

# PREEKLAMPTİK GEBELERDE SERUM TOTAL SIALİK ASİT SEVİYELERİ VE SIALİK ASİT ESTERAZ GEN VARYASYONU

Özlem GÜL<sup>1</sup>, Ebru ÖZTÜRK<sup>1</sup>, Mete Gürol UĞUR<sup>1</sup>, Fatma Bahar CEBESOY<sup>1</sup>, Naciye KURTUL<sup>2</sup>, Sadrettin PENÇE<sup>3</sup>,  
Sacide PEHLİVAN<sup>4</sup>, Özcan BALAT<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Gaziantep

<sup>2</sup> Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Kimya Bölümü, Kahramanmaraş

<sup>3</sup> Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep

<sup>4</sup> Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Gaziantep

## ÖZET

**Objektif:** Preeklamps (PE) etiopatogenezinde serum sialik asit (SA) seviyesi ve sialik asit esteraz (SİAE) gen varyasyonunun yerinin ortaya konulması

**Planlama:** Prospektif

**Ortam:** Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

**Hastalar:** Çalışmaya Ocak-Haziran 2008 tarihleri arasında kliniğimize başvuran, 28-40 hafta arası 57 preeklampitik gebe ile herhangi bir medikal problemi olmayan 50 sağlıklı gebe dahil edilmiştir

**Değerlendirme parametreleri:** Serum total SA seviyesi Denny'nin kolorimetrik metodu kullanılarak değerlendirilmiştir. SİAE gen varyasyon analizi, ilgili genin promotor bölgesi için tarafımızdan dizayn edilen primerler kullanılarak polymerase chain reaction -single stranded conformational polymorphism (PCR-SSCP) yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmada elde edilen veriler SPSS 13.0 programı kullanılarak % 95'lik güven aralığında ve anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirilmiştir

**Sonuç:** Bu çalışmada preeklampitik gebelerde serum total SA seviyesinin arttığı ( $p < 0.00001$ ) ve SİAE gen varyasyonunun PE gelişme riskini 10.4 kat artırdığı saptanmıştır. Serum SA seviyesi ile diastolik kan basıncı ve ürik asit seviyeleri arasında zayıf-orta derecede korelasyon ( $p = 0.0001$ ,  $r = 0.34$ ;  $p = 0.0001$ ,  $r = 0.37$ ; sırasıyla), proteinüri ile iyi derecede korelasyon izlenmiştir ( $p = 0.001$ ,  $r = 0.5$ ). SİAE gen varyasyonu oranı ile proteinüri ( $393 \pm 238$  vs  $107 \pm 185$  mg/L,  $p = 0.021$ ) ve diastolik kan basıncı ( $102.7 \pm 21.9$  vs  $85.7 \pm 20.6$  mmHg,  $p = 0.01$ ) arasında anlamlı ölçüde korelasyon saptanmıştır.

**Yorum:** Preeklampsinin erken gebelik haftalarında prediksyonunda serum total SA seviyelerinin önemini ortaya koymak, prekonsepsiyonel dönemde genetik analiz yapılarak PE gelişebilecek hastaların belirlenip belirlenemeyeceğini değerlendirmek için yeni geniş serili prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** preeklamps, sialik asit, sialik asit esteraz gen varyasyonu

*Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2012; Cilt: 9 Sayı: 2 Sayfa: 99- 105*

---

**Yazışma adresi:** Uzm. Dr. Özlem Gül, Gaziantep Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Şahinbey, Gaziantep, Türkiye  
Tel.: (533) 344 17 02

e-posta: dr\_ozlemgul@yahoo.com

Alındığı tarih: 04.09.2011, revizyon sonrası alınma: 23.11.2011, kabul tarihi: 07.12.2011, online yayım tarihi: 08.12.2011

## SUMMARY

### SERUM TOTAL SIALIC ACID LEVELS AND SIALIC ACID ACETYL ESTERASE GENE VARIATION IN PATIENTS WITH PREECLAMPSIA

**Objective:** To evaluate the role of serum total sialic acid (SA) levels and sialic acid acetyl esterase (SIAE) gene variation in etiopathogenesis of preeclampsia (PE).

