

T.C.
ORDU ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**Preeklampside Trombosit Aktive Edici Faktör
Asetil Hidrolaz, Paraoksonaz, Myeloperoksidaz ile
Serum Amiloid A Düzeylerinin Belirlenmesi ve
Aralarındaki İlişkinin İncelenmesi**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KEVSER GÜNKUR
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. AHMET BAYRAK

**Bu araştırma TÜBİTAK tarafından 315S033 proje numarası ile
desteklenmiştir.**

ORDU-2019

ONAY

Ordu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü öğrencisi Kevser GÜNKUR tarafından hazırlanan ve Doç. Dr. Ahmet BAYRAK danışmanlığında yürütülen “Preeklampside Trombosit Aktive Edici Faktör Asetil Hidrolaz, Paraoksonaz, Myeloperoksidaz ile Serum Amiloid A Düzeylerinin Belirlenmesi ve Aralarındaki İlişkinin İncelenmesi” adlı bu tez, jürimiz tarafından 04/03/2019 tarihinde oybirliği ile Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Tıbbi Biyokimya Tezli Yüksek Lisans Programında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Ahmet BAYRAK

Başkan : Prof. Dr. Tevfik NOYAN
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Ordu Üniversitesi

İmza.....

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Murat USTA
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Giresun Üniversitesi

İmza.....

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Ahmet BAYRAK
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Ordu Üniversitesi

İmza.....

ONAY

18/04/2019 tarihinde enstitüye teslim edilen bu tezin kabulü, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 30./04./2019 tarih ve 2019.157... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

30/04/2019

Enstitü Müdürü

Doç. Dr. Alparslan İNCE

TEZ BİLDİRİMİ

Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu tezin yazılmasında bilimsel ahlak kurallarına uyulduğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezin herhangi bir kısmının bu üniversite veya başka bir üniversitedeki başka bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

KEVSER GÜNKUR

TEŐEKKÖR

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu alıŐma, TÜBİTAK (Proje N: 315S033) tarafından desteklenmiŐ olup; Ordu Üniversitesi Tıp Fakóltesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında yürütölmüŐtür.

Bu araştırmanın planlanması ve yürütölmesinde büyük emeği geçen, engin bilgi ve deneyimleri ile yardım ve desteğini benden esirgemeyen değerli hocam tez danıŐmanım Sayın Doç. Dr. Ahmet BAYRAK, danıŐmanımdan farklı görmediğim ve bana danıŐmanımdan farklı davranmayan Sayın Doç. Dr. Tölin BAYRAK ve Anabilim Dalı BaŐkanımız Sayın Prof. Dr. Tefvik NOYAN hocalarıma en içten teŐekkörleriimi sunarım.

Ayrıca; benim bütün zorluklarıma katlanan, eğitimimin her aşamasında maddi, manevi desteklerini esirgemeyen ve bana olan güvenlerinden dolayı aileme ve Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı yüksek lisans arkadaşlarıım, BüŐra YILDIZ, Cansu CAN FİGEN ve Burhanettin Sertaç AYHAN'a sonsuz teŐekkörleriimi sunarım.

ÖZET

Preeklampside Trombosit Aktive Edici Faktör Asetil Hidrolaz, Paraoksonaz, Myeloperoksidaz ile Serum Amiloid A Düzeylerinin Belirlenmesi ve Aralarındaki İlişkinin İncelenmesi

Amaç: Preeklampside lipid profili ile SAA, MDA, MPO, PAF-AH, Apo A-1 ve PON1 gibi çeşitli oksidan-antioksidan parametrelerin düzeyini ve hastalıkla ilişkisini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 43 sağlıklı gebe ve 43 preeklampsili gebe dahil edilmiştir. PON1, PAF-AH ve MPO aktiviteleri ile MDA düzeyleri spektrofotometrik yöntemle ölçüldü. SAA ve Apo A-1 düzeyleri ticari kit kullanılarak ELISA yöntemiyle belirlendi.

