48.03 *
PON1 (U/ml)	135.29±68.56	95.05±34.35 *
TAK (mM)	0.98±0.20	0.84±0.16 *
SOD (ng/ml)	0.75±0.23	0.26±0.20 ***
* p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001		

Tablo 4.11: Sağlıklı ve preeklampitik gebe grubunun 20-24. haftalardaki kan parametrelerinin ortalama±standart sapma değerleri ve Student t testi ile istatistiksel karşılaştırma sonuçları.

	Sağlıklı Gebe (n=24)	Preeklampitik Gebe (n=21)
MDA (µM)	2.52±0.30	3.95±0.41 ***
LHP (µM)	18.78±3.78	19.78±3.30
PGF2α (pg/ml)	59.66±36.02	172.513±73.77 ***
Ox-LDL (ng/ml)	199.09±72.236	239.9±59.48 *
PON1 (U/ml)	154.20±82.19	82.80±26.94 ***
TAK (mM)	0.87±0.14	0.62±0.12 ***
SOD (ng/ml)	0.50±0.13	0.23±0.11 ***
* p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001		

Tablo 4.12: Sağlıklı gebe grubunun 10-14. ile 20-24. haftalardaki kan parametrelerinin ortalama±standart sapma değerleri ve Paired t testi ile istatistiksel karşılaştırma sonuçları.

Sağlıklı Gebe (n=24)	10.-14. hafta	20.-24. hafta
MDA (µM)	2.32±0.11	2.52±0.30**
LHP (µM)	16.51±4.15	18.78±3.78
PGF2α (pg/ml)	51.79±32.82	59.66±36.02*
Ox-LDL (ng/ml)	187.51±36.11	199.09±72.236
PON1 (U/ml)	135.29±68.56	154.20±82.19
TAK (mM)	0.98±0.20	0.87±0.14**
SOD (ng/ml)	0.75±0.23	0.50±0.13 ***
* p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001		

Tablo 4.13: Preeklampitik gebe grubunun 10-14. ile 20-24. haftalardaki kan parametrelerinin ortalama±standart sapma değerleri ve Paired t testi ile istatistiksel karşılaştırma sonuçları.

	10.-14. hafta	20.-24. hafta
MDA (µM)	2.94±0.53	3.95±0.41 ***
LHP (µM)	17.99±2.46	19.78±3.30 *
PGF2α (pg/ml)	141.37±65.12	172.513±73.77 *
Ox-LDL (ng/ml)	213.46±48.03	239.9±59.48
PON1 (U/ml)	95.05±34.35	82.80±26.94
TAK (mM)	0.84±0.16	0.62±0.12 ***
SOD (ng/ml)	0.26±0.20	0.23±0.11
* p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001		

Tablo 4.14: Sağlıklı ve preeklampitik gebe grubunun 10-14. ile 20-24. haftalardaki kan parametrelerinin farklarının (20-24. hafta - 10-14. hafta) ortalama±standart sapma değerleri ve farkların 10-14. haftalardaki değerlere göre düzeltilerek Kovaryans analizi ile istatistiksel karşılaştırma sonuçları.

	Sağlıklı Gebe (n=24)	Preeklampitik Gebe (n=21)
MDA (µM)	0.20±0.32	1.00±0.53 ***
LHP (µM)	2.27±5.71	1.78±3.60
PGF _{2α} (pg/ml)	7.87±13.92	31.13±56.87 *
Ox-LDL (ng/ml)	11.58±70.09	26.43±67.80
PON1 (U/ml)	18.91±90.21	-12.25±29.61 **
TAK (mM)	-0.11±0.15	-0.22±0.20 ***
SOD (ng/ml)	-0.25±0.26	-0.03±0.15 **
* p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001		

Tablo 4.15: Sağlıklı gebe grubunun 10-14. haftalardaki kan parametreleri arasındaki korelasyon katsayıları (r değerleri) ve Pearson korelasyon testi istatistiksel değerlendirme sonuçları.

	MDA	LHP	PGF _{2α}	Ox-LDL	PON1	TAK	SOD
MDA	1	0.065	0.109	0.199	-0.181	-0.188	0.184
LHP	0.065	1	0.102	-0.351	-0.84	-0.426 *	-0.118
PGF _{2α}	0.109	0.102	1	-0.118	-0.225	-0.055	-0.103
Ox-LDL	0.199	-0.351	-0.118	1	-0.243	0.017	0.279
PON1	-0.181	0.128	0.326	-0.145	1	-0.389	0.4
TAK	-0.188	-0.426 *	-0.055	0.017	0.339	1	0.068
SOD	0.184	-0.118	-0.103	0.279	0.4	0.068	1
* p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001							

Tablo 4.16: Sağlıklı gebe grubunun 20-24. haftalardaki kan parametreleri arasındaki korelasyon katsayıları (r değerleri) ve Pearson korelasyon testi istatistiksel değerlendirme sonuçları.

	MDA	LHP	PGF _{2α}	Ox-LDL	PON1	TAK	SOD
MDA	1	-0.179	0.123	0.3	0.078	0.233	0.476 *
LHP	-0.179	1	-0.465 *	-0.28	-0.1	0.326	-0.186
PGF _{2α}	0.123	-0.465 *	1	0.334	-0.143	0.071	-0.117
Ox-LDL	0.3	-0.28	0.334	1	-0.201	-0.154	-0.147
PON1	0.078	-0.01	-0.143	-0.201	1	0.029	-0.065
TAK	0.233	0.326	0.071	-0.154	0.029	1	0.026
SOD	0.476 *	-0.186	-0.117	-0.147	-0.065	0.026	1

* p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001

Tablo 4.17: Sağlıklı gebe grubunun 10.-14. ile 20.-24. haftalardaki kan parametreleri arasındaki farkların korelasyon katsayıları (r değerleri) ve Pearson korelasyon testi istatistiksel değerlendirme sonuçları.

	MDAf	LHPf	PGF _{2α} f	Ox-LDLf	PON1f	TAKf	SODf
MDAf	1	0.182	0.129	0.223	0.197	-0.071	0.24
LHPf	0.182	1	0.005	-0.45 *	-0.015	0.086	-0.023
PGF _{2α} f	0.129	0.005	1	0.301	-0.304	-0.509 *	0.229
Ox-LDLf	0.223	-0.45 *	0.301	1	-0.302	-0.468 *	0.069
PON1f	0.197	-0.015	-0.304	-0.302	1	0.057	0.099
TAKf	-0.071	0.086	-0.509 *	-0.468 *	0.057	1	0.134
SODf	0.24	-0.023	0.229	0.069	0.099	0.134	1

* p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001 f: fark

Tablo 4.18: Preeklampitik gebe grubunun 10-14. haftalardaki kan parametreleri arasındaki korelasyon katsayıları (r değerleri) ve Pearson korelasyon testi istatistiksel değerlendirme sonuçları.

	MDA	LHP	PGF _{2α}	Ox-LDL	PON1	TAK	SOD
MDA	1	-0.273	-0.106	0.122	-0.189	0.007	0.179
LHP	-0.273	1	-0.396	-0.162	0.068	-0.319	-0.439 *
PGF _{2α}	-0.106	-0.396	1	0.129	-0.038	0.324	0.021
OX-LDL	0.122	-0.162	0.129	1	0.03	0.192	0.103
PON1	-0.189	0.068	-0.038	0.03	1	-0.376	-0.357
TAK	0.007	-0.319	0.324	0.192	-0.376	1	0.188
SOD	0.179	-0.439 *	0.021	0.103	-0.357	0.188	1

* p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001

Tablo 4.19: Preeklampitik gebe grubunun 20-24. haftalardaki kan parametreleri arasındaki korelasyon katsayıları (r değerleri) ve Pearson korelasyon testi istatistiksel değerlendirme sonuçları.

	MDA	LHP	PGF _{2α}	Ox-LDL	PON1	TAK	SOD
MDA	1	0.053	0.112	-0.303	-0.239	0.341	0.047
LHP	0.053	1	-0.31	-0.017	-0.383	0.243	-0.029
PGF _{2α}	0.112	-0.31	1	0.033	-0.107	0.215	-0.122
OX-LDL	-0.303	-0.017	0.033	1	-0.175	-0.027	0.107
PON1	-0.239	-0.383	-0.107	-0.175	1	-0.13	0.02
TAK	0.341	0.243	0.215	-0.027	-0.13	1	0.279
SOD	0.047	-0.029	-0.122	0.107	0.02	0.279	1

* p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001

Tablo 4.20: Preeklampitik gebe grubunun 10.-14. ile 20.-24. haftalardaki kan parametreleri arasındaki farkların korelasyon katsayıları (r değerleri) ve Pearson korelasyon testi istatistiksel değerlendirme sonuçları.

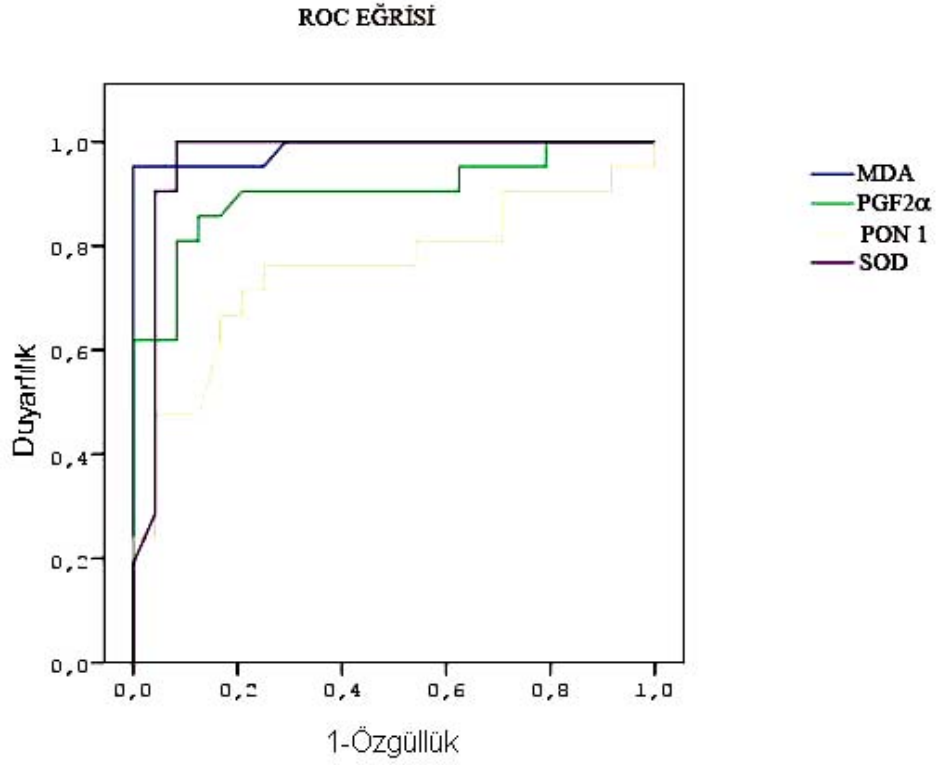
	MDAf	LHPf	PGF2αf	Ox-LDLf	PON1f	TAKf	SODf
MDAf	1	-0.123	0.151	0.203	-0.022	0.029	0.062
LHPf	-0.123	1	-0.324	-0.113	-0.273	0.36	-0.158
PGF2αf	0.151	-0.324	1	-0.015	0.292	0.187	-0.287
OX-LDLf	0.203	-0.113	-0.015	1	0.281	0.026	-0.16
PON1f	-0.022	-0.273	0.292	0.281	1	-0.102	-0.273
TAKf	0.029	0.36	0.187	0.026	-0.102	1	-0.092
SODf	0.062	-0.158	-0.287	-0.16	-0.273	-0.092	1

* p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001 f: fark

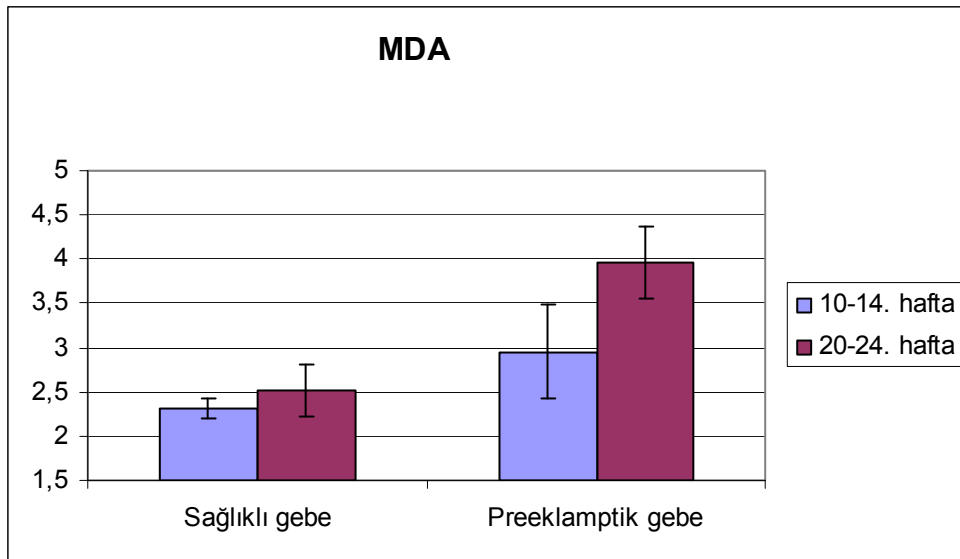
Tablo 4.21: Kan parametrelerinin Sensitivite ve spesifite testleri ile ROC eğrisi kullanılarak saptanan cut-off değerleri ve diğer istatistiksel veriler.