**Design:** Prospective study

**Setting:** Gaziantep University, Medical School, Department of Obstetrics and Gynecology

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

**Main outcome measures:** Serum total SA levels were measured by Denny's colorimetric method and analysis of SIAE gene variation was performed by polymerase chain reaction -single stranded conformational polymorphism (PCR-SSCP). Statistical analyses were achieved using the SPSS 13.0 software.  $P < 0.05$  was considered to be statistically significant.

**Results:** In this study, we observed higher serum total SA levels in PE ( $p < 0.00001$ ) and increased PE risk 10.4 times by SIAE gene variation. There was a weak-intermediate correlation between serum SA levels and diastolic blood pressure, uric acid levels ( $p = 0.0001$ ,  $r = 0.34$ ;  $p = 0.0001$ ,  $r = 0.37$  respectively). There was a strong correlation between serum SA levels and proteinuria ( $p = 0.001$ ,  $r = 0.5$ ). There was a significant association between SIAE gene variation and proteinuria ( $393 \pm 238$  vs  $107 \pm 185$  mg/L,  $p = 0.021$ ), diastolic blood pressure ( $102.7 \pm 21.9$  vs  $85.7 \pm 20.6$  mmHg,  $p = 0.01$ ).

**Conclusions:** Further studies to reveal the importance of measurement of serum total SA levels in early pregnancy or preconceptional analysis of SIAE gene variation for prediction of PE are needed

*Key words:* preeclampsia, sialic acid, sialic acid acetyl esterase gene variation

*Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2012; Vol: 9 Issue: 2 Pages: 99- 105*

## GİRİŞ

Preeklampsi (PE) sıklıkla nulliparlarda, 20. gestasyonel haftadan sonra görülen hipertansiyon ve proteinüri olarak tanımlanır<sup>(1)</sup>. PE, minimal kan basıncı artışlarından, ciddi organ disfonksiyonlarına kadar varan geniş bir spektrumu içeren, önemli fetomaternal morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir<sup>(2)</sup>.

PE etyopatogenezinde uterin kan damarlarının anormal trofoblast invazyonu, vasküler endotelial disfonksiyon, gebeliğin enflamatuar ve kardiyovasküler değişimlerine uyumsuzluğu ve çeşitli genetik yatkınlıklar sorumlu tutulmakla birlikte; bu konu henüz tam olarak aydınlatılamamıştır<sup>(3)</sup>.

Preeklampsinin maternal enflamatuar cevapta aşırı artışla karakterize olduğu ve enflamatuar cevabı tetikleyen faktörlerin (enfeksiyonlar ve romatolojik hastalıklar) PE gelişme ihtimalini artırdığı bilinmektedir<sup>(4,5)</sup>.

Kardiyovasküler hastalıkların (KVH) etyopato-

genezinde endotelial disfonksiyon, trombotik ve metabolik bozuklukların ortaya çıkmasından enflamatuar hücre aktivasyonu sorumlu tutulmaktadır. Preeklamptik gebelerin gelecekte KVH geçirme ihtimalinin artması; ateroskleroz ve obesitenin PE ve KVH'da ortak risk faktörü olması PE etyopatogenezinde enflamatuar hücre aktivasyonunun önemli bir rolü olduğu fikrini desteklemektedir<sup>(6,7)</sup>.