Bulgular: Preeklampsili ve kontrol grubu gebeler arasında demografik veriler açısından anlamlı bir fark yoktu. Preeklamptik grupta serum TK ($p<0,001$), LDL-K ($p<0,05$), TG ($p<0,001$), MDA ($p<0,05$) ve SAA ($p<0,001$) değerleri kontrol grubuna göre istatistiki açıdan anlamlı olarak yüksek bulundu. Preeklamptik grupta HDL-K ($p<0,001$), PON1 aktivitesi ($p<0,05$), ve PAF-AH aktivitesi ($p<0,01$) kontrol grubuna göre istatistiki açıdan anlamlı olarak düşük bulundu. MPO aktivitesi ve Apo A-1 düzeylerinde gruplar arasındaki farklılık anlamlı değildi ($p>0,05$). Kontrol grubunda; SAA ile PAF-AH düzeyleri arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon bulundu ($r=-0,399$, $p=0,008$). Preeklampsili grupta; MPO ile PAF-AH düzeyleri arasında negatif yönde ($r=-0,304$, $p=0,048$), SAA ile MPO düzeyleri arasında ise pozitif yönde anlamlı bir korelasyon bulundu ($r=0,316$, $p=0,039$). Çok değişkenli lojistik regresyon analizinin final modeli sonuçlarına göre preeklampsisi görülme ihtimali SAA'sı yüksek olanlarda 1,116 kat daha yüksek bulundu (%95GA: 1.058-1.177).

Sonuç: Bulgularımıza göre preeklampside artmış SAA düzeyi, azalmış PON1 ve PAF-AH aktivitesi sistemik inflamasyon ve oksidatif stresin göstergesi olabilir. Sistemik inflamasyon sonucu HDL antioksidan özelliklerini yitirerek disfonksiyonel HDL'ye dönüşebilir. Preeklampside inflamasyonun HDL ve ilişkili enzimlerde meydana getirdiği etkilerin saptanması preeklampsisi patogenezinde önemli bir bilgi birikimi oluşturmuştur.

Anahtar Kelimeler: Preeklampsi, HDL, Trombosit Aktive Edici Faktör Asetil Hidrolaz, Paraoksonaz, Myeloperoksidaz, Serum Amiloid A

ABSTRACT

Determination of Platelet Activating Factor Acetylhydrolase, Paraoxonase, Myeloperoxidase, and Serum Amyloid A Levels in Preeclampsia and Examination of Their Relationship

Aim: The aim of this study is to investigate the relation between the lipid profile and the level of various antioxidants-oxidant parameters like SAA, MDA, MPO, PAF-AH and PON1 and preeclampsia.

Material and Method: Blood specimens were collected from 43 pregnant women diagnosed as preeclampsia and 43 pregnant women without any medical history which constitute the control group. PON1, PAF-AH and MPO activities and MDA levels were measured spectrophotometrically. SAA and Apo A-1 levels were measured by ELISA.

Results: TC ($p < 0.001$), LDL-C ($p < 0.05$), TG ($p < 0.001$), MDA ($p < 0.05$) ve SAA ($p < 0.001$) levels significantly higher in preeclampsia group than the control group. HDL-C ($p < 0.001$), PON1 activity ($p < 0.05$), and PAF-AH activity ($p < 0.01$) significantly reduced in preeclampsia group than the control group. But statistically there was no significant difference between groups in MPO activity and Apo A-1 levels ($p > 0.05$). In the control group; There was a significant negative correlation between SAA and PAF-AH levels ($r = -0.399$, $p = 0.008$). In the group with preeclampsia; There was a significant negative correlation between MPO and PAF-AH levels ($r = -0.304$, $p = 0.048$), and a positive correlation between SAA and MPO levels ($r = 0.316$, $p = 0.039$). In multivariate analysis, high SAA levels associated with preeclampsia, with risk rate for preeclampsia of 1.116, confidence interval (95%, CI: 1.058-1.177).