	Cutt-of değer	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPD (%)	NPD (%)	Doğruluk (%)
MDA (µM)	2.41	95.2	95.8	95.2	95.8	95.5
PGF2α (pg/ml)	90	85.7	87.5	85.7	87.5	86.7
PON1 (U/ml)	100	66.7	70.8	66.7	70.8	68.9
SOD (ng/ml)	0.5	85.7	87.5	85.7	87.5	86.7

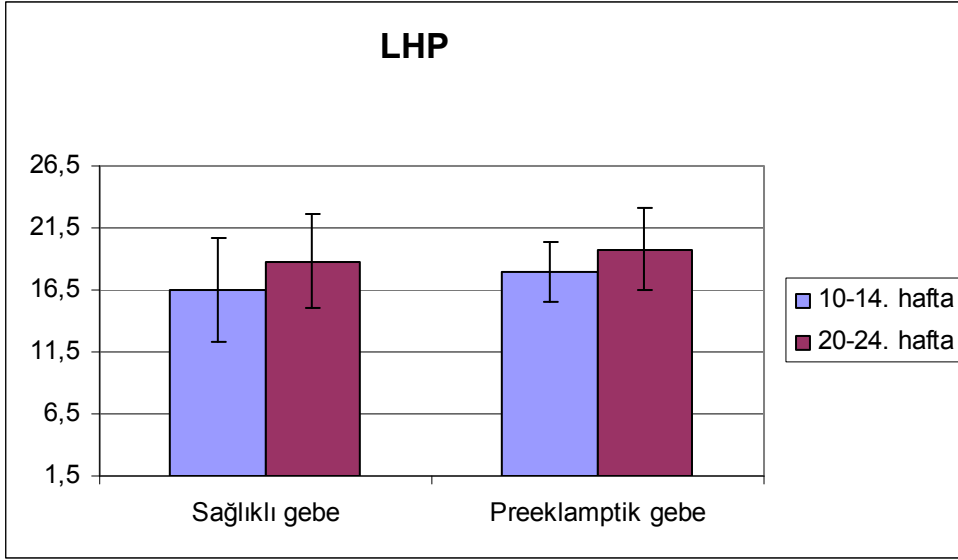
PPD: Pozitif prediktif değer NPD: Negatif prediktif değer



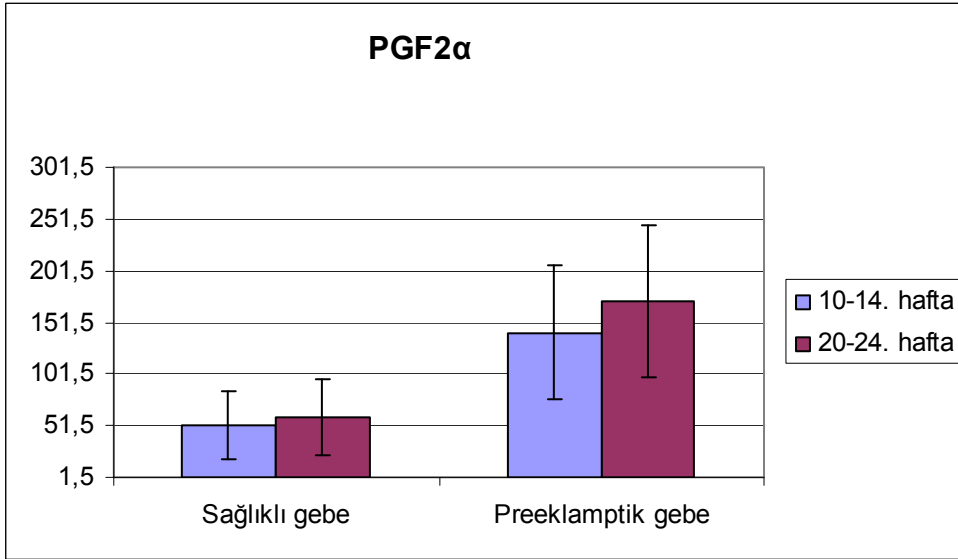
Şekil 4.1: MDA, PGF2α, PON1 ve SOD'un 10-14. hafta değerleri baz alınarak çizilen ROC eğrisi.



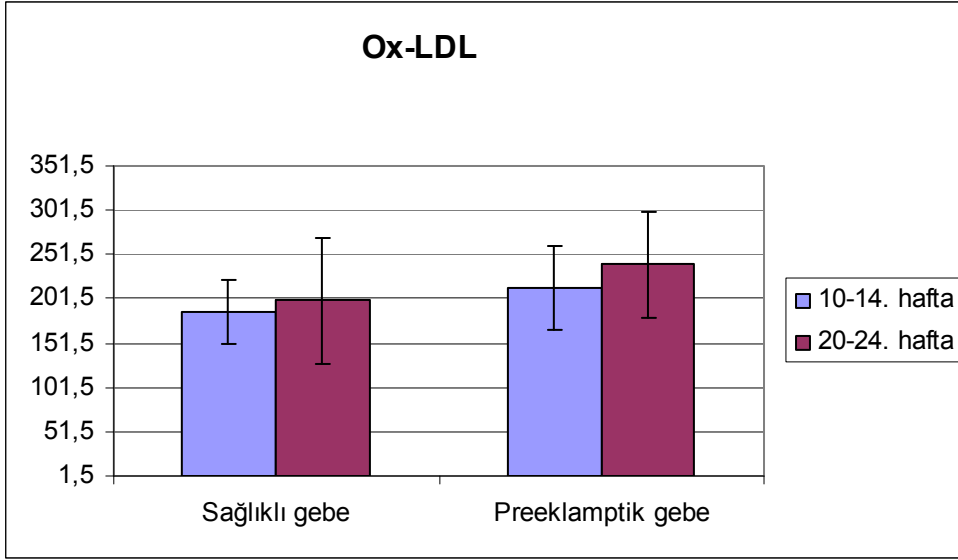
Şekil 4.2: Her iki grup için 10-14. ve 20-24. haftalardaki MDA düzeyinin değişimi.



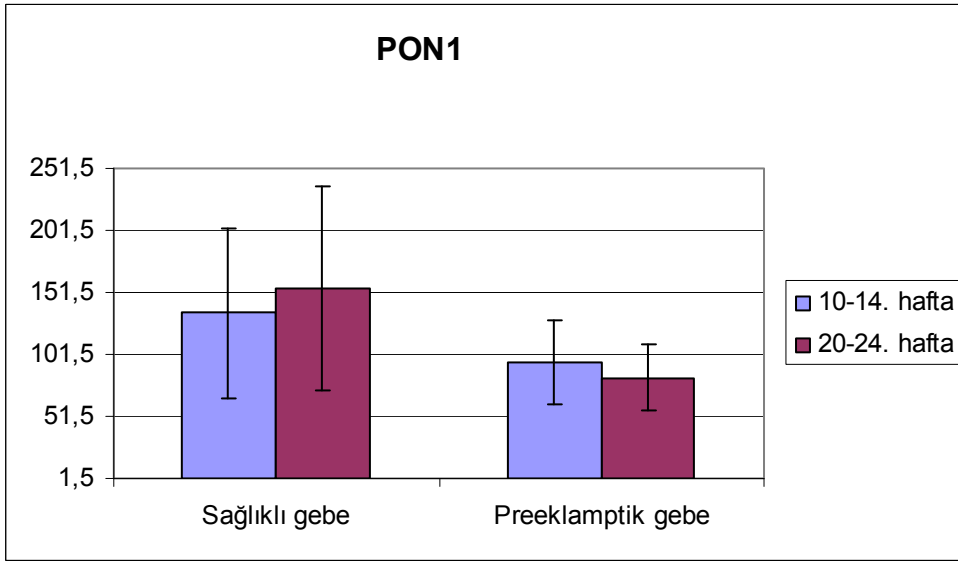
Şekil 4.3: Her iki grup için 10-14. ve 20-24. haftalardaki LHP düzeyinin değişimi.



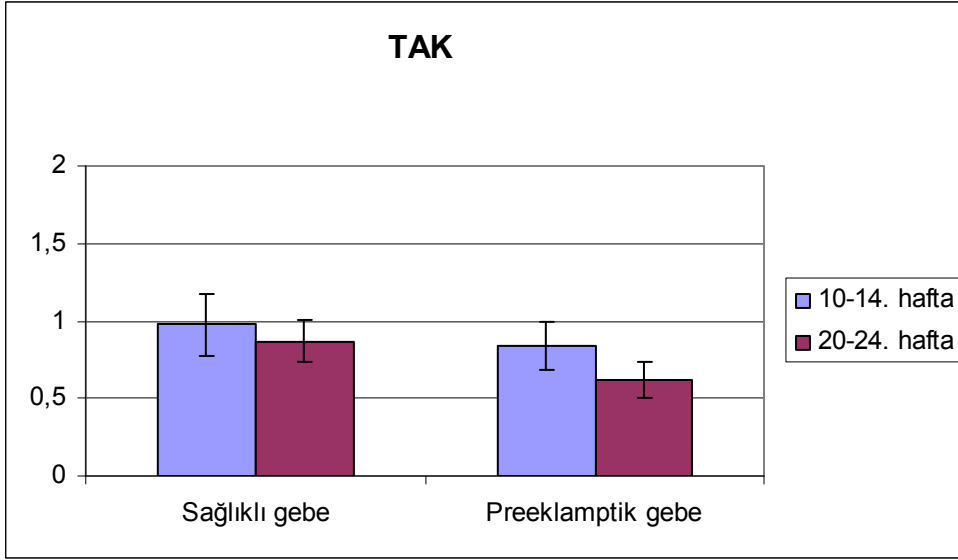
Şekil 4.4: Her iki grup için 10-14. ve 20-24. haftalardaki PGF_{2α} düzeyinin değişimi.



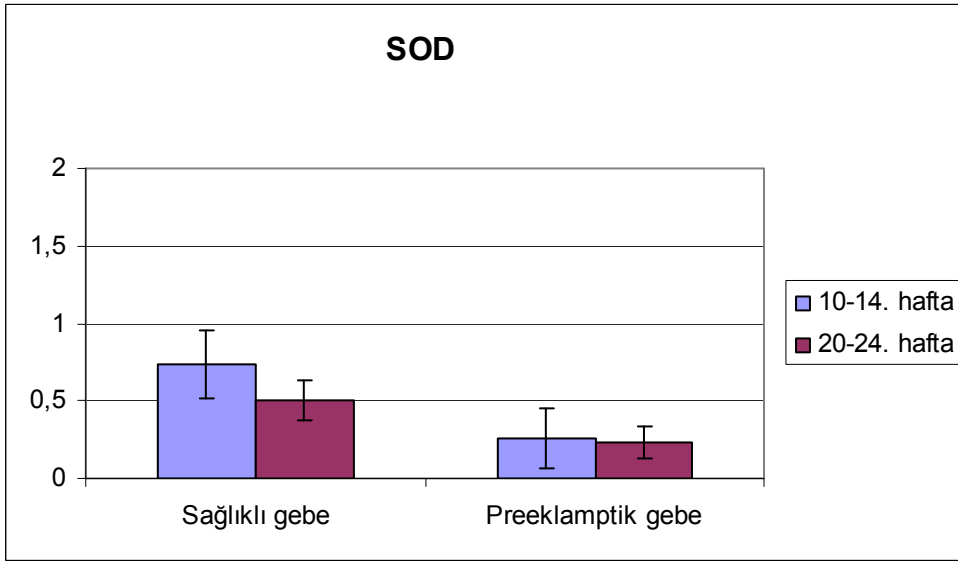
Şekil 4.5: Her iki grup için 10-14. ve 20-24. haftalardaki ox-LDL düzeyinin değişimi.



Şekil 4.6: Her iki grup için 10-14. ve 20-24. haftalardaki PON1 düzeyinin değişimi.



Şekil 4.7: Her iki grup için 10-14. ve 20-24. haftalardaki TAK düzeyinin değişimi.



Şekil 4.8: Her iki grup için 10-14. ve 20-24. haftalardaki SOD düzeyinin değişimi.

5. TARTIŞMA

Serbest radikaller organizmada, hem normal metabolizmanın yan ürünü olarak hemde çevresel faktörlerin etkisi ile oluşabilmekte ve reaktif yapıları nedeniyle başta lipidler, proteinler, karbonhidratlar ve DNA olmak üzere oksitlenebilen tüm hücre bileşenleri ile etkileşmektedirler (122).

Lipid peroksidasyonu, organizmada oluşan kuvvetli oksitleyici bir radikalın membran yapısında bulunan poliansature yağ asidi zincirindeki metilen gruplarından bir hidrojen atomu uzaklaştırması ile başlamaktadır. Lipid peroksidasyonunu başlatan başlıca radikal, hidroksil radikalidir. Lipid peroksidasyonu membran yapı ve bütünlüğünün bozulması, oluşan serbest radikallerin, çeşitli hücre bileşenleri üzerine etkisi ve son ürünlerin sitotoksik etkileri gibi farklı yollarla hücre hasarına neden olmaktadır (123).

Reaktif oksijen metabolitlerine aşırı maruz kalmak oksidatif stresi indükler ve genetik mutasyonlara sebep olur (124). Son yıllarda yapılan çalışmalar, artmış serbest oksijen radikallerinin ve lipid peroksidasyonun, birçok hastalığın patogenezinde rol aldığını göstermektedir. Diabetes mellitus, gebelik sürecine ilişkin patolojiler, miyokard enfarktüsü gibi kardiyolojik hastalıklar, nörolojik hastalıklar, astım, romatoid artrit gibi romatolojik hastalıklar, kanser ve yaşlanma dahil birçok hastalığın oksidatif stres ile ilişkisi gösterilmiştir (125-130).