Sialik asit (SA), nöraminik asitin asetile edilmiş türevlerine verilen genel addır<sup>(8)</sup>. SA'in temel rolü hücre membranında yapısal ve koruyucu etkilerin yanı sıra moleküler ilişkileri düzenleyerek hücreler ve enfeksiyöz ajanlar arasında etkileşimi sağlamaktır<sup>(9)</sup>. Serum total SA seviyelerinde artış çeşitli enflamatuar hastalıklarda belgelenmiştir<sup>(10)</sup>. Enflamasyon sırasında aktive olan akut faz proteinleri ile serum total SA arasında korelasyon mevcuttur<sup>(11)</sup>. Sonuç olarak, SA PE etyopatogenezinde bir enflamasyon belirteci, endotelial disfonksiyon sonucu aktive olan bir adezyon molekülü ve kardiyovasküler risk faktörü olarak

düşünülebilir.

Sialik asitlerin çoğunluğu hücre adezyonunda, lektin tanınmasında, doku yapılandırılmasında ve çeşitli biyolojik olaylarda (tümör antijenitesi, virüs bağlanması, kompleman aktivasyonu) görev alan 0-asetil esterlerine; sialik asit esteraz (SİAE) enziminin etkisiyle dönüştürülürler. Lizozomal ve sitozolik izoformları bulunan SİAE enzimi 2004'te saptanan kromozom 11q24 üzerinde bulunan SİAE geni tarafından kodlanmaktadır<sup>(12,13)</sup>.

Preeklampsiye güçlü ailesel yatkınlık olduğu bilinmektedir. Son yıllarda pek çok aday gen, risk faktörü olarak gösterilmiş olmakla birlikte literatürde SİAE gen varyasyonu ile PE arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır<sup>(14-15)</sup>.

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

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü'ne 08/01/2008 ile 4/6/2008 tarihleri arasında başvuran, 28-40 hafta arası 57 preeklampitik gebe ile herhangi bir medikal problemi olmayan 50 sağlıklı gebe dahil edilmiştir. Çalışma için GAZÜ Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alınmıştır (07/01/2008-karar no:01-2008/07).

Preeklampsi tanısı; en az 6 saat ara ile yapılan 2 ölçümde, kan basıncının  $\geq 140/90$  mmHg ve idrarda  $\geq 300$ mg/L protein (en az +1, dipstik ile) olması ile konulmuştur. Şiddetli PE kriterleri kan basıncının  $\geq 160/110$ , proteinüri  $\geq 5$ gr/24saat veya stick testte 3+4+'lik olması, oligüri ( $\leq 500$ ml/24 saat), görme bozukluğu, serebral bozukluk, konvülsiyon, baş ağrısı, epigastrik ağrı, bulantı, kusma, serum kreatininde yükselme, trombositopeni ( $< 100000$ ), karaciğer fonksiyonlarında veya periferik yaymada bozulma, pulmoner ödem ve siyanoz, anormal umbilikal arter doppler bulgularıyla beraber intrauterin gelişme geriliği veya oligohidramniyoz olarak alınmıştır<sup>(16,17)</sup>. Kontrol grubuna herhangi bir medikal problemi olmayan, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri ve kan basıncı normal olan gebeler dahil edilmiştir. Her iki grubun sosyodemografik, reproduktif, medikal ve laboratuvar

bilgileri, fetüsün ultrasonografik bilgileri hasta takip formlarına kaydedilmiştir. Çoğul gebeliği, fetal anomalisi, annede enfeksiyon yada sistemik bir hastalık varlığı olanlar çalışma dışında tutulmuştur.

Her hastadan serum total SA seviyesinin değerlendirilmesi için düz tüpe 5 ml, SİAE promotor bölge polimorfizmleri tayini için EDTA'lı tüpe 2 ml, toplam 7 ml periferik kan alınmıştır.

Serum SA seviyesi tayini için alınan kanlar 1600 g\dk hızda 15 dakika santrifüj edilmiş, elde edilen serumlar çalışılincaya kadar  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de muhafaza edilmiştir. Serum total SA ölçümünde Denny'nin kolorimetrik metodu kullanılmıştır<sup>(18)</sup>. Bu metod, total SA ölçümünde yaygın olarak kullanılan tiobarbitürik asit (TBA) kolorimetrik tetkikler olan Aminoff ve Warren metodlarının modifiye edilmiş versiyonudur<sup>(19,20)</sup>.