Conclusion: In conclusion, increased SAA levels and decreased PON1, PAF-AH activities seem to reflect systemic inflammation and oxidative stress in preeclampsia. Detection of the effects of inflammation on HDL and related enzymes in preeclampsia will provide important information on the pathogenesis of preeclampsia.

Key Words: Preeclampsia, HDL, Platelet Activating Factor Acetylhydrolase, Paraoxonase, Myeloperoxidase, Serum Amyloid A

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

İÇ KAPAK SAYFASI.....	
ONAY	
TEZ BİLDİRİMİ	i
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ.....	xii
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Preeklampsinin Tanımı ve Sınıflandırılması.....	4
2.2. Preeklampsinin Patofizyolojisi.....	6
2.3. Lipid ve Lipoprotein Metabolizması.....	12
2.4. Preeklampside Lipid Metabolizması.....	23
2.5. Oksidatif Stres ve Antioksidanlar.....	26
2.5.1. Paraoksonaz 1 (PON1).....	34
2.5.2. Trombosit Aktive Edici Faktör Asetil Hidrolaz (PAF-AH).....	38
2.5.3. Serum Amiloid A (SAA).....	41
2.5.4. Myeloperoksidaz (MPO).....	43
2.6. Preeklampsi ile Oksidatif Stres Arasındaki İlişki.....	48

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	52
3.1. Gereçler.....	52
3.1.1. Kullanılan Kimyasal ve Kitler.....	52
3.1.2. Kullanılan Cihazlar.....	52
3.2. Etik Kurul İzni.....	52
3.3. Araştırmada Kullanılacak Gruplar ve Özellikleri.....	52
3.3.1. Kullanılacak Gruplar.....	53
3.3.2. Dışlama Kriteri.....	53
3.4. Örneklerin Alınması.....	54
3.5. Hastalarda Rutin Tetkiklerin Yapılması.....	54
3.6. PON1, PAF-AH ve MPO Aktivitesi, MDA, SAA ve Apo A-1 Düzeylerinin Belirlenmesi.....	54
3.6.1. Paraoksonaz (Ariesteraz) (PON1) Aktivite Ölçümü.....	54
3.6.2. Trombosit Aktive Edici Faktör Asetil Hidrolaz (PAF-AH) Aktivite Ölçümü.....	55
3.6.3. Malondialdehit (MDA) Tayini.....	57
3.6.4. Myeloperoksidaz (MPO) Aktivite Ölçümü.....	57
3.6.5. Serum Amiloid A (SAA) Tayini.....	58
3.6.6. Apolipoprotein A-1 (Apo A-1) Tayini.....	59
3.7. İstatistiksel Değerlendirme.....	61
4. BULGULAR.....	62
5. TARTIŞMA.....	73
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	84
KAYNAKLAR.....	87

EKLER	118
Ek 1: Etik Kurul İzin Belge.....	118
Ek 2: İzin Belgesi.....	119
Ek 3: Anket.....	120
Ek 4: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu.....	122
ÖZGEÇMİŞ	123

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1. Preeklampside spiral arterlerin modellenmesi	8
Şekil 2. Preeklampsisi oluşum mekanizması	12
Şekil 3. Lipoprotein partikülünün yapısı	13
Şekil 4. Lipoproteinlerin yoğunluklarına göre gösterimi	14
Şekil 5. Lipoproteinlerin elektroforezdeki ayrılmasının basit bir gösterimi	15
Şekil 6. HDL partikülünün yapısı	18
Şekil 7. HDL döngüsü	19
Şekil 8. HDL'nin koruyucu etkileri	21
Şekil 9. Akut faz reaksiyonu, pro-inflamatuvar HDL	23
Şekil 10. Redoks dengesi belirleyicileri	30
Şekil 11. PON1 enziminin yapısı	35
Şekil 12. Oksidasyona uğramış fosfolipidlerin PAF-AH ile hidrolizi	38
Şekil 13. İnflamasyon durumunda HDL-K içeriğinde artan SAA'nın şematik gösterimi	43
Şekil 14. ApoA-1'in MPO tarafından oksidasyonu	47
Şekil 15. Myeloperoksidaz ile indüklenen disfonksiyonel HDL	48
Şekil 16. Fenilasetat substratı ile PON1'in arilesteraz aktivitesinin saptanmasında kullanılan yöntemin tepkimesi	55
Şekil 17. 2- tiyo PAF substratı ile PAF-AH aktivitesinin saptanmasında kullanılan yöntemin tepkimesi	56
Şekil 18. MDA ile TBA'nın reaksiyonu	57
Şekil 19. Lipid düzeylerinin preeklampsisi ve kontrol grubu için karşılaştırılması	65