Preeklampsi iyi tanımlanmış bir hastalık olmasına rağmen, etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış olup hala tartışmalıdır. Bu nedenle gerek etyolojisine gerekse gelişiminden önce tespitine yönelik yoğun çalışmalar devam etmektedir. Hastalık öncesi tanı için gebe kadınların plasental perfüzyonunun ve vasküler rezistansının Doppler ile değerlendirilmesi, endotelial belirteçler ve oksidatif stress belirteçleri araştırılmasına rağmen klinik açıdan faydalı tarama testi bulunamamıştır (131). En önemli iki prediktif faktör nulliparite ve aile öyküsüdür. İkinci trimesterde arteriyel tansiyon ölçümü ve pressor testler, biyokimyasal ve/veya hemodinamik belirteçler bu amaçla araştırılmıştır. Bu belirteçlerle yapılan çalışmalarda istatistiksel anlamlılığa ulaşılmamasına rağmen yeterli prediktif değere ulaşmadığı ve pratik uygulama kolaylıklarının olmadığı gözlenmiştir (132). Gebelik ortası kan basıncı, ambulatuvar kan basıncı takibi, plazma fibronektin düzeyi, serum β -hCG düzeyleri,

anjyotensin II sensitivitesi, üriner kallikrein konsantrasyonu, üriner kalsiyum atılımı ve trombosit aktivasyonu belirteçler arasında yer almaktadır.

Preeklampatik gebelerde, oksidan maddeler ile antioksidan sistemler arasındaki dengenin bir veya birkaç basamakta bozulduğu ve tüm dokularda, özellikle plasental dokuda (132-139) kontrol edilemeyen lipid peroksidasyonun meydana geldiği gösterilmiştir. Bununla beraber gebeliğin hangi aşamasında preeklampsinin maternal bulgularına yol açacak oksidatif stresin ortaya çıktığı tam olarak bilinmemektedir. Ayrıca oksidatif stresi değerlendiren etkin bir parametre bildirilmemiştir.

Oksidatif stresi ölçmede en geçerli yöntemler, primer peroksidasyon ürünlerinin analizidir. Lipid peroksidasyon son ürünlerinin kimyasal kompozisyonu, kullanılan lipid substratın yağ asid içeriğine ve metal iyonlarının varlığına bağlıdır. Lipid peroksidasyonunu ölçmek için en sık kullanılan parametreler son ürün olan MDA, LHP, dien konjugatı ve prostanooidlerdir. Her bir parametrenin ölçüm yöntemlerinde bazı avantaj ve dezavantajlar vardır (140).

Üç ya da daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonunda MDA oluşur. Oluşan MDA, hücre membranlarından iyon alış-verişine etki ederek membrandaki bileşiklerin çapraz bağlanmasına yol açar. İyon geçirgenliğinin ve enzim aktivitesinin değişimi gibi olumsuz sonuçlara neden olur. MDA bu özelliği nedeniyle, DNA'nın nitrojen bazları ile reaksiyona girebilir ve bundan dolayı mutajenik, hücre kültürleri için genotoksik ve karsinojeniktir (141-144). MDA'nın tiyobarbitürik asitle reaksiyonlaşan maddeler (TBARS) ile ölçümünün, lipid peroksidasyonunu gerçek seviyesinden düşük yansıttığı söz konusu yöntemle zayıf bir gösterge olduğu ileri sürülmüştür (145,146). Araştırmamızda ölçtüğümüz HPLC yöntemi ile MDA'nın tam değerinin ölçüldüğü bildirilmektedir (147).

İyodometrik metodla ölçülen plazma hidroperoksid düzeylerinin tayininde plazma ekstraktları ve fosfolipidler gibi amfipatik maddelerin varlığı, hidroperoksidlerin düşük ölçülmesine yol açar (148). Çalışmamızdaki yöntemin esası hidroperoksidlerin demir iyonlarını oksitlemesine dayanır ve direkt hidroperoksid düzeyleri ölçülür.

Dien konjugatlar, lipid peroksidasyonunun ilk dönemine ait bir gösterge olarak doku homojenatlarında ve hücre alt fraksiyonlarında lipid peroksidasyonunu en iyi şekilde gösterir (149).

F₂ izoprostanlar lipid peroksidasyonunun göstergesi olarak idrar, kan, safra (150, 151) perikardiyal sıvı (152) ve beyin-omurilik sıvısı (153, 154) gibi çeşitli vücut sıvılarında ölçülmüştür. Bu ölçümlerde gaz kromatografi-kütle spektrometre (GC/MS), immüno-GC-MS ve ELISA gibi değişik yöntemler kullanılmaktadır. Kromatografik yöntemlerin en büyük dezavantajı pahalı olması ve özelleşmiş laboratuvarlar gerektirmesidir. ELISA yöntemler ile hem *invivo*, hem *in vitro* çalışmalar yapılabilmektedir. İmmünoassay ile F₂ izoprostanların analizinin doğruluğu GC/MS ile test edilmiştir (155). Çalışmamızda PGF_{2α} düzeyleri ELISA kiti ile ölçülmüştür.

Çalışmamızda 10-14. gebelik haftasındaki preeklampitik gebelerin serum MDA ve PGF_{2α} düzeyleri sağlıklı gebelere göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.001$). Bu sonuçlar preeklampside lipid peroksidasyonunun arttığını açık şekilde göstermektedir. Bununla birlikte hidroperoksitler oksidatif stresle ilişkili reaktif oksijen metabolitleri olmasına rağmen preeklampitik ve normal gebelerin serum LHP düzeyleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Bu bulgular serum lipid peroksidlerinin bu dönemdeki anormal plasentasyonlarda etkili olmadığını ve preeklampsinin patogenezinde yer almadığını göstermektedir. Preeklampitik gebelerin serum MDA ve PGF_{2α} düzeyleri, 20-24. gestasyonel haftalarda sağlıklı gebelere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.001$, $p<0.001$). Bu durum hastalığın aktif döneminde oksidatif stres artışının hastalık şiddeti ile ilişkili olduğunu gösterebilir. 10-14. gebelik haftasındaki sonuçlar preeklampside lipid peroksidasyonunun ve oksidatif stresin arttığını göstermekle beraber 20-24. gebelik haftasındaki MDA ve PGF_{2α} düzeyinin 10-14. haftadakine göre daha yüksek bulunması preeklampside patofizyolojik mekanizmalarda oksidatif stresin rolünün yanı sıra MDA ve PGF_{2α}'nın erken tanı için tarama testi olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir ($p<0.001$, $p<0.05$).

Birçok araştırmacı preeklampitik gebelerde preeklampsinin geliştiği dönemde yaptıkları çalışmalarında serum, plazma ve plasenta dokularında MDA düzeylerini normal gebelere göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (133-139). Chamy ve ark.(156), oksidatif stres ile preeklampsinin klinik şiddeti arasında direkt ilişki olduğunu bildirmişlerdir. İlimli ve şiddetli preeklampitik gebeler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğunu saptamışlardır. Çalışmamızda üç gebe hariç tüm gebelerde preeklampisi klinik olarak ilimli seyretmiştir. Anastasakis ve ark.(157) 20-23. gestasyonel haftasındaki gebelerde yaptıkları çalışmalarında, anormal uterin

arter doppler'ine sahip olan preeklampitik gebelerde MDA seviyelerini anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Rudra ve ark.(158) 20.gebelik haftasında yüksek plazma MDA konsantrasyonu ile preeklampsi riski arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir. Araştırmamızda da benzer sonuçlar saptanmıştır.

Preeklampside koagülasyon mekanizmasının aktivasyonu, pressör maddelere karşı artmış duyarlılık ve renal proksimal tübülüs fonksiyonlarındaki bozukluklar kan basıncı yükselmesinden önce ortaya çıkmaktadır. Preeklampside gözlenen bu bozukluklar damar endotel disfonksiyonu ile açıklanmaya çalışılmıştır. Endotel disfonksiyonunun nedeni olarak ileri sürülen sitotoksik maddeler içinde en önemli yeri oksidatif stres parametreleri oluşturmaktadır(159).

Plasenta kaynaklı lipid peroksidler lipoproteinlere bağlı olarak, aktive olmuş nötrofillerle veya tam olarak açıklanmamış mekanizmalarla sistemik dolaşıma verilmektedir. Lipid peroksidlerin damar endoteli ile teması, endotel membranında ve hücre fonksiyonlarında bozukluklara neden olarak endotel kaybı, geçirgenlikte artma, prostasiklin ve nitrik oksid sentezinde azalmaya yol açar. Sistemik dolaşımda giderek artış gösteren lipid peroksidasyonu kanın antioksidan mekanizmalarını da aşarak preeklampsinin klasik klinik tablosunu ortaya çıkarır. Preeklampsi doğumla birlikte gerileyen ve sona eren bir hastalık olduğu için bu olaylar plasentanın çıkartılmasına kadar devam eder (160).

Reaktif oksijen metabolitleri (ROM), ateroskleroz gelişiminde köpük hücrelerinin oluşumunda rol oynarlar. Bilindiği gibi LDL periferik dokulara endojen kolesterol taşıyan lipoproteindir. LDL, ROM, lipoksijenazlar, peroksinitrit gibi reaktif nitrojen metabolitleri tarafından okside edilirler (161-163). LDL genellikle subendotelyal alanda oksidasyona uğrayarak aterojenik özellik kazanır (161). LDL doğal reseptörler aracılığı ile tanınarak hücre içine alınır ve hücrede kolesterol konsantrasyonu arttığında hücrenin LDL reseptörleri azalır. Hücre bu yolla kendi iç kolesterol düzeyini kontrol eder. Ancak LDL çeşitli molekül veya enzimlerle oksitlenerek ox-LDL'ye dönüştüğünde doğal reseptörlerden farklı olan ve 'scavenger reseptörleri' adı verilen reseptörler aracılığı ile kontrolsüz bir şekilde hücre içine alınırlar. Hücre içi kolesterol düzeyi arttığında bu reseptörler down regüle edilemezler. Bu durum makrofajlarda ağır kolesterol birikimine neden olur. Böylece makrofajlar köpük hücrelerine dönüşür (163,164). Vasküler endotel altında köpük hücrelerinin birikmesi aterosklerozun ilk evresini oluşturur (161). Ox-LDL monositler

ve T hücreleri için kemotaktik özellik gösterir (165-167). Endotelde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır (168). Doku faktörü ve trombosit agregasyonunu indükler (165, 169). NO aktivitesi ile endotel bağımlı vazorelaksasyonu bozar (165, 170, 171). Stotoksik özellik gösterir ve endotel hücrelerinde apoptozisi stimüle ederek endotelyal disfonksiyona neden olabilir (165, 172, 173).

Çalışmamızda erken tanı için tayin ettiğimiz ox-LDL düzeyleri preeklampitik gebelerde normal gebelere göre muhtemelen oksidatif stres artışına bağlı olarak yüksek bulunmuştur. Bireysel değişimlerde ox-LDL, preeklampitik gebelerde 20-24. gebelik haftasında anlamlı farklılık göstermedi. 10-14. gebelik haftasındaki gebelerde serum ox-LDL düzeylerine bakılarak endotel disfonksiyon diğer klinik bulgularla birlikte izlenebilir. Bu dönemlerde ox-LDL düzeylerini araştıran herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak klinik olarak preeklampsi ortaya çıktığında serum ox-LDL düzeylerinin preeklampitik gebelerde normal gebelere göre arttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (174-178).

Ox-LDL'nin makrofajlar tarafından alınarak köpük hücre oluşturması ve köpük hücrelerinin subendotelyal birikimi aterosklerozda önemli olaylar olmasına rağmen aterosklerozun anatomik kanıtından önce endotelyal disfonksiyon meydana geldiği ve endotelyal disfonksiyonun aterogenezde erken bulgu olduğu bildirilmiştir (124).

Son yıllarda endotelyal hücrelerinde bir scavenger reseptör olan lektin- benzeri ox-LDL scavenger reseptör (LOX-1) aktivasyonunun endotelyal disfonksiyona sebep olduğu ileri sürülmektedir (172). Hipertansiyon ve aterosklerozda LOX-1 reseptör seviyelerinin yükseldiği bildirilmiştir (179,180). Hayvan modellerinde tuzdan zengin diyet kan basıncı yükselmesine ve vasküler hastalığa sebep olabilir (181). Tuzdan zengin diyet ile oluşturulan hipertansif sıçanların aortik dokularında LOX-1 mRNA'sı yükselmiştir (179). Bu bulgu erken endotelyal disfonksiyonda LOX-1 reseptörünün fonksiyonel rolünü düşündürmüştür (172). Oksidatif stresin ateroskleroz ve hipertansiyon ile ilişkili klinik durumlarda genel faktör olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (172, 182). Ancak daha öncede bahsedildiği gibi preeklampside koagülasyon mekanizmalarının aktivasyonu kan basıncı yükselmesinden önce meydana gelmektedir (159). Bu bulgular oksidatif stresin öncelikle endotelyal disfonksiyonu başlattığını ve bu durumun kan basıncı artışına neden olduğunu düşündürmektedir. İn vitro çalışmalar ox-LDL ve serbest radikallerin LOX-1 reseptör

düzeylerinde artışa neden olduğunu (183, 184), ox-LDL'nin LOX-1 reseptörüne bağlandığını göstermiştir (172, 185). Böylece preeklampitik gebelerde ox-LDL ve özellikle serbest radikal artışı LOX-1 reseptör artışı veya aktivasyonunu stimüle ederek endotelial disfonksiyona neden olabilir. Son yıllarda LOX-1 reseptörüne endotelial ve vasküler disfonksiyonun mediatörü veya "biomarker" gözüyle bakılmaktadır (172).