SİAE Gen varyasyon analizi için hasta ve kontrol gruplarından alınan periferik kandan DNA'lar, yüksek tuz konsantrasyonunda çöktürme yöntemi izole edilmiş ve  $-20^{\circ}\text{C}$ 'de saklanmıştır<sup>(21)</sup>. SİAE geni, promotor bölgesi için dizayn edilen work banch programında düzenlenen primerler ile çalışılmıştır<sup>(13)</sup>. İlgili bölgeler polimerase chain reaction (PCR) yardımıyla çoğaltıldıktan sonra örneklerin amplifikasyonların kontrolü %2'lik agaroz jel ile yapılmış, bölgelere ait farklılıkların analizi %7 nondenatüre page ile Single-stranded conformational polymorphism (SSCP) analizi yapılarak yürütüldü ve gümüş boyama ile görüntülenmiştir<sup>(22)</sup>.

Çalışmada elde edilen veriler SPSS 13.0 (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılarak % 95'lik güven aralığında ve anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirilmiştir. İki grup arasında sürekli değişkenlerin karşılaştırılmalarında Independent T Test ya da Mann-Whitney U testi, grup sayısı ikiden fazla olduğu durumlarda ise ANOVA testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmalarında ki-kare testi yada Fisher'in kesin ki-kare testi uygulanmıştır. Odds oranı kullanılarak risk katsayıları hesaplanmış ve %95 güven sınırları (CI) verilmiştir. Değişkenlerin korelasyon analizinde Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır.

## SONUÇLAR

Araştırmadaki PE grubunda 57 (20 hafif preeklampsi, 37 şiddetli preeklampsi), kontrol grubunda 50 gebenin demografik ve klinik bulguları Tablo I'de belirtilmiştir. Serum sialik asit seviyeleri PE grubunda ( $3.53 \pm 1.37$  mmol/l) kontrol grubuna ( $2.32 \pm 0.68$  mmol/l) göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptanmıştır ( $p < 0.00001$ ) (Tablo II).

**Tablo I:** Hasta ve kontrol gruplarının demografik ve klinik bulguları.

	Hasta Grubu (n=57) Ort±SS	Kontrol Grubu (n=50) Ort±SS	p
Yaş (yıl)	29.0±6.5	30.2±5.3	NS
Gebelik haftası	34.5±3.5	35.0±2.5	NS
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	28.9±3.5	27.7±2.4	0.04
Sistolik KB (mmHg)	157.1±21.2	120.8±10.4	0.0001
Diastolik KB (mmHg)	100.9±14.8	72.1±16.6	0.0001
Hemoglobin (gr/dl)	12.1±1.8	11.8±1.2	NS
Beyaz küre (103/μl)	12,4±4,9	10,5±3,0	0.01
Trombosit (103/μl)	192,6±94,3	237,3±123,2	0.03
ALT (U/L)	74.4±246.9	16.8±9.6	0.0001
AST (U/L)	52.4±84.4	19±12.2	0.0001
Üre (mg/dl)	27.9±14	17.2±5.3	0.0001
Kreatinin (mg/dl)	0.7±0.34	0.7±1.1	NS
Ürik asit (mg/dl)	6.2±1.5	2.7±1.5	0.001
Proteinüri (mg/L)	336±210	0	0.0001

VKİ, vücut kitle indeksi; KB, kan basıncı; ALT, alanin amino transferaz; AST, aspartat amino transferaz; NS, not significant; Ort, Ortalama; SS, Standart sapma

**Tablo II:** Hasta ve kontrol gruplarında serum sialik asit (SA) seviyeleri ve sialik asit asetil esteraz (SİAE) gen varyasyon oranları.