Şekil 20. PON1 ve PAF-AH aktivitelerinin preeklampsi ve kontrol grubuna göre karşılaştırılması	67
Şekil 21. SAA düzeylerinin preeklampsi ve kontrol grubuna göre Karşılaştırılması	67
Şekil 22. MPO aktivitesinin preeklampsi ve kontrol grubuna göre Karşılaştırılması	68

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin preeklampsi ve kontrol gruplarına göre karşılaştırılması	63
Tablo 2. Biyokimyasal parametrelerin düzeylerinin preeklampsi ve kontrol gruplarına göre karşılaştırılması	64
Tablo 3. PON1, PAF-AH, MPO, MDA, SAA ve Apo A-1 düzeylerinin preeklampsi ve kontrol gruplarına göre karşılaştırılması	66
Tablo 4a. Kontrol grubunda lipid düzeyleri PON1, PAF-AH, MPO, MDA ve SAA parametreleri arasında korelasyon katsayıları	69
Tablo 4b. Preeklampsi grubunda lipid düzeyleri PON1, PAF-AH, MPO, MDA ve SAA parametreleri arasında korelasyon katsayıları	70
Tablo 5. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde preeklampsiye bağlı potansiyel risk faktörleri	71
Tablo 6. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde preeklampsiye bağlı potansiyel risk faktörleri	72

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABCA1	: ATP Bağlayıcı Kaset Taşıyıcı Protein A1
ABCG1	: ATP Bağlayıcı Kaset Taşıyıcı Protein G-1
APO	: Apolipoprotein
Apo A-1	: Apolipoprotein A-1
BKI	: Beden Kütle İndeksi
CaCl ₂	Kalsiyum Klorür
Cu	: Bakır
ET-1	: Endotelin-1
EDTA	: Etilen Deamin Tetra Asetik Asit
ELİZA	: Enzim Linked İmmunosorbent Assay
DFP	: Diizopropil Fluorofosfat
DTNB	: 3,3',5,5'-Tetrametil Benzidin, 5,5'-Dithiobis (2- Nitrobenzoik Asit)
Fe	: Demir
GPx	: Glutasyon Peroksidaz
GST	: Glutasyon S-Transferaz
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HDL-K	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
HETAB	: Hekzadesil Trimetil Amonyum Bromür (HETAB)
HL	: Hepatik Lipaz
OH ⁻	: Hidroksil Radikalleri
H ₂ O ₂	: Hidrojen Peroksit
HOCl	: Hipokloröz Asit
IDL	: Orta Yoğunluklu Lipoprotein
IL-1	: İnterlökin-1
IL-2	: İnterlökin-2
IL-6	: İnterlökin-6
IL-8	: İnterlökin-8
IQR	: İnterquartile Range
KAT	: Katalaz