Sağlıklı gebelerde, serbest radikaller ile oksidatif stres arttığı gibi antioksidan enzim aktivitesinde de artış meydana gelebilmektedir. Böylece sağlıklı gebelerde oksidan ve antioksidan aktivite arasında bir denge söz konusuysen preeklampside antioksidan aktivitenin gebelik boyunca yeterince gelişmediği bildirilmektedir (186-188). Bu bulgular preeklampitik gebelerde oksidan ve antioksidan sistemler arasındaki dengenin bozulmuş olduğunu göstermektedir.

ROM; serbest oksijen türleri ve radikal olmayan oksijen türevlerini içerir. Serbest radikallerden bir dismutasyon reaksiyonu ile radikal olmayan ürünler oluşur. Bu reaksiyon spontan olarak veya SOD enziminin katalizi ile meydana gelir. Total antioksidan aktiviteyi oluşturan maddelerin gebelik boyunca gösterdiği değişiklikler konusunda farklı çalışmalar mevcuttur. Selenyum ve glutatyon peroksidazın doğuma doğru düzeyinin azaldığı, buna karşın SOD aktivitesinin arttığı bildirilmiştir (189). Mikhail ve ark.(190) askorbik asitin hafif ve şiddetli preeklampsi olgularında normotensif olgulara oranla belirgin olarak düşük olduğunu saptamışlardır. Alfa-tokoferol ve beta-karoteni şiddetli preeklampside normotensif olgulara oranla belirgin olarak düşük bulmuşlardır.

Çalışmamızda SOD ve TAK düzeyleri 10-14. haftalarda preeklampitik gebelerde, normal gebelere göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.001$, $p<0.05$). Aynı şekilde 20-24. haftalarda da preeklampitik gebelerde, normal gebelere göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.001$). Sağlıklı gebelerin bireysel değişimi incelendiğinde, 20.24. haftalarda SOD ve TAK düzeyleri anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.001$, $p<0.01$). Buna karşılık preeklampitik gebelerin bireysel değişimi incelendiğinde, 20.24. haftalarda TAK düzeyleri anlamlı olarak azalırken SOD düzeyleri değişmemiştir ($p<0.001$). Bu bulgular, antioksidanların yetersiz sentezi ve/veya antioksidanların daha fazla tüketilmesine neden olan serbest radikallerin artmış olması ile açıklanabilir. Vücut sıvılarının total antioksidan statüsü; antioksidan seviyeleri ve serbest radikal üretimi ile direk ilişkilidir ve yapılan son çalışmalarda

bunun genetik kontrol altında olduğu ileri sür÷lmüştür (191). Sagol ve ark.(192) hafif ve şiddetli preeklampsi hastalarında antioksidan aktivitenin normotensif gebelere göre azaldığını bildirmişlerdir. Preeklampside antioksidan statü ile ilgili çalışmalar tartışmalıdır. Llurba ve ark.(193) çalışmasında 53 preeklampsi, 30 normal gebeden oluşan kontrol grubunda SOD ve glutatyon peroksidaz aktivitesinin eritrositlerde arttığını görmüşler, plazma vitamin C ve protein tiol düzeylerini ise düşük bulmuşlardır. Total plazma antioksidan kapasitesini ise benzer bulmuşlardır. Bu sonuçlara dayanarak oksidatif stresin patogeneizde rol aldığı yorumunun yapılamayacağını belirtmişlerdir.

Uotila ve ark.(194) preeklamptik olgularda lipid peroksid düzeylerinin normal gebelerden daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Benzer şekilde serum selenyum, glutatyon peroksidaz ve vitamin E düzeylerinde yüksek olduğunu tespit etmişler, bu durumu artmış oksidatif strese yanıt olarak değerlendirmişlerdir. Araştırmacılar preeklamptik olgularda antioksidan aktivitenin yeterince fonksiyon gösteremediğini veya antioksidan yanıtın artmasına rağmen antioksidan sistem kapasitesinin artmış oksidatif yükü dengeleyemediğini bildirmişlerdir. Yapılan çalışmalarda preeklampside antioksidanların artışı, azalışı ya da değişmediği halen tartışmalıdır (188-195).

İnsan serum PON1'i, HDL ile ilişkili, antioksidan fonksiyona sahip bir enzimdir. Deneysel çalışmalar, PON1'in HDL'nin Apo A1 ve APO J (Clustrein) proteinleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir. PON1 hem lipid hidroperoksid oluşumunu hem de TBARS üretimini inhibe etmektedir. Serum PON1 düzeyleri diyet, akut faz proteinleri, gebelik, ApoA1 metabolizmasını etkileyen bozukluklardan etkilenmektedir (118, 196, 197).

Çalışmamızda hem 10-14. haftalarda hemde 20-24. haftalarda sağlıklı gebelerde PON1 düzeyleri preeklamptik gebelere göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.01$, $p<0.001$). Fakat yine bu haftalarda her iki grubun PON1 değerleri ayrı ayrı Paired t testi ile karşılaştırdığında anlamlı fark bulunmazken PON1 düzeyleri farklarının Kovaryans analizi ile istatistiksel olarak karşılaştırılmasında ise anlamlı farklılık bulundu ($p<0.01$). Yapılan literatür taramasında preeklampside 10-14. haftalarda serum PON1 aktivitesi ile ilgili çalışmaya rastlanmamıştır. Ferré ve ark.(198) 35 gebe kadını doğuma kadar takip ederek 8, 20, 32. gebelik haftaları ve doğumda aldıkları kan örneklerinde PON1 aktivitesinin giderek anlamlı bir şekilde azaldığını bulmuşlardır. C vitaminin alınmasıyla birlikte PON1 aktivitesinin 32. gebelik

haftasında anlamlı bir şekilde arttığını göstermişlerdir. Araştırmacılar preeklampsisi gibi gebelik komplikasyonu olan hastalarda C vitamininin faydalı olabileceğini önermişlerdir.

Preeklampside PON1 düzeyleri ile ilgili araştırmaları değerlendirdiğimizde çelişkili sonuçlar olduğunu gözdük. Bazı araştırmacılar preeklampside azaldığını (177, 198-200) bildirirken bazıları değişmediğini (201) bildirmişlerdir. PON1 gerek HDL'nin ateroskerozdan koruyucu etkisine katkıda bulunarak, gerekse lipoprotein peroksidasyonunu ve LDL kolesterolün oksidasyonunu önleyerek, koruyucu bir role sahip antioksidan bir enzimdir (196,197). PON1 aktivitesi ile kardiyovasküler hastalıklar arasında negatif ilişkinin olduğu bildirilmektedir (197). Oksidatif stres artışı PON1 aktivitesinde azalmaya yol açar (161). Moore ve ark.(196) HDL'nin majör proteini olan ApoA1'in makrofaj ters kolesterol transportunu hızlandırarak ateroskleroz gelişimini inhibe ettiğini bildirmiş, HDL'nin antiinflamatuvar fonksiyonu ve PON1 aktivitesi için ApoA1'e ihtiyaç olduğunu ileri sürmüşlerdir. Araştırmamızda PON1 aktivitesinin azalması preeklamptik gebelerde ApoA1 düzeylerinin düşük olması ile ilgili olabilir. Zira preeklamptik gebelerde plasental ve serum apoA1 düzeyinin azaldığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (202, 203). Ayrıca TNF ve IL-1 gibi proinflamatuvar sitokinlerinde PON1 aktivitesini ve PON1 mRNA seviyelerini azalttığı belirtilmektedir (204). Preeklampside sitokin düzeylerinin arttığını gösteren çalışmaların bulunması (203, 205) preeklamptik gebelerde PON1 aktivitesindeki azalmanın proinflamatuvar sitokinlerle de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda gözlenen PON1 aktivitesindeki azalma artmış oksidatif stres ile ilişkili olabileceği gibi apoA1 azalması ile ve/veya sitokin düzeyleri ile ilişkili olabilir. Diğer taraftan sitokin düzeylerindeki artışlar ox-LDL'nin LOX-1 reseptörleri ile etkileşmesi sonucunda gelişebilir. LOX-1'e oxLDL'nin bağlanması ile endotelyumun stimülasyonu ilave ROM üretir. ROM ise TNF- α , intrasellüler adezyon molekül-1, vasküler hücre adezyon molekül-1 gibi proinflamatuvar sitokinlerin ve adezyon moleküllerinin gen ekspresyonunu düzenleyen nükleer faktör kappa-B dahil anahtar transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu ile endotelyal disfonksiyona neden olur (185). Böylece PON1 aktivitesindeki azalma ox-LDL'nin damar sistemine etkisi sonucunda ortaya çıkan sitokin artışlarına bağlı olabilir.

Araştırmamızda preeklamptik gebelerde 10-14. haftalarında ox-LDL anlamlı olarak yüksek, PON1 aktivitesi ise anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p < 0.05$,

p<0.01). Preeklampitik gebelerde bu dönemde artış gösteren ox-LDL de endotelyal disfonksiyondan sorumlu olabilir. Ancak bu evrelerde endotelde LOX-1 reseptör aktivasyonuna veya artışına sebep olan başka faktörlerde bulunabilir. Bu nedenle preeklampitik gebelerde özellikle endotelyal disfonksiyondan sorumlu LOX-1 reseptörlerini araştıran çalışmaların yapılması önemli katkılar sağlayacaktır.

LaMarca ve ark.(205) TNF- α veya IL-6'nın kronik infüzyonunun kan basıncını arttırdığı ve renal hemodinamikleri bozduğunu belirtmişlerdir. Araştırmacılar TNF- α 'nın plasental, renal ve vasküler dokularda endotelin sistemini aktive ettiğini, IL-6'nın ise renin-anjiyotensin sistemini stimüle ettiğini böylece sitokinlerin gebelikte nörohümorale ve endotelyal faktörleri etkileyerek kan basıncını yükselttiğini ifade etmişlerdir. Diğer taraftan sitokinlerin de endotelyal disfonksiyonun önemli "biomarker" olarak ileri sürülen LOX-1 reseptör seviyesinde artışlar oluşturduğu ileri sürülmüştür (206). Bu nedenle preeklampside artan sitokinler özellikle TNF- α , LOX-1 reseptörlerinin ekspresyonuna veya artışına neden olarak öncelikle endotelyal disfonksiyona, dolayısıyla kan basıncında artışa neden olabilirler. Böylece gebelerde LOX-1 reseptörü preeklampsin riskinin erken evrelerde belirlenmesinde önemli bir belirteç olabilir.

Ürik asid, antioksidan özelliklere sahip olup insan serumundaki serbest radikallerin % 60'ının temizlenmesinden sorumludur (207). Ürik asid etkin bir hücre dışı radikal tutucudur (208). Preeklampside urat klirensi düşer ve serumda ürik asit artar. Ürik asid yüksekliği preeklampsinin erken belirteçidir.

Çalışmamızda doğumdan önce alınan kanlarda serum ürik asid düzeyi preeklampitik gebelerde, sağlıklı gebelere göre anlamlı derecede yüksek saptandı (p<0.001). Ürik asidin antioksidan özelliği bilinmeden önce preeklampside gözlenen yüksek serum ürik asid seviyesinin böbrek bozukluğundan kaynaklandığı düşünülmekteydi. Son yıllardaki çalışmalarda preeklampside artmış oksidatif stresin, ürik asid ve serbest radikal artışına birlikte katkı sağladığı bilinmektedir. Preeklampitik gebelerde başta uterus ve plasentada olmak üzere doku iskemisi oluşmaktadır (209). İskemi ile birlikte ATP, adenin ve ksantine indirgenir ve ksantin oksidaz üretiminde artış olur. Mevcut substratın (ksantin) ve enzimin (ksantin oksidaz) artışı, ürik asid üretiminde olduğu kadar oksidan oluşumunda da artışa yol açar (210). Hipoksinin devam etmesiyle artan bu substratlar ksantin oksidazın etkisiyle ürik aside dönüştürülmekte ve bu arada serbest oksijen radikalleri oluşmaktadır (207). Bu da

preeklampside artan serbest oksijen radikallerinin oluşturacağı oksidatif hasarı dengeleyici bir mekanizma oluşumuna katkı sağlayan bir faktör olarak görülebilir.

Ürik asid, serbest radikalle reaksiyona giren ve radikal tutucu olarak görev yapan bir molekül scavenger olarak isimlendirilmesine (211) rağmen preeklampsinin klinik kullanımında ürik asidin kullanımı tartışmalı olup patojenik role sahip olduğu bildirilmektedir. Bu sonuç gerek insan gerekse hayvan deneyleriyle yapılan çalışmalarda gözlenmiştir (212, 213).

Stegers ve ark.(214) artmış kreatinin konsantrasyonunun preeklampsi, HELLP sendromu, fetal gelişme geriliği ve dekolman plasenta ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızda da serum kreatinin düzeyleri preeklampitik olgularda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Lipid peroksitlerin böbrek glomerüllerindeki damar endotelinde meydana getirdiği hasara bağlı oluşan permabilite artışı ve glomerüler mikrosirkülasyonun bozulması proteinüriyi ve glomerül filtrasyon hızındaki azalmayı açıklayabilir (215). Preeklampitik hastalarda lipid peroksidasyonu artışı proteinürideki artışla paralellik göstermektedir (216).