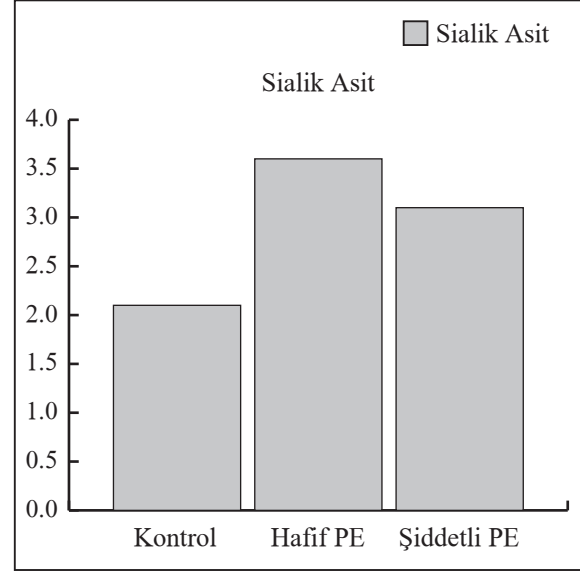
	Hasta Grubu (n=57)	Kontrol Grubu (n=50)	p
Serum SA Seviyeleri (mmol/l)	3.53±1.37	2.32±0.68	<0.00001*
SİAE Gen Varyasyonu (+) / (-)	10 (%17.5)/47 (%82.5)	1 (%2)/49 (%98)	0.008**

\* Independent t testi

\*\* Ki-kare , OR(Odds ratio): 10.4(%95 CI;1.2-84.6)

Hasta grubu hafif ve şiddetli PE alt gruplarına ayrıldığında; hem hafif hem de şiddetli PE grubunun sialik asit düzeyleri ( sırasıyla  $3.8 \pm 0.9$ ,  $3.3 \pm 1.5$  mmol/l) kontrol grubuna ( $2.3 \pm 0.7$  mmol/l) göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ), ancak hafif ve şiddetli PE arasında anlamlı bir farklılık izlenmemiştir ( $p = 0.22$ ) (Şekil 1).

Serum SA seviyesi ile diastolik kan basıncı ve ürik asit seviyeleri arasında zayıf-orta derecede korelasyon (sırasıyla  $p = 0.0001$ ,  $r = 0.34$ ;  $p = 0.0001$ ,  $r = 0.37$ ), proteinüri ile iyi derecede korelasyon saptanmıştır ( $p = 0.001$ ,  $r = 0.5$ ) (Tablo III).

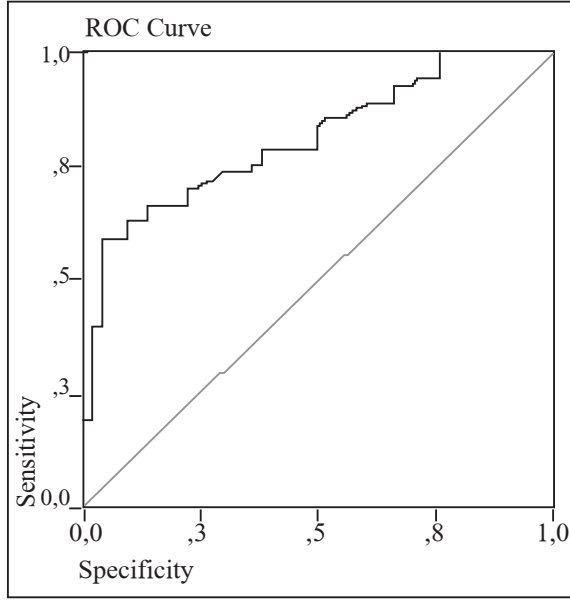


**Şekil 1:** Hafif preeklampsi (PE), şiddetli PE ve kontrol grubunda serum sialik asit seviyeleri.

**Tablo III:** Serum sialik asit (SA) seviyesi ile yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), kan basıncı (KB) ve laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon analizi.