KETP	: Kolesterol Ester Transfer Proteini
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
$K_2 HPO_4$: Dibazik Potasyum Fosfat
$KH_2 PO_4$: Monobazik Potasyum Fosfat
LCAT	: Lesitin Kolesterol Açıl Transferaz
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LDL-K	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
LPL	: Lipoprotein Lipaz
$LOO\cdot$: Lipid Peroksid Radikalleri
LOOH	: Lipid Hidroksiperoksit
NK Hüc.	Doğal Öldürücü Hücreler
NO	: Nitrik Oksit
MCP-1	: Monosit Kemotaktik Protein-1
MCSF	: Makrofaj Koloni Stimule Edici Kemotaktik Faktör
MDA	: Malondialdehit
MM LDL	: Minimal Modifiye LDL
MPO	: Myeloperoksidaz
Ox -LDL	: Okside LDL
$O_2^{\cdot -}$: Süperoksit Anyon Radikali
O_2	: Singlet Oksijen
O_3	: Ozon
$ONOO\cdot$: Peroksinitrit
PAF	: Trombosit Aktive Edici Faktör
PAF-AH	: Trombosit Aktive Edici Faktör-Asetil Hidrolaz
PAI-1	: Plazmojen Aktivatör İnhibitör-1
PDGF	: Trombositten Türeyen Büyüme Faktörü
PGI ₂	: Prostaglandin I ₂ , Prostasiklin
PIGF	: Plasental Büyüme Faktörü
PON1	: Paraoksonaz 1
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
R	: Alkil Radikali

RA	: Romatoid Artrit
RO [·]	: Alkoksil Radikali
ROO [·]	: Peroksil Radikali
RNT	: Reaktif Nitrojen Türleri
ROT	: Reaktif Oksijen Türleri
SAA	: Serum Amiloid A
Se	: Selenyum
SD	: Standart Sapma
sFlt-1	: Çözünabilir Fms- Benzeri Tirozin Kinaz-1
SR-BI	: Çöpçü Reseptörü Sınıf B Tip I
SOD	: Süperoksit Dismutaz
TG	: Trigliserit
TH-1	: Yardımcı T Hücreleri-1
TH-2	: Yardımcı T Hücreleri-2
TK	: Total Kolesterol
TNF	: Tümör Nekroz Faktörü
TNF- α	: Tümör Nekroz Faktörü Alfa
TXA2	: Tromboksan A2
Vit. C	: Askorbik Asit
VEGF	: FaskülerEndotelyal Büyüme Faktörü
VLDL	: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

GİRİŞ

Preeklampsi, gebelik döneminde ortaya çıkan, artmış kan basıncına proteinürinin eşlik etmesi ile tanımlanan gebeliğe özgü bir hastalıktır. Preeklampsinin görülme sıklığı %3-10 arasında değişmekle birlikte dünyada ve ülkemizde gebe ölümlerinin önde gelen nedenlerinden biridir. Hastalığın önlenmesine yönelik pek çok araştırma yapılmasına rağmen, henüz ne kabul edilmiş koruyucu bir tedavi yöntemi ne de preeklampsi riskli gebelerin belirlenmesi için etkili bir yöntem bulunmuştur (Agarwal ve ark., 2014; Ephraim ve ark., 2014).

Preeklampsi yetersiz plasentasyon, dislipidemi, oksidatif stres, inflamasyon ve endotel hücre hasarı gibi çeşitli patolojilerle ilişkilendirilmektedir (Korkes ve ark., 2014; Siddiqui, 2014). Preeklampside plasenta oluşumu sırasında meydana gelen yetersiz damarlanma sonucu plasental kan akımında azalma (hipoperfüzyon) görülmektedir. Plasental kan akımındaki azalmanın preeklamptik gebelerde, azalan oksijen (hipoksi) sonucu gelişen oksidatif strese bağlı serbest radikal üretimini arttırdığı belirtilmektedir (Hansson ve ark., 2015). Preeklamptik gebelerde lipid düzeylerinde meydana gelen aterojenik değişikliklerin de serbest radikal üretimini artırarak endotel hasarına neden olabileceği bildirilmektedir (Borzychowski ve ark., 2006). Preeklampside bozulan lipid metabolizması ve artan oksidatif stres inflamatuvar hücreleri aktive ederek endotel hasar bölgesine lokalize olmalarına neden olmaktadır (Saito ve ark., 2007).