İlk trimestere yoğunlaşarak yaptığımız çalışmamızda, MDA ve $PGF_{2\alpha}$ düzeylerinin gebeliğin 10-14. haftasında preeklampsinin oluşum mekanizmasında etkilenebileceğini düşündürmektedir. Halvorsen ve ark.(217) 8-iso-prostaglandin $F_{2\alpha}$ (8-iso- $PGF_{2\alpha}$)'nın trofoblastik hücrelerde LOX-1 ekspresyonunu arttırdığını bildirmişlerdir. Preeklampside artan ve önemli oksidatif stres belirteci olan 8-iso- $PGF_{2\alpha}$ 'nın gestasyonel spinal arterlerde "akut aterosiz" gelişiminde etkin olabileceğini ifade etmişlerdir. Çalışmamızda preeklampitik gebelerde yüksek bulduğumuz lipid peroksidasyon ürünü olan $PGF_{2\alpha}$ da 8-iso- $PGF_{2\alpha}$ gibi trofoblastik hücrelerde ve/veya endotelde LOX-1 ekspresyonunda artış oluşturarak preeklampsinin oluşum mekanizmasında rol alabilir. Bu konu ile ilgili ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Oksidan-antioksidan balansın bozulması etken faktör değilse de hastalığı etkiliyor olabilir. Çalışmamız MDA düzeylerindeki cut-off seviyelerinin $2.41 \mu M$ 'in üzerindeki artışların, $PGF_{2\alpha}$ için ise 90 pg/ml üstündeki artışın, normal trofoblast gelişimini bozduğu hipotezini desteklemektedir. Preeklampside 10-14. gebelik haftasındaki peroksidasyonun engellenmesi için antioksidan beslenme ve tedavi düşünülebilir. Ancak, günümüzde antioksidan tedavisinin, preeklampsiyi engellediği

veya klinik bulguları düzelttiği konusundaki kanıtlar yetersizdir. Preeklampsinin erken döneminde yapılan tarama testleri ileride preeklampsinin engellenmesinde kullanılacak tıbbi yaklaşımların oluşturulmasına ışık tutabilir.

Oksidatif stres plasentada infarktüslere, dejeneratif değişikliklere ve anormal trofoblast morfolojisine neden olabilir. Plasentada oluşan hasar ile artan oksijen radikalleri, lipid peroksidasyonun artmasına neden olabilir. Gebelik esnasında, oksidatif dengenin bozulması fetal büyümede azalma ve preeklampsi gibi önemli komplikasyonlara yol açarak inflamatuvar değişikliklerin uygunsuz aktivasyonuna neden olabilirler. Ancak oksidasyon artışının mı yoksa plasental dokudaki antioksidan aktivitenin yetersizliğinin mi kötü plasentasyona neden olduğunu ve oksidatif stresin gebeliğin komplikasyonlarının bir sebebi ya da bir sonucu olarak mı meydana geldiğini gösterememektedir.

Sonuç olarak; 10-14. gebelik haftalarında artmış serum MDA, $PGF_{2\alpha}$ ve oxLDL düşük SOD ve PON1 aktivitesi, preeklampsi etiyolojisinde etkin olabilir. Preeklampside 20-24. gebelik haftalarında artmış MDA, $PGF_{2\alpha}$, azalmış PON1, TAK ve SOD düzeyleri hastalığın ilerlemesinde oksidatif stresin etkili olabileceğini göstermektedir. Preeklampside 10-14. gebelik haftalarında MDA düzeylerinin 2.41 μM (sensitivite: %95.2), $PGF_{2\alpha}$ düzeylerinin ise 90 pg/ml (sensitivite: %85.7) üzerinde olması oksidatif hasarın varlığını gösterebilir. Klinik bulgular ortaya çıkmadan önce, MDA ve $PGF_{2\alpha}$ 'nın, preeklampsi yönünden risk gruplarını ortaya çıkarmada bir belirteç olarak kullanılabileceği düşüncesindeyiz. Bulgularımız oksidatif stresin preeklampsinin patofizyolojisinde etkili olduğunu, bu nedenle antioksidan kullanımı ile ilgili çalışmalara önemli katkılar sağlayacağını düşündürmektedir. Preeklampitik gebelerde klinik bulgulardan önce oluşan endotelial disfonksiyonda önemli bir belirteç olarak ileri sürülen LOX-1 reseptörlerinin araştırılması önemli olabilir.

6. ÖZET

Preeklampsi maternal ve fetal mortalite ve morbiditenin başta gelen nedenlerindedir. Yoğun araştırmalara rağmen preeklampsinin patofizyolojik mekanizmaları aydınlatılamamıştır. Preeklampsinin hücre ya da doku hasarına yol açan, oksidanların lehine oksidan ve antioksidan güçler arasındaki dengesizlik olarak tanımlanan, oksidatif stresle ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir. Çalışmanın amacı, 10-14. gebelik haftasında olan gebelerde maternal oksidatif stres parametrelerinin preeklampsi gelişiminde prediktif değerini belirlemektir. Çalışma için aynı zamanda vasküler transformasyonun tamamlandığı 20-24. haftalarda alınan kan örneklerinde bireysel değişimi gözlemek amacıyla bu parametreler yeniden değerlendirildi. Bu amaçla, çalışmaya katılan 21 preeklampşik gebe ve 24 sağlıklı gebede lipid peroksidasyon göstergeleri; malondialdehid (MDA), lipidhidroperoksid (LHP), prostaglandin $F_{2\alpha}$ (PGF $_{2\alpha}$) ve okside LDL (ox-LDL) değerleri saptandı. Antioksidan statüyü saptamak için paraoksonaz 1(PON1), süperoksid dismutaz(SOD) ve total antioksidan kapasite (TAK) düzeyleri saptandı.

Hem 10-14. gebelik haftalarında hemde 20-24. gebelik haftalarında preeklampşik gebelerde sağlıklı gebelere göre MDA ve PGF $_{2\alpha}$ düzeyleri anlamlı derecede yüksek ($p<0.001$, $p<0.001$, sırasıyla), PON1, SOD ve TAK ise düşük bulundu ($p<0.01$, $p<0.001$, $p<0.05$, sırasıyla). LHP düzeylerinde ise anlamlı fark bulunmadı. Sağlıklı gebe grubunun 10-14. ile 20-24. haftalardaki oksidatif stres parametrelerinin ortalama değerleri, Paired t testi ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında MDA, PGF $_{2\alpha}$ ve SOD düzeyleri arasında anlamlı fark bulundu ($p<0.01$, $p<0.01$, $p<0.001$). Preeklampşik gebe grubunda da PON1, SOD ve TAK hariç diğer parametreler arasında anlamlı farkın olduğu gözlemlendi. Preeklampşik grupta 10-14. haftalarda serum SOD ve LHP düzeyleri arasında Pearson korelasyon testi ile ters yönlü anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0.05$; $r=-0,439$). Sensitivite ve spesifite testleri ile ROC eğrisi kullanılarak saptanan cut-off değerleri; MDA için 2.41 μ M, PGF $_{2\alpha}$ için 90 pg/ml, PON1 için 100 U/ml, SOD için ise 0.5 ng/ml bulundu.

10-14. gebelik haftalarında artmış serum oxLDL, MDA ve PGF $_{2\alpha}$, düşük SOD ve PON1 aktivitesi, preeklampsi etyolojisinde etkin olabilir. Preeklampside 20-24. gebelik haftalarında artmış MDA ve PGF $_{2\alpha}$, azalmış PON1, TAK ve SOD düzeyleri hastalığın ilerlediğini gösteren etken parametreler olabilir. Preeklampside 10-14.

gebelik haftalarında MDA düzeylerinin 2.41 μ M(sensitivite: %95.2), PGF2 α düzeylerinin ise 90 pg/ml (sensitivite: %85.7) üzerinde olması oksidatif hasarın varlığını gösterir. Klinik bulgular ortaya çıkmadan önce, MDA ve PGF2 α 'nın, preeklampsi yönünden risk gruplarını ortaya çıkarmada bir belirteç olarak kullanılabileceği düşüncesindeyiz.

7. SUMMARY

Preeclampsia is the major cause of maternal and fetal mortality and morbidity. Despite intense research, the pathophysiologic mechanisms of preeclampsia remains obscure. It has been suggested that preeclampsia is associated with oxidative stress, defined as an imbalance between prooxidant and antioxidant forces in favor of prooxidants, leading to potential cell or tissue damage. The aim of our study is to determine the predictive value of preeclampsia development of maternal oxidative stress parameters in pregnant during 10-14 gestational weeks. At the same time, these parameters were reexamined to observe the pathologic changes occurred during 20-24. weeks of gestation through vascular transformation completed simultaneously. For this aim, serum lipid peroxidation parameters; malondialdehyde (MDA), lipidhydroperoxide (LHP) and prostaglandin $F_{2\alpha}$ (PGF $_{2\alpha}$), oxide LDL (oxLDL) levels, Antioxidant status parameters; paraoxonase 1(PON1), süperoxide dismutase(SOD) and total antioxidant capacity (TAK) levels were measured in 21 preeclamptic and 24 normal healthy pregnant.

In both 10-14th weeks and 20-24nd weeks of gestation of preeclamptic pregnant, the levels of oxLDL, MDA and PGF $_{2\alpha}$ were significantly higher ($p < 0.001$, $p < 0.001$, respectively), PON1, SOD and TAK were significantly lower ($p < 0.01$, $p < 0.001$, $p < 0.05$, respectively) compared to healthy pregnant; yet there was no significant difference in LHP levels. When, the average values of oxidative stres parameters of healthy pregnant during 10-14th and 20-24th weeks of gestation were compared with paired t test istatistically; there was significant differences between MDA, PGF $_{2\alpha}$ and SOD levels ($p < 0.01$, $p < 0.01$, $p < 0.001$, respectively). Where as; significant differences between levels of parameters other than PON1, SOD and TAK have seen in preeclamptic pragnants. In preeclamptic group during 10-14th weeks, it has been examined that serum SOD and LHP levels were inversely correlated by using Pearson corrolation test ($p < 0.05$; $r = -0,439$). By using sensitive and specific tests with ROC curve, the cut-off values were determined as follows; for MDA 2.41 μ M, for PGF $_{2\alpha}$ 90 pg/ml, for PON1 100 U/ml and for SOD 0.5 ng/ml.

The increased levels of serum MDA and PGF $_{2\alpha}$, low levels of SOD and PON1 activity, during 10-14th of pregnancy may have been associated with preeclampsia etiology. Increased MDA and PGF $_{2\alpha}$, decreased PON1, TAK and SOD levels during

20-24 weeks of gestation may indicate that these changes may have been the effective parameters in progress of disease. The levels of MDA are above 2.41 μM (sensitivity: %95.2), and $\text{PGF}_{2\alpha}$ levels are above 90 pg/ml (sensitivite: %85.7), thus the high levels indicate that oxidative damage was present. For further suggestions, it can be said that; before clinical symptoms occur, MDA ve $\text{PGF}_{2\alpha}$ can be used as a marker to indicate the risk groups in terms of preeclampsia.

8. KAYNAKLAR

1. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal Booking. *BMJ* 2005; 330: 549-50.
2. Gupta S, Agarwal A, Sharma RK. The role of placental oxidative stress and lipid peroxidation in preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv* 2005; 60: 807-16.
3. Zhang J, Masciocchi M, Lewis D, Sun W, Liu A, Wang Y. Placental antioxidant gene polymorphisms, enzyme activity, and oxidative stress in preeclampsia. *Placenta* 2008; 29: 439-43.
4. Walsh SW. Secretion of lipid peroxides by the human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1462-6.
5. Kontic-Vucinic O, Terzic M, Radunovic N. The role of antioxidant vitamins in hypertensive disorders of pregnancy. *J Perinat Med* 2008; 36: 282-90.
6. Anastasakis E, Papantoniou N, Daskalakis G, Mesogitis S, Antsaklis A. Screening for pre-eclampsia by oxidative stress markers and uteroplacental blood flow. *J Obstet Gynaecol* 2008; 28: 285-9.
7. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Pressure in Pregnancy Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1-22.
8. Frishman WH, Schlocker SJ, Awad K, Tejani N. Pathophysiology and medical management of systemic hypertension in pregnancy. *Cardiol Rev* 2005; 13: 274-84.
9. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. *Williams Obstetrics 21st Edition*. New York, McGraw-Hill 2001: chapter 24.
10. Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ, Esterlitz JR, Sibai B, Curet LB, Catalano PM, Morris CD. Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. Calcium for Preeclampsia Prevention Study Group. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 24-8.
11. Granger JP, Alexander BT, Bennett WA, Khalil RA. Pathophysiology of pregnancy-induced hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14: 178-85.
12. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002.