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

Serum SA seviyesi ile PE tanısını koymak için "Receiver-operating characteristic" (ROC) analizi kullanılmıştır. Preeklampsi ile sialik asit arasındaki ROC eğrisinin altında kalan alan 0.811 olarak değerlendirilmiştir (CI %95; 0.731-0.892,  $p < 0.001$ ) (Şekil 2). Preeklampside sialik asit değeri 2.31 mmol/l alındığında sensitivite %80, spesifisite %50, pozitif öngörme değeri %61, negatif öngörme değeri %30 olarak tanımlanmıştır.



Şekil 2: Serum sialik asit seviyesi ile preeklampsi arasındaki ROC eğrisi.

Preeklampitik hastalarda gen varyasyonu oranı, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş, preeklampitik gebelerde gen varyasyonunun görülme olasılığı kontrole göre 10.4 kat daha sık olarak saptanmıştır (Tablo II). PE grubu altgruplara ayrıldığında SİAE gen varyasyonu oranı şiddetli PEde anlamlı ölçüde  $p:0.001$ ; OR: 15.7 (%95 Cİ; 1.8- 130.8), hafif PEde sınırdan anlamlı ölçüde  $p:0.06$  OR: 6.1 (%95 Cİ; 0.7- 52.2) yüksek çıkmıştır.

SİAE gen varyasyonu oranı ile proteinüri ( $393\pm 238$  vs  $107\pm 185$  mg/L,  $p=0.021$ ) ve diastolik kan basıncı ( $102.7\pm 21.9$  vs  $85.7\pm 20.6$  mmHg,  $p=0.01$ ) arasında anlamlı ölçüde korelasyon saptanmıştır (Tablo IV).

Tablo IV: SİAE gen varyasyonu ile serum SA seviyesi, vücut kitle indeksi (VKİ), kan basıncı (KB) ve laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki.

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

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

## TARTIŞMA

Preeklampsinin etyopatogenezi, günümüzde yapılan pek çok çalışmaya rağmen tam olarak açık değildir.

Normal gebelikte görülen inflamatuvar durumun, PE'de nötrofil aktivasyonu ile birlikte değiştiği ve arttığı bilinmektedir<sup>(23,24)</sup>. Son yıllarda yapılan çalışmalar akut faz reaktanları ile korele olduğu gösterilen sialik asitin PE etyopatogeneziinde önemli bir rolü olabileceğini düşündürmektedir. Ancak literatürde preeklampitik gebelerde SA'in değerlendirildiği çalışmalar oldukça sınırlıdır.

Serum SA seviyelerinin preeklampitik gebelerde değerlendirildiği literatürdeki tek çalışmada; von Versen-Hoeync FM ve ark. serum neopterin, SA ve CRP seviyelerini gebe olmayan kadınlar, sağlıklı gebe kadınlar, preeklampitik gebeler, SGA izlenen preeklampitik olmayan gebeler ve geçici hipertansiyon izlenen gebeler olmak üzere beş grupta değerlendirmişlerdir<sup>(25)</sup>. Bu çalışmada SA seviyeleri CRP ve neopterin ile korele olarak saptanmış ancak preeklampitik gebelerde neopterin seviyesi istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek izlenirken SA ve CRP değerlerinde bu fark gösterilememiştir. Bizim çalışmamızda von Versen-Hoeync FM ve ark'dan farklı olarak serum SA seviyeleri PE grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptanmıştır. İki çalışma arasındaki fark SA ölçüm yönteminden kaynaklanmış olabilir. Von Versen-Hoeync FM ve ark yaptıkları çalışmada diagnostik kit kullanılarak SA seviyesi ölçüldüğü belirtilmiş ancak ölçüm yöntemi hakkında detaylı bilgi verilmemiş, total yada serbest SA ölçümü belirtilmemiştir. Bizim çalışmamızda serum total SA ölçümü Denny'nin kolorimetrik metodu kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma serum total SA seviyesinin PE prediksyonundaki yerini ortaya koyan İngilizce literatürdeki ilk çalışmadır. Bu çalışmada serum total SA seviyeleri ile diastolik kan basıncı, proteinüri ve serum ürik asit seviyeleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır.