Gebelikte gerekli olan fetal ihtiyacı karşılamak için lipid ve lipoprotein metabolizmasında belirgin değişiklikler olmaktadır (Ephraim ve ark., 2014; Siddiqui, 2014). Normal gebelik süresince serbest yağ asitleri, trigliserit (TG), total kolesterol (TK) ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) düzeylerindeki tolere edilebilen artış, preeklamptik gebelerde anormal serum lipid profilinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Sharami ve ark., 2012; Ephraim ve ark., 2014). Preeklampside serum LDL-K düzeyleri artarken, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeyleri azalmaktadır. Preeklampsi sürecinde bozulan lipid metabolizmasının yarattığı stres, organizma için bir tehdit oluşturmaktadır (Charlton ve ark., 2014; Ephraim ve ark., 2014). Bozulan lipid metabolizması ve artan oksidatif stres, vasküler inflamatuvar

yanıtına bağlı olarak endotel disfonksiyonun gelişmesine neden olmaktadır (Gohil ve ark., 2011).

Serum HDL düzeylerinin vasküler disfonksiyon ve komplikasyonlarının gelişimine karşı koruyucu rolü uzun süredir bilinmektedir (Eren ve ark., 2014; Rye ve Bortner, 2014). HDL'nin koruyucu fonksiyonlarından en önemlisi, arteriyel duvar içerisindeki makrofajlarda dahil olmak üzere periferik dokulardan kolesterolün karaciğere transferini sağlayan ters kolesterol taşınması adı verilen süreçtir. Ters kolesterol taşınımı, arteriyel kolesterol birikiminin, plak dengesizliğinin ve akut kardiyovasküler olayların gelişimini önleyerek HDL'ye anti-aterojenik özellik kazandırmaktadır (Ossoli ve ark., 2016). HDL'nin, anti-aterojenik özelliği dışında antioksidan ve anti-inflamatuvar özelliklere de sahip olduğu bilinmektedir (Kontush ve Chapman, 2006).

HDL'nin antioksidan etkisinin kısmen HDL ile ilişkili PON1, PAF-AH ve LCAT gibi enzimlere bağlı olabileceği düşünülmektedir (Chait ve ark., 2005; Kontush ve Chapman, 2006). HDL'nin yapısında bulunan PON1'in lipid peroksidleri hidroliz etmede güçlü bir enzim olduğu bilinmektedir (Harel ve ark., 2004; Mackness ve ark., 2004). PAF-AH ise hem güçlü bir pro-inflamatuvar lipid mediatörü olan trombosit aktive edici faktör (PAF)'ın sn-2 pozisyonundaki asetil grubunu, hem de oksitlenmiş fosfolipitlerin sn-2 pozisyonundaki kısalmış yağ asitlerini hidroliz ederek etkisini azaltmaktadır (Tsimihodimos ve ark., 2002). HDL'nin ana yapısal proteini olan Apo A-1 esas olarak karaciğer ve bağırsakta sentezlenerek, HDL'nin başlıca fonksiyonlarının yerine getirilmesinde önemli rol oynamaktadır. Apo A-1, LCAT aktivatörü, HDL reseptör ligandı ve kolesterolün hücreden çıkışını uyarıcı görevler yapmaktadır. Bu özellikleri ile Apo A-1 ters kolesterol transportuna büyük katkı sağlamaktadır. Ayrıca Apo A-1'in, HDL'ye antioksidan özellik kazandıran enzim ve proteinlerle de ilişkili olduğu bilinmektedir (Han ve ark., 2005; Mitsche ve Small, 2011). Akut faz yanıt sürecinde HDL'nin bileşiminin değişikliğe uğradığı düşünülmektedir (Kontush ve Chapman, 2006). Akut inflamatuvar cevap sırasında Apo A-1 düzeylerinin azaldığı yapılan çalışmalarda bildirilmektedir (Kontush ve Chapman, 2006; Pollard ve ark., 2013; Miyazaki ve ark., 2014). İnflamasyonda SAA proteininin artışı insan ve deney hayvanlarında gösterilmiştir (Navab ve ark., 2001).