- American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 77: 67-75.
13. Brewster JA, Orsi NM, Gopichandran N, McShane P, Ekbote UV, Walker JJ. Gestational effects on host inflammatory response in normal and pre-eclamptic pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 140: 21-6.
 14. Bolte AC, van Geijn HP, Dekker GA. Pathophysiology of preeclampsia and the role of serotonin. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 95: 12-21.
 15. Levine RJ, Ewell MG, Hauth JC, Curet LB, Catalano PM, Morris CD, Choudhary G, Sibai BM. Should the definition of preeclampsia include a rise in diastolic blood pressure of ≥ 15 mm Hg to a level < 90 mm Hg in association with proteinuria? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 787-92.
 16. Garovic VD. Hypertension in pregnancy. Diagnosis and treatment; *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 1071-76.
 17. Williams DJ. The pathophysiology of pre-eclampsia. *Intensive Care Med* 1997; 23: 620-9.
 18. Duley L. Pre-eclampsia and the hypertensive disorders of pregnancy. *Br Med Bull* 2003; 67: 161-76.
 19. Norwitz ER, Funai EF. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: hope for the best, but expect the worst. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 209-12.
 20. Chesly LC, Cooper DW. Genetics of hypertension in pregnancy : Possible single gen control of preeclampsia and eclampsia and the descendants of eclamptic women. *Br J Obstet Gynecol* 1986; 93: 898-908.
 21. Kilpatrick DC, Liston WA, Gibson F, Livingstone J. Association between susceptibility to preeclampsia within families and HLA-DR4. *Lancet* 1989; 2: 1063-5.
 22. Hoff C, Peevy K, Giattina K, Spinnato JA, Peterson RD. Maternal-fetal HLA-DR relationships and pregnancy-induced hypertension. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 1007-12.
 23. Ward K, Hata A, Jeunemaitre X, Helin C, Nelson L, Namikawa C, Farrington PF, Ogasawara M, Suzumori K, Tomoda S, et al. A molecular variant of angiotensinogen associated with preeclampsia. *Nat Genet* 1993; 4: 59-61.

24. Lowe DT. Nitric oxide dysfunction in the pathophysiology of preeclampsia. *Nitric Oxide* 2000; 4: 441-58.
25. Creasy RK, Resnik R. *Maternal-Fetal Medicine*. 4th Edition. Philadelphia, W.B. Saunders Company 1999: Chapter 48.
26. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet* 2001; 357: 53-6.
27. Conde-Agudelo A, Belizan JM. Risk factors for pre-eclampsia in a large cohort of Latin American and Caribbean women. *BJOG* 2000; 107: 75-83.
28. Walker JJ. Pre-eclampsia. *Lancet* 2000; 356: 1260-5.
29. Bienertová-Vasků J, Dostálová Z, Kanková K, Bienert P, Vasků A, Unzeitig V. Is there any link between severe pre-eclampsia and defined polymorphisms in leptin and adiponectin genes? *J Obstet Gynaecol Res* 2008; 34: 858-64.
30. Greer IA, Leask R, Hodson BA, Dawes J, Kilpatrick DC, Liston WA. Endothelin, elastase, and endothelial dysfunction in pre-eclampsia. *Lancet* 1991; 337: 558.
31. Pijnenborg R, Anthony J, Davey DA, Rees A, Tiltman A, Vercruyse L, van Assche A. Placental bed spiral arteries in the hypertensive disorders of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 648-55.
32. Fox H, Path MC. Effect of hypoxia on trophoblast in organ culture. A morphologic and autoradiographic study. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 107: 1058-64.
33. Genbacev O, Zhou Y, Ludlow JW, Fisher SJ. Regulation of human placental development by oxygen tension. *Science* 1997; 277: 1669-72.
34. Soundararajan R, Rao AJ. Trophoblast 'pseudo-tumorigenesis': significance and contributory factors. *Reprod Biol Endocrinol* 2004;25:2-15.
35. Rajakumara A, Brandona HM, Daftarya A, Nessb R, Conrad KP. Evidence for the Functional Activity of Hypoxia-inducible Transcription Factors Overexpressed in Preeclamptic Placentae. *Placenta* 2004; 25: 763-9.
36. Zhou Y, McMaster M, Woo K, Janatpour M, Perry J, Karpanen T et al. Vascular endothelial growth factor ligands and receptors that regulate human cytotrophoblast survival are dysregulated in severe preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets syndrome. *Am J Pathol* 2002; 160: 1405-23.

37. Redman CW. Immunology of preeclampsia. *Semin Perinatol* 1991; 15: 257-62.
38. Bussolino F, Benedetto C, Massobrio M, Camussi G. Maternal vascular prostacyclin activity in pre-eclampsia. *Lancet* 1980; 2: 702.
39. Diejomaoh FM, Omu AE, Al-Busiri N, Taher S, Al-Othman S, Fatinikun T, Fernandes S. Nitric oxide production is not altered in preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet* 2004; 269: 237-43.
40. Egerman RS, Andersen RN, Manejwala FM, Sibai BM. Neuropeptide Y and nitrite levels in preeclamptic and normotensive gravid women. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 921-3.
41. Shaamash AH, Elsonosy ED, Makhlof AM, Zakhari MM, Ibrahim OA, EL-dien HM. Maternal and fetal serum nitric oxide (NO) concentrations in normal pregnancy, pre-eclampsia and eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 68: 207-14.
42. Choi JW, Im MW, Pai SH. Nitric oxide production increases during normal pregnancy and decreases in preeclampsia. *Ann Clin Lab Sci* 2002; 32: 257-63.
43. Var A, Yildirim Y, Onur E, Kuscu NK, Uyanik BS, Goktalay K, Guvenc Y. Endothelial dysfunction in preeclampsia. Increased homocysteine and decreased nitric oxide levels. *Gynecol Obstet Invest* 2003;56:221-4.
44. Greer IA, Haddad NG, Dawes J, Johnstone FD, Calder AA. Neutrophil activation in pregnancy-induced hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 978-82.
45. Vinatier D, Monnier JC. Pre-eclampsia: physiology and immunological aspects. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 61: 85-97.
46. Dekker GA, Sibai BM. The immunology of preeclampsia. *Semin Perinatol* 1999; 23: 24-33.
47. Redman CW. Treatment of hypertension in pregnancy. *Kidney Int* 1980; 18: 267-78.
48. Aries F, Muncilla-Jimenez R. Hepatic fibrinogen deposits in preeclampsia. *N Engl J Med* 1976;295:578-82.
49. Kitzmiller JL, Stoneburner L, Yelenosky PF, Lucas WE. Serum complement in normal pregnancy and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 117: 312-5.

50. O'Brien M, McCarthy T, Jenkins D, Paul P, Dausset J, Carosella ED, Moreau P. Altered HLA-G transcription in pre-eclampsia is associated with allele specific inheritance: possible role of the HLA-G gene in susceptibility to the disease. *Cell Mol Life Sci* 2001; 58: 1943-9.
51. Aldrich C, Verp MS, Walker MA, Ober C. A null mutation in HLA-G is not associated with preeclampsia or intrauterine growth retardation. *J Reprod Immunol* 2000; 47: 41-8.
52. Solomon CG, Graves SW, Greene MF, Seely EW. Glucose intolerance as a predictor of hypertension in pregnancy. *Hypertension* 1994; 23: 717-21.
53. Sowers JR, Saleh AA, Sokol RJ. Hyperinsulinemia and insulin resistance are associated with preeclampsia in African-Americans. *Am J Hypertens*. 1995; 8: 1-4.
54. Hubel CA, McLaughlin MK, Evans RW, Hauth BA, Sims CJ, Roberts JM. Fasting serum triglycerides, free fatty acids, and malondialdehyde are increased in preeclampsia, are positively correlated, and decrease within 48 hours post partum. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 975-82.
55. van den Elzen HJ, Wladimiroff JW, Cohen-Overbeek TE, de Bruijn AJ, Grobbee DE. Serum lipids in early pregnancy and risk of pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynecol* 1996; 103: 117-22.
56. Perkins AV, Eben F, Wolfe CD, Schulte HM, Linton EA. Plasma measurements of corticotrophin-releasing hormone-binding protein in normal and abnormal human pregnancy. *J Endocrinol* 1993; 138: 149-57.
57. Perkins AV, Linton EA, Eben F, Simpson J, Wolfe CD, Redman CW. Corticotrophin-releasing hormone and corticotrophin-releasing hormone binding protein in normal and pre-eclamptic human pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 118-22.
58. Petraglia F, De Vita D, Gallinelli A, Aguzzoli L, Genazzani AR, Romero R, Woodruff TK. Abnormal concentration of maternal serum activin-A in gestational diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 558-61.
59. Şen C. Preklampside maternal mortalite ve morbidite.İ.Ü. Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. 1999; 17-43.
60. Samuels P, Main EK, Tomaski A, Mennuti MT, Gabbe SG, Cines DB. Abnormalities in platelet antiglobulin tests in preeclamptic mothers and their neonates. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 109-13.

61. Rinehart BK, Terrone DA, Magann EF, Martin RW, May WL, Martin JN Jr. Preeclampsia-associated hepatic hemorrhage and rupture: mode of management related to maternal and perinatal outcome. *Obstet Gynecol Surv* 1999; 54: 196-202.
62. Isler CM, Rinehart BK, Terrone DA, Martin RW, Magann EF, Martin JN, Jr. Maternal mortality associated with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 924-8.
63. Ozkan SO, Körbeyli B, Beşe T, Erel CT. Acute cortical blindness complicating preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet* 2001; 265: 231-2.
64. Cunningham FG, Fernandez CO, Hernandez C. Blindness associated with preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1291-8.
65. Richards A, Graham D, Bullock R. Clinicopathological study of neurologic complications due to hypertensive disorders of pregnancy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 416-21.
66. Dreyfus M, Baldauf JJ, Ritter J, Van Cauwenberg JR, Hardy A, Foidart JM. The prediction of preeclampsia: Reassessment of clinical value of increased plasma levels of fibronectin. *Eur J Obstet Gynecol Rep Biol* 1998; 78: 25-8.
67. Sud SS, Gupta I, Dhaliwal LK, Kaur B, Ganguly NK. Serial plasma fibronectin levels in pre-eclamptic and normotensive women. *Int J Gynecol Obstet* 1999; 66: 123-8.
68. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003; 111: 649-58.
69. Madazlı R, Aydın S, Uludağ S, Vildan O, Tolun N. Maternal plasma levels of cytokines in normal and preeclamptic pregnancies and their relationship with diastolic blood pressure and fibronectin levels. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003; 82: 797-802.
70. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med.* 2004; 350: 672-83.

71. Madazlı R, İşci H, Uludağ S, Şen C, İdil M. Gebelik ve hipertansiyon olgularında preeklampsinin önceden belirlenmesinde serum ürik asit ölçümünün değeri. *Klinik Gelişim Dergisi*. 1995; 8: 3536-41.
72. Salako BL, Odukogbe AT, Olayemi O, Adedapo KS, Aimakhu CO, Alu FE, Ola B. Serum albumin, creatinin, uric acid and hypertensive disorders of pregnancy. *East Afr Med J* 2003; 80: 424-8.
73. Zeeman GG, Alexander JM, McIntire DD, Devaraj S, Leveno KJ. Homocysteine plasma concentration levels for the prediction of preeclampsia in women with chronic hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 574-6.
74. Powers RW, Evans RW, Ness RB, Crombleholme WR, Roberts JM. Homocysteine and cellular fibronectin are increased in preeclampsia, not transient hypertension of pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 2001; 201: 69-77.
75. Aydin S, Benian A, Madazlı R, Uludag S, Uzun H, Kaya S. Plasma malondialdehyde, superoxide dismutase, sE-selectin, fibronectin, endothelin-1 and nitric oxide levels in women with preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 113: 21-5.
76. Adiga U, D'souza V, Kamath A, Mangalore N. Antioxidant activity and lipid peroxidation in preeclampsia. *J Chin Med Assoc* 2007; 70: 435-8.
77. Carole B. Rudra, Chunfang Qiu, Robert M. David, J. Alexander Bralley, Scott W. Walsh, Michelle A. Williams. A prospective study of early-pregnancy plasma malondialdehyde concentration and risk of preeclampsia. *Clinical Biochemistry* 2006; 39: 722-6.
78. Pouta AM, Hartikained AL, Vuolteenaho OJ, Ruokonen AO, Laatikainen TJ. Mid-trimester N-terminal proatrial natriuretic peptide, free beta hCG, and alpha-fetoprotein in predicting preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 940-4.
79. Krause TG, Christens P, Wohlfarth J et al. Second-Trimester maternal serum alpha-fetoprotein and risk of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 277-82.
80. Benn PA, Horne D, Briganti S, Rodis JF, Clive JM. Elevated second trimester maternal serum hCG or in combination with elevated alpha-fetoprotein. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 217-22.

- 81.** Uludağ S, Madazlı R, Ocak V, Dirican A. Gebeliğin 20. haftasında uterin arter doppleri ve maternal serum alfa-fetoprotein ilişkisi. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 2001; 32: 73-9.
- 82.** Lee LC, Sheu BC, Shau WY, Liu DM, Lai TJ et al. Mid-trimester β -hCG levels incorporated in a multifactorial model for the prediction of severe pre-eclampsia. *Prenat Diagn* 2000; 20: 738-43.
- 83.** Liu DF, Dickerman LH, Redline RW. Pathologic findings in pregnancies with unexplained increases in mid-trimester maternal serum human chorionic gonadotropin levels. *Am J Clin Pathol* 1999; 111: 209-15.
- 84.** Bower S, Schuchter K, Campbell S. Doppler ultrasound screening as a part of routine antenatal scanning: Prediction of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 989-94.
- 85.** Uludağ S, Madazlı R, Dirican R, Ocak V. Riskli gebelerde 24. gebelik haftasında preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliğinin önceden belirlenmesinde uterin arter dopplerinin etkinliği. *Jinokoloji ve Obstetrik Dergisi* 2001; 15: 98-102.
- 86.** Serafini M., Baynes JW Del Rio D. Role of oxidative stress in development of Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the total antioxidant capacity the right tool?. *Redox Report* 2004; 9: 145-52.
- 87.** Engin A, Altan N, Işık. Erythrocyte glutathione levels in lithium-induced hypothyroidism. *Drugs R D* 2005; 6: 35-40.
- 88.** Engin A, Bozkurt BS, Altan N, Memiş L, Bukan N. Nitric oxide-mediated liver injury in presence of experimental bile duct obstruction. *World Journal of Surgery* 2003; 27: 253-5.
- 89.** Yardım-Akaydın S, Sepici A, Özkan Y, Torun M, Şimşek B, Sepici V. Oxidation of Uric Acid in Rheumatoid Arthritis: Is Allontoin a Marker of Oxidative Stress? *Free Radical Research* 2004; 38: 623-8.
- 90.** Yardım-Akaydın S, Sepici A, Özkan Y, Şimşek B, Sepici V. Evaluation of allontoin levels as a new marker of oxidative stress in Behçet's disease. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 2006; 35: 61-4.
- 91.** Hubel CA. Oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999; 222: 222-35.