Son yıllarda yapılan çalışmalar SA'in insana özel 10 civarında genetik değişiklik içerdiğini göstermiştir<sup>(26)</sup>. Yine bu çalışmalarla memeli hücre yüzeyindeki SAlerin en sık görülen modifikasyonunu oluşturan sialik asit asetilestraz enziminin (SİAE) genetik varyantlarının insan otoimmün hastalıkları ile ilişkisi saptanmıştır<sup>(27)</sup>. Bizim çalışmamızda insana özel bir

patoloji olan ve fizyopatolojisinde otoimmün mekanizmaların rol oynadığı düşünülen PE'de SİAE gen varyasyonlarını değerlendirilmiş, preeklampitik hastalarda gen varyasyonu oranı, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş, preeklampitik gebelerde gen varyasyonunun görülme olasılığı kontrole göre 10.4 kat daha sık olarak saptanmıştır. Bu sonuç Tsai ve ark yaptıkları çalışmayla uyumlu olarak çıkmıştır (28). Tsai ve ark preeklampitik gebelerin plasentalarında SİAE gene transkripsiyonunda disregülasyon saptamışlardır. Yine Winn VD ve ark<sup>(29)</sup> SialicAcid-Binding Immunoglobulin-LikeLectin-6 gene ekspresyonunun şiddetli PE ile ilişkisini göstererek bu proteinlerin serum seviyelerinin PE tanısı yada prediksyonunda kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamız serum total SA seviyelerinin PE pediksyondaki yerini değerlendiren ve eşzamanlı olarak SİAE gen varyasyonunun PE için bir risk faktörü olduğunu gösteren literatürdeki ilk çalışmadır.