İnflamasyon da artmış SAA'nın HDL de bulunan Apo A-1 ile yer değiştirdiği belirtilmektedir (Cabana ve ark., 1999; Artl ve ark., 2000; Navabve ark., 2001; Vaisar ve ark., 2007). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise, HDL partikülünün başlıca apolipoprotein bileşeni olan Apo A-1'in, MPO tarafından katalizlenen tirozin nitrozilasyonu için selektif bir hedef olduğu gösterilmiştir (Peng ve ark., 2008). Apo A-1'in MPO ile oksidasyonu HDL fonksiyonlarını bozarak pro-inflamatuvar HDL oluşumuna neden olabilir. Bu durumda HDL'nin koruyuculuğu ortadan kalkmakta ve oksidatif modifikasyona uğramış LDL ile beraber patojenik etkiye katılmaktadır (Undurti ve ark., 2009). Kronik inflamasyon ve enfeksiyona karşı gelişen akut faz cevabı sırasında, HDL yapısında bulunan PON1, Apo A-1, PAF-AH düzeylerinin değişimi, aynı zamanda HDL'nin SAA'ca zenginleşmesi ve bu değişimlerin HDL'nin hem tersine kolesterol taşınımındaki hem de antioksidan enzimleri ve LDL-K'ü oksidasyonlara karşı korumadaki etkinliğinin nasıl değiştirdiğinin açıklanması önem arz etmektedir (Navab ve ark., 2006; White ve ark., 2008).

HDL düzeyleri ile beraber HDL bileşiminde (özellikle protein bileşenleri) meydana gelen değişiklikler ve bu farklılıklara etken olan faktörlerin ayrıntılarını ortaya çıkarmaya yönelik çalışmalarda sürmektedir. Preeklampside lipid metabolizmasını inceleyen araştırmacıların birçoğu azalan HDL düzeylerinin preeklampsi patogenezinde önemli olduğunu bildirmektedir. Preeklampitik gebelerde HDL'nin yapısında bulunan enzim ve proteinlerinin değişimi ise henüz bilinmemektedir. Literatürde preeklampside HDL'nin işlevinde etkisi olan SAA, MPO gibi prooksidanlar ile PON1, PAF-AH gibi antioksidan enzimlerin birlikte değerlendirildiği bir çalışma henüz bulunmamaktadır. Bu amaçla çalışmamızda preeklampitik gebelerde lipid profili ile SAA, malondialdehit (MDA), MPO, PAF-AH, Apo A-1 ve PON1 gibi çeşitli oksidan-antioksidan parametrelerin değişimi ve olası etkileri araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Preeklampsinin Tanımı ve Sınıflandırması

Preeklampsi, gebelik döneminde ortaya çıkan hipertansiyon ve proteinüri ile karakterize bir hastalıktır. Hastalık ülkemizde ve dünyanın birçok yerinde anne ölümlerinin önde gelen nedenlerinden biridir (Agarwal ve ark., 2014; Siddiqui, 2014)

Preeklampsinin klasik tanı kriteri, gebeliğin 20. haftasından sonra gelişen hipertansiyon ve proteinüri birlikteliği olarak tanımlanır. Hipertansiyon, 6 saat arayla en az iki kez ölçülen sistolik kan basıncı 140 mmHg'nın, diastolik kan basıncı 90 mmHg'nın üzerinde olan ya da gebelik öncesi kan basıncı bilinen gebelerde sistolik basınçta 30 mmHg, diastolik basınçta 15 mmHg'lık artış olması durumudur. Proteinüri, 24 saatlik idrarda 300 mg ve üzerinde veya en az 4-6 saat arayla toplanan iki rastgele idrar örneğinde 30 mg/dL (dipstik testi ile +1) ve