92. Commoner B, Townsend J, Pake GE. Free radicals in biological materials. *Nature* 1954; 174: 689-91.
93. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol* 1956; 11: 298-300.
94. McCord JM, Fridovich I. Superoxide dismutase; an enzymic function for erythrocyte (hemocuprein) *J Biol Chem* 1969; 244: 6049-55.
95. Halliwell B, Gutteridge JM. *Free Radicals in Biology and Medicine*. Third edition. Oxford University Press, New York 1999; 27: 73-122.
96. McCord JM. The evolution of free radicals and oxidative stress. *Am J Med* 2000; 108: 652-9.
97. Sinclair A.J., Barnett A. H., Lunec J.L. Free radicals and antioxidant systems in health and diseases. *British J Hosp. Med* 1990; 43: 334-44.
98. Sözmen YE. Yaşlanma biyokimyası. İçinde: Onat T, Emerk K, Sözmen YE (ed). *İnsan biyokimyası*. Palme Yayıncılık, Ankara. 2002; 1: 667.
99. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *Am J Med* 1991; 91: 14-22.
100. Ortiz de Montellano PR, Nishida C, Rodriguez-Crespo I, Gerber N. Nitric oxide synthase structure and electron transfer. *Drug Metab Dispos* 1998; 26: 1185-9.
101. Darley-Usmar V, Wiseman H, Halliwell B. Nitric oxide and oxygen radicals: a question of balance. *FEBS Lett* 1995; 369: 131-5.
102. Yurdakul Z. *Canlılar ve Oksijen*. Klinik Biyokimya seminer notları. 2003.
103. Cross CE, Halliwell B, Borish ET, Pryor WA, Ames BN, Saul RL, McCord JM, Harman D. Oxygen radicals and human disease. *Ann Intern Med* 1987; 107: 526-45.
104. Uysal M. Serbest radikaller, lipid peroksidleri ve organizmada prooksidan-antioksidan dengesi etkileyen koşullar. *Klinik Gelişim* 1998; 11: 336-41.
105. Halliwell B. Antioxidant characterization. Methodology and mechanism. *Biochemical Pharmacology* 1995; 49: 1341-8.
106. Nilgün Altan, Aysin Sepici Dinçel, Cemile Koca. Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stress. *Türk Biyokimya Dergisi* 2006; 31: 51-6.
107. Basaga HS. Biochemical Aspects of free radicals. *Biochem. Cell Biol* 1990; 68: 989-98.

108. Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem* 1995; 41: 1819-28.
109. Yagi K. Lipid Peroxides and Human Diseases. *Chem Phys Lipids* 1987; 45: 337-51.
110. Slater TF. Overview of Methods Used for Detecting Lipid Peroxidation Methods in *Enzymology* 1984; 105: 283-93.
111. Ishihara O, Hayashi M, Osawa H, Kobayashi K, Takeda S, Vessby B, Basu S. Isoprostanes, prostaglandins and tocopherols in pre-eclampsia, normal pregnancy and non-pregnancy. *Free Radic Res* 2004; 38: 913-8.
112. Reilly MP, Pratico D, Delanty N, Diminno G, Tremoli E, Rader D, Kapoor S, Rokach J, Lawson J, Fitzgerald GA. Increased formation of distinct F2-isoprostanes in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998; 98: 2822-8.
113. Pratico D, Delanty N. Oxidative injury in the central nervous system-focus on Alzheimer's disease. *Am J Med* 2000; 109: 577-85.
114. Basu S, Whiteman M, Matthey D.L, Halliwell B. Raised level of F2-isoprostanes and prostaglandin F2a in different rheumatic diseases. *Ann. Rheum. Dis* 2001; 60: 627-31.
115. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, Frank JS, Demer LL, Edwards PA, Watson AD, Lusis AJ. Atherosclerosis: Basic Mechanisms Oxidation, Inflammation and Genetics. *Circulation* 1995; 91: 2488-96.
116. Chapman M.J, Guerin M, Bruckert E. Atherogenic, dense low-density lipoproteins. *European Heart J* 1998; 19: 24-30.
117. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum Paraoxonase. *Gen Pharm* 1998; 3: 329-36.
118. Aviram M, Rosenblat M, Scott B, Erogul J, Sorenson R, Bisgaier CI, Newton RS, La Du B. Human serum paraoxonase (PON 1) is inactivated by oxidized low density lipoprotein and preserved by antioxidants. *Free Rad Biol & Med* 1999; 26: 892-904.
119. Şekeroğlu MR, Şahin H, Dülger H, Algün E. The effect of dietary treatment on erythrocyte lipid peroxidation, superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and serum lipid peroxidation in patients type 2 diabetes mellitus. *Clin. Biochem* 2000; 33: 669-74.

120. Llorba E, Gratacos E, Martin-Gallan P, Cabero L, Dominguez C. A comprehensive study of oxidative stress and antioxidant status in preeclampsia and normal pregnancy. *Free Radic Biol Med* 2004; 37: 557-70.
121. Hasselwander O, Savage DA, McMaster D, Loughrey CM, McNamee PT, Middleton D, Nicholls DP, Maxwell AP, Young IS. Paraoxonase polymorphisms are not associated with cardiovascular risk in renal transplant recipients. *Kidney Int* 1999; 56: 289-98.
122. Sinclair AJ, Barnett AH, Lunec J. Free radicals and antioxidant systems in health and disease. *Br J Hosp Med* 1990; 43: 334-44.
123. Halliwell B, Chirico S. Lipid peroxidation: Its mechanism, measurement and significance. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 715-24.
124. Lambeth JD. Nox enzymes, ROS, and chronic disease: an example of antagonistic pleiotropy. *Free Radic Biol Med* 2007; 43: 332-47.
125. Jones DP. Radical-free biology of oxidative stress. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2008;295:C849-68.
126. Bonnefont-Rousselot D, Beaudoux JL, Therond P, Peynet J, Legrand A, Delattre J. Diabetes mellitus, oxidative stress and advanced glycation endproducts. *Ann Pharm Fr* 2004; 62: 147-57.
127. Moe GW, Marin-Garcia J, Konig A, Goldenthal M, Lu X, Feng Q. In vivo tumor necrosis factor- α inhibition ameliorates cardiac mitochondrial dysfunction, oxidative stress and apoptosis in experimental heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287: 1813-20.
128. Bankson DD, Kestin M, Rifai N. Role of free radicals in cancer and atherosclerosis. *Clin Lab Med* 1993; 13: 463-80.
129. Burek CL, Rose NR. Autoimmune thyroiditis and ROS. *Autoimmun Rev*. 2008; 7: 530-7.
130. Gambhir JK, Lali P, Jain AK. Correlation between blood antioxidant levels and lipid peroxidation in rheumatoid arthritis. *Clin Biochem* 1997; 30: 351-5.
131. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. World Health Organization systematic review of screening tests for preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 1367-91.
132. Friedman SA, Lindheimer MD. Prediction and differential diagnosis. In: Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG, eds. *Chesley's*

- hypertensive disorders in pregnancy. Stamford (CT): Appleton and Lange; 1999: 201-27.
- 133.** Walsh SW, Wang Y. Secretion of lipid peroxides by human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1462-6.
- 134.** Tsukimori K, Maeda H, Ishida K, Nagata H, Koyonagi H, Nakano H. The superoxide generation of neutrophils in normal and preeclamptic pregnancies. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 536-40.
- 135.** Walsh SW, Wang Y. Trophoblast and placental villous core production of lipid peroxides, thromboxane, and prostacyclin in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1888-93.
- 136.** Wang Y, Walsh SW, Kay HH. Placental lipid peroxides and thromboxane are increased and prostacyclin is decreased in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 946-9.
- 137.** Davidge ST, Hubel CA, Brayden RD, Capeless EC, McLaughlin MK. Sera antioxidant activity in uncomplicated and preeclamptic pregnancies. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 897-901.
- 138.** Wir JJ. Lipid peroxidation in preeclamptic and eclamptic pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Repro Biol* 1996; 64: 51-4.
- 139.** Myatt L, Cui X. Oxidative stress in the placenta. *Histochem Cell Biol*. 2004; 122: 369-82.
- 140.** Palmieri B, Sblendorio V. Oxidative stress tests: overview on reliability and use. Part I. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2007; 11: 309-42.
- 141.** Jiang ZY, Woollard AC, Wolff SP. Lipid hydroperoxide measurement by oxidation of Fe²⁺ in the presence of xylenol orange. Comparison with the TBA assay and an iodometric method. *Lipids* 1991; 26: 853-6.
- 142.** Nourooz-Zadeh J, Tajaddini-Sarmadi J, McCarthy S, Betteridge DJ, Wolff SP. Elevated levels of authentic plasma hydroperoxides in NIDDM. *Diabetes* 1995; 44: 1054-8.
- 143.** Kalender S, Kalender Y, Ogutcu A, Uzunhisarcikli M, Durak D, Açikgoz F. Endosulfan-induced cardiotoxicity and free radical metabolism in rats: the protective effect of vitamin E. *Toxicology* 2004; 202: 227-35.
- 144.** Niki E. Antioxidants in relation to lipid peroxidation. *Chem Phys Lipids*. 1987; 44: 227-53.

145. Placer CA, Cushman LL, Johnson BC. Estimation of product of lipid peroxidation (malonyl dialdehyde) in biochemical systems. *Anal Biochem.* 1966; 16: 359-64.
146. Porter NA. Chemistry of lipid peroxidation. *Methods Enzymol.* 1984; 105: 273-82.
147. Lord HL, Rosenfeld J, Raha S, Hamadeh MJ. Automated derivatization and analysis of malondialdehyde using column switching sample preparation HPLC with fluorescence detection. *J Sep Sci* 2008; 31: 387-401.
148. Cramer GL, Miller JF Jr, Pendleton RB, Lands WE. Iodometric measurement of lipid hydroperoxides in human plasma. *Anal Biochem* 1991; 193: 204-11.
149. Gutteridge JM, Halliwell B. The measurement and mechanism of lipid peroxidation in biological systems. *Trends Biochem Sci* 1990; 15: 129-35.
150. Praticò D, Rossi E, Merli M, Riggio O, FitzGerald GA, Violi F. Portal levels of the isoprostane F2 alpha-III, a marker of lipid peroxidation, do not correlate with increased portal pressure in cirrhotic patients. *J Investig Med* 1998; 46: 430-4.
151. Leo MA, Aleynik SI, Siegel JH, Kasmin FE, Aleynik MK, Lieber CS. F2-isoprostane and 4-hydroxynonenal excretion in human bile of patients with biliary tract and pancreatic disorders. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 2069-72.
152. Mallat Z, Nakamura T, Ohan J, Lesèche G, Tedgui A, Maclouf J, Murphy RC. The relationship of hydroxyeicosatetraenoic acids and F2-isoprostanes to plaque instability in human carotid atherosclerosis. *J Clin Invest* 1999; 103: 421-7.
153. Praticò D, MY Lee V, Trojanowski JQ, Rokach J, Fitzgerald GA. Increased F2-isoprostanes in Alzheimer's disease: evidence for enhanced lipid peroxidation in vivo. *FASEB J* 1998; 12: 1777-83.
154. Montine TJ, Beal MF, Cudkovicz ME, O'Donnell H, Margolin RA, McFarland L, Bachrach AF, Zackert WE, Roberts LJ, Morrow JD. Increased CSF F2-isoprostane concentration in probable AD. *Neurology* 1999; 52: 562-5.

155. Wang Z, Ciabattini G, Créminon C, Lawson J, Fitzgerald GA, Patrono C, Maclouf J. Immunological characterization of urinary 8-epi-prostaglandin F2 alpha excretion in man. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 275: 94-100.
156. Chamy VM, Lepe J, Catalán A, Retamal D, Escobar JA, Madrid EM. Oxidative stress is closely related to clinical severity of pre-eclampsia. *Biol Res* 2006; 39: 229-36.
157. Anastasakis E, Papantoniou N, Daskalakis G, Mesogitis S, Antsaklis A. Screening for pre-eclampsia by oxidative stress markers and uteroplacental blood flow. *J Obstet Gynaecol* 2008; 28: 285-9.
158. Rudra CB, Qiu C, David RM, Bralley JA, Walsh SW, Williams MA. A prospective study of early-pregnancy plasma malondialdehyde concentration and risk of preeclampsia. *Clin Biochem* 2006; 39: 722-6.
159. Poston L. Endothelial dysfunction in pre-eclampsia. *Pharmacol Rep* 2006; 58: 69-74.
160. Gilbert JS, Ryan MJ, LaMarca BB, Sedeek M, Murphy SR, Granger JP. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 294: 541-50.
161. Mertens A, Holvoet P. Oxidized LDL and HDL: antagonists in atherothrombosis. *FASEB J* 2001; 15: 2073-84.
162. Witztum JL. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet* 1994; 344: 793-5.
163. Young IS, McEneny J. Lipoprotein oxidation and atherosclerosis. *Biochem Soc Trans* 2001; 29: 358-62.
164. Brown MS, Goldstein JL. Lipoprotein metabolism in the macrophage: implications for cholesterol deposition in atherosclerosis. *Annu Rev Biochem* 1983; 52: 223-61.
165. Nakajima K, Nakano T, Tanaka A. The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis: the comparison of atherogenic effects on oxidized LDL and remnant lipoproteins in plasma. *Clin Chim Acta* 2006; 367: 36-47.
166. Cushing SD, Berliner JA, Valente AJ, Territo MC, Navab M, Parhami F, Gerrity R, Schwartz CJ, Fogelman AM. Minimally modified low density lipoprotein induces monocyte chemotactic protein 1 in human endothelial cells and smooth muscle cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87: 5134-8.