Sonuç olarak bu çalışmada preeklampitik gebelerde serum total SA seviyesinin arttığı ve SİAE gen varyasyonunun PE gelişme riskini 10.4 kat artırdığı saptanmıştır. PENin erken gebelik haftalarında prediksyonunda serum total SA seviyelerinin önemini ortaya koymak , prekonsepsiyonel dönemde genetik analiz yapılarak preeklampsi gelişebilecek hastaların belirlenip belirlenemeyeceğini değerlendirmek için yeni geniş serili prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Cunningham FG, Leveno JK, Bloom LS. Williams Obstetrics. 2005; 22:m761- 70.
2. Atrash HK, Konin LM, Lawson HW, Franks AL, Smith JC. Maternal mortality in the United States, 1979-1986. Obstet Gyneacol 1990; 76: 1055- 60.
3. Dekker GA, Sibai BM. Pathogenesis and etiology of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1998; 179: 1359.
4. Sibai B. Preeclampsia: An inflammatory syndrome? Am J Obstet Gynecol 2004; 191: 1061- 2.
5. Borzychowski AM, Sargent IL, Redman CWG. Inflammation and pre-eclampsia. Seminars in fetal and neonatal medicine. 2006; 11: 309- 16.
6. Dilys JF, Frances McManus, Elizabeth AB. Short and Long Term Changes in Plasma Inflammatory Markers Associated With Preeclampsia. Hypertension 2004; 44: 708- 14.
7. Vita JA, Brennan ML, Gokce N, Mann SA, Goormastic M, Shishehbor MH et al. Serum myeloperoxidase levels independently predict endothelial dysfunction in humans. Circulation 2004; 110: 1134- 9.
8. Schauer R, Kelm S, Reuter G, Roggentin P, Shaw L. Biochemistry and role of sialic acids. In: Rosenberg A, (ed). Biology of the Sialic Acids. New York: Plenum. 1995: 2- 9.
9. Schauer R. Achievements and challenges of sialic acid research. Glycoconj J 2000; 17: 485- 99.
10. Sillanaukee P, Ponnio M, Jaaskelainen IP. Occurrence of sialic acids in healthy humans and different disorders. Eur J Clin Invest 1999; 29: 413- 25.
11. Taniuchi K, Chifu K, Hayashi N. A new enzymatic method for the determination of sialic acid in serum and its application for a marker of acute phase reactants. Kobe JMed Sci 1981; 27: 91- 102.
12. Takematsu, H, Diaz S, Stoddar A, Zang Y, Varki A. Lysosomal and cytosolic sialic acid 9-O-acetyltransferase activities can be encoded by one gene via differential usage of a signal peptide-encoding exon at the N terminus. J Biol Chem. 1999; 274: 25623- 31.
13. Zhu H, Chan HC, Zhou Z, Li J, Zhu H, Yin L et al. A gene encoding sialic-acid-specific 9-O-acetyltransferase found in human testis. J Biomed Biotech. 2004; 3: 130- 6.
14. Augusta M A, Lachmeijer AB, Guustaaf A, Dekker C, Gerard P, Jan G et al. Searching for preeclampsia genes: The current position. Eur J Obstet & Gynecol Reprod Biol 2002; 105: 94- 113.
15. Broughton PF. What is the place of genetics in the pathogenesis of pre-eclampsia? Biol Neonate 1999; 76: 325- 30.
16. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee on Technical Bulletins. Hypertension in pregnancy. ACOG Technical bulletin. 1996; 219: 1- 8.
17. National high blood pressure education program working group. Report on high blood pressure in pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1990; 163: 1691- 712.
18. Suzuki K. Sialic acid in biochemical pathology. In: Rosenberg, A ed. Biology of the sialic acids. New York: Plenum. 1995: 10- 37.
19. Aminoff D. Methods for the quantitative estimation of N-acetylneuraminic acid and their application to hydrolysates of sialomucoids. Biochem J 1961; 81: 384- 92.
20. Warren L. The thiobarbituric acid assay of sialic acids. J Biol Chem 1959; 234: 1971- 5.
21. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF: A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. Nucleic Acids Res 1988; 16: 1215.
22. Pehlivan S, Koyuncuoğlu M, Pehlivan M, Izzetoğlu S, Mater Y, Çabuk M, Kirkali Z. Premalignant lesions of the kidney

- share the same genetics changes as conventional renal cell carcinoma. *World J Urol* 2004; 22: 120- 3.
23. Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 499- 506.
24. Bretelle F, Sabatier F, Shojai R, Agostini A, Dignat-George F, Blanc B et al. New insight in physiopathology of preeclampsia and intra-uterine growth retardation: role of inflammation. *Gynecol Obstet Fertil* 2004; 32: 482- 9.
25. von Versen-Hoeynck FM, Hubel CA, Gallaher MJ, Gammill HS, Powers RW. Plasma levels of inflammatory markers neopterin, sialic acid, and C-reactive protein in pregnancy and preeclampsia. *Am J Hypertens* 2009; 22: 687- 92.
26. Varki A. Colloquium paper: uniquely human evolution of sialic acid genetics and biology. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 8939- 46.
27. Surolia I, Pirnie SP, Chellappa V, Taylor KN, Cariappa A, Moya J et al. Functionally defective germline variants of sialic acid acetyltransferase in autoimmunity. *Nature* 2010; 466: 243- 7.
28. Tsai S, Hardison NE, James AH, Motsinger-Reif AA, Bischoff SR, Thames BH, Piedrahita JA. Transcriptional profiling of human placentas from pregnancies complicated by preeclampsia reveals dysregulation of sialic acid acetyltransferase and immune signalling pathways. *Placenta* 2011; 32: 175- 82.
29. Winn VD, Gornley M, Paquet AC, Kjaer-Sorensen K, Kramer A, Rumer KK, et al. Severe preeclampsia-related changes in gene expression at the maternal-fetal interface include sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin-6 and pappalysin-2. *Endocrinology* 2009; 150: 452- 62.