- 167.** Rajavashisth TB, Andalibi A, Territo MC, Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, Lusis AJ. Induction of endothelial cell expression of granulocyte and macrophage colony-stimulating factors by modified low-density lipoproteins. *Nature* 1990; 344: 254-7.
- 168.** Park SY, Lee JH, Kim YK, Kim CD, Rhim BY, Lee WS, Hong KW. Cilostazol prevents remnant lipoprotein particle-induced monocyte adhesion to endothelial cells by suppression of adhesion molecules and monocyte chemoattractant protein-1 expression via lectin-like receptor for oxidized low-density lipoprotein receptor activation. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 312: 1241-8.
- 169.** Stiko-Rahm A, Hultgårdh-Nilsson A, Regnström J, Hamsten A, Nilsson J. Native and oxidized LDL enhances production of PDGF AA and the surface expression of PDGF receptors in cultured human smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 1099-109.
- 170.** Kugiyama K, Kerns SA, Morrisett JD, Roberts R, Henry PD. Impairment of endothelium-dependent arterial relaxation by lysolecithin in modified low-density lipoproteins. *Nature* 1990; 344: 160-2.
- 171.** Kubes P, Suzuki M, Granger DN. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88: 4651-5.
- 172.** Vohra RS, Murphy JE, Walker JH, Ponnambalam S, Homer-Vanniasinkam S. Atherosclerosis and the Lectin-like OXidized low-density lipoprotein scavenger receptor. *Trends Cardiovasc Med* 2006; 16: 60-4.
- 173.** Kockx MM. Apoptosis in the atherosclerotic plaque: quantitative and qualitative aspects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1519-22.
- 174.** Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM et al. Preeclampsia: An endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1200-4.
- 175.** Davidge ST, Everson WV, Parisi VM, McLaughlin MK. Pregnancy and lipid peroxide-induced alterations of eicosanoid-metabolizing enzymes in the aorta of the rat. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1338-44.
- 176.** Raijmakers MT, van Tits BJ, Hak-Lemmers HL, Roes EM, Steegers EA, Peters WH. Low plasma levels of oxidized low density lipoprotein in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 1173-7.

177. Uzun H, Benian A, Madazli R, Topçuoğlu MA, Aydin S, Albayrak M. Circulating oxidized low-density lipoprotein and paraoxonase activity in preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 2005; 60: 195-200.
178. Sanchez SE, Williams MA, Muy-Rivera M, Qiu C, Vadachkoria S, Bazul V. A case-control study of oxidized low density lipoproteins and preeclampsia risk. *Gynecol Endocrinol* 2005; 21: 193-9.
179. Nagase M, Hirose S, Sawamura T, Masaki T, Fujita T. Enhanced expression of endothelial oxidized low-density lipoprotein receptor (LOX-1) in hypertensive rats. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 237: 496-8.
180. Kataoka H, Kume N, Miyamoto S, Minami M, Moriwaki H, Murase T, Sawamura T, Masaki T, Hashimoto N, Kita T. Expression of lectinlike oxidized low-density lipoprotein receptor-1 in human atherosclerotic lesions. *Circulation* 1999; 99: 3110-7.
181. Ando K, Fujita T. Role of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1) in the development of hypertensive organ damage. *Clin Exp Nephrol* 2004; 8: 178-82.
182. Koska J, Syrova D, Blazicek P, Marko M, Grna JD, Kvetnansky R, Vigas M. Malondialdehyde, lipofuscin and activity of antioxidant enzymes during physical exercise in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 529-35.
183. Kataoka H, Kume N, Miyamoto S, Minami M, Morimoto M, Hayashida K, Hashimoto N, Kita T. Oxidized LDL modulates Bax/Bcl-2 through the lectinlike Ox-LDL receptor-1 in vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 955-60.
184. Cominacini L, Fratta Pasini A, Garbin U, Pastorino A, Rigoni A, Nava C, Davoli A, Lo Cascio V, Sawamura T. The platelet-endothelium interaction mediated by lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 reduces the intracellular concentration of nitric oxide in endothelial cells. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 499-507.
185. Cominacini L, Pasini AF, Garbin U, Davoli A, Tosetti ML, Campagnola M, Rigoni A, Pastorino AM, Lo Cascio V, Sawamura T. Oxidized low density lipoprotein (ox-LDL) binding to ox-LDL receptor-1 in endothelial cells induces the activation of NF-kappaB through an increased production of intracellular reactive oxygen species. *J Biol Chem* 2000; 275: 12633-8.

186. Kaur G, Mishra S, Sehgal A, Prasad R. Alterations in lipid peroxidation and antioxidant status in pregnancy with preeclampsia. *Mol Cell Biochem* 2008; 313: 37-44.
187. Krishna Mohan S, Venkataramana G. Status of lipid peroxidation, glutathione, ascorbic acid, vitamin E and antioxidant enzymes in patients with pregnancy--induced hypertension. *Indian J Physiol Pharmacol* 2007; 51: 284-8.
188. Patil SB, Kodliwadmth MV, Kodliwadmth SM. Role of lipid peroxidation and enzymatic antioxidants in pregnancy-induced hypertension. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2007; 34: 239-41.
189. Behne D, Wolters SL. Selenium content and glutathione peroxidase activity in plasma and erythrocytes of nonpregnant and pregnant women. *J Clin Chem Clin Biochem* 1979; 17: 133-5.
190. Mikhail MS, Anyaegbunam A, Garfinkel D, Palan PR, Basu J, Romney SL. Preeclampsia and antioxidant nutrients: Decreased plasma levels of reduced ascorbic acid, a-tocopherol, and beta-carotene in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 150-7.
191. Sies H. Oxidative stress: Oxidants and antioxidants. *Exp Physiol* 1997; 82: 291-95.
192. Sagol S, Ozkinay E, Ozsener S. Impaired antioxidant activity in women with pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 1999; 64: 121-7.
193. Llurba E, Gratacos E, Martin-Gallan P, Cabero L, Dominguez C. A comprehensive study of oxidative stress and antioxidant status in preeclampsia and normal pregnancy. *Free Radic Biol Med* 2004; 37: 557-70.
194. Uotila JT, Tuimala RJ, Aarnio TM, Pyökkö KA, Ahotupa MO. Findings on lipid peroxidation and antioxidant function in hypertensive complications of pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1993; 100: 270-6.
195. Dordević NZ, Babić GM, Marković SD, Ognjanović BI, Stajin AS, Zikić RV, Sačić ZS. Oxidative stress and changes in antioxidative defense system in erythrocytes of preeclampsia in women. *Reprod Toxicol* 2008; 25: 213-8.
196. Moore RE, Navab M, Millar JS, Zimetti F, Hama S, Rothblat GH, Rader DJ. Increased atherosclerosis in mice lacking apolipoprotein A-I attributable to

- both impaired reverse cholesterol transport and increased inflammation. *Circ Res* 2005; 97: 763-71.
- 197.** Jaichander P, Selvarajan K, Garelnabi M, Parthasarathy S. Induction of paraoxonase 1 and apolipoprotein A-I gene expression by aspirin. *J Lipid Res* 2008; 49: 2142-8.
- 198.** Ferré N, Camps J, Fernández-Ballart J, Arija V, Murphy MM, Marsillach J, Joven J. Longitudinal changes in serum paraoxonase-1 activity throughout normal pregnancy. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44: 880-2.
- 199.** Kim YJ, Park H, Lee HY, Ahn YM, Ha EH, Suh SH, Pang MG. Paraoxonase gene polymorphism, serum lipid, and oxidized low-density lipoprotein in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 133: 47-52.
- 200.** Kumru S, Aydin S, Gursu MF, Ozcan Z. Changes of serum paraoxonase (an HDL-cholesterol-associated lipophilic antioxidant) and arylesterase activities in severe preeclamptic women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 114: 177-81.
- 201.** Sarandöl E, Safak O, Dirican M, Uncu G. Oxidizability of apolipoprotein B-containing lipoproteins and serum paraoxonase/arylesterase activities in preeclampsia. *Clin Biochem* 2004; 37: 990-6.
- 202.** Bayhan G, Koçyigit Y, Atamer A, Atamer Y, Akkus Z. Potential atherogenic roles of lipids, lipoprotein(a) and lipid peroxidation in preeclampsia. *Gynecol Endocrinol* 2005; 21: 1-6.
- 203.** Koçyigit Y, Atamer Y, Atamer A, Tuzcu A, Akkus Z. Changes in serum levels of leptin, cytokines and lipoprotein in pre-eclamptic and normotensive pregnant women. *Gynecol Endocrinol* 2004; 19: 267-73.
- 204.** Feingold KR, Memon RA, Moser AH, Grunfeld C. Paraoxonase activity in the serum and hepatic mRNA levels decrease during the acute phase response. *Atherosclerosis* 1998; 139: 307-15.
- 205.** LaMarca BD, Ryan MJ, Gilbert JS, Murphy SR, Granger JP. Inflammatory cytokines in the pathophysiology of hypertension during preeclampsia. *Curr Hypertens Rep* 2007; 9: 480-5.
- 206.** Murase T, Kume N, Kataoka H, Minami M, Sawamura T, Masaki T, Kita T. Identification of soluble forms of lectin-like oxidized LDL receptor-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 715-20.

207. Leyva F, Anker SD, Godsland IF, Teixeira M, Hellewell PG, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Uric Acid in chronic heart failure:a marker of chronic inflammation. *Eur Heart J* 1998; 19: 1814-22.
208. Patterson RA, Horsley ET, Leake DS. Prooxidant and antioxidant properties of human serum ultrafiltrates toward LDL:important role of uric acid. *J Lipid Res* 2003; 44: 512-21.
209. Basaga HS. Biochemical aspect of free radical. *Biochem Cell Biol* 1990; 68: 989-98.
210. Many A, Hubel CQA, Roberts JM. Hyperuricemia and xanthine oxidase in preeclampsia, revisited. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 288-91.
211. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease, free radicals and tissue injury. *Lab Inv* 1982; 47: 412-26.
212. Bainbridge SA, Roberts JM. Uric acid as a pathogenic factor in preeclampsia. *Placenta* 2008; 29: 67-72.
213. Paşaoğlu H, Bulduk G, Oğuş E, Paşaoğlu A, Onalan G. Nitric oxide, lipid peroxides, and uric acid levels in pre-eclampsia and eclampsia. *Tohoku J Exp Med* 2004; 202: 87-92.
214. Steegers-Theunissen RP, Van Iersel CA, Peer PG, Nelen WL, Steegers EA. Hyperhomocysteinemia, pregnancy complications, and the timing of investigation. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 336-43.
215. Walsh SW, Wang Y. Trophoblast and placental villous core production of lipid peroxides, thromboxane, and prostacyclin in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1888-93.
216. Uotila JT, Tuimala RJ, Aarnio TM, Pyökkö KA, Ahotupa MO. Findings on lipid peroxidation and antioxidant function in hypertensive complications of pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1993; 100: 270-6.
217. Halvorsen B, Staff AC, Henriksen T, Sawamura T, Ranheim T. 8-iso-prostaglandin F(2alpha) increases expression of LOX-1 in JAR cells. *Hypertension* 2001; 37: 1184-90.

9. ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında Konya'da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi birincilikle tamamladıktan sonra 1996 yılında Konya Meram Fen Lisesinden mezun oldum. 1996 yılında girmiş olduğum Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinden 2002 yılında Tıp Doktoru olarak mezun oldum. 2003 eylül TUS sınavıyla girmiş olduğum İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyokimya A.D' da uzmanlık eğitimimi tamamladım. Evli ve bir çocuk annesiyim.

10. YAYINLAR

- 1- Curgunlu A, Uzun H, Bavunoglu I, Karter Y, **Genc H**, Vehid S. Increased circulating concentrations of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in white coat hypertension. *J Hum Hypertens* 2005; 19: 629-33.
- 2- Unal E, Uzun H, Kusalhan R, Dogan M, **Genc H**, Gunes P, Titiz I. Serum paraoxonase (a high-density lipoprotein-associated lipophilic antioxidant) activity and lipid profile in experimental acute pancreatitis. *Pancreas* 2005 ;31: 84-7.
- 3- Izzet T, Osman K, Ethem U, Nihat Y, Ramazan K, Mustafa D, Hafize U, Riza KA, Birsan A, **Habibe G**, Seval A, Gonul S. Oxidative stress in portal hypertension-induced rats with particular emphasis on nitric oxide and trace metals. *World J Gastroenterol* 2005; 21: 3570-3.
- 4- Kayali R, Cakatay U, Uzun H, **Genc H**. Gender difference as regards myocardial protein oxidation in aged rats: male rats have increased oxidative protein damage. *Biogerontology* 2007; 8: 653-61.
- 5- Uzun H, Yanardag H, Gelisgen R, **Genc H**, Uygun S, Vehid S, Karter Y, Demirci S. Levels of paraoxonase, an index of antioxidant defense, in patients with active sarcoidosis. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 1651-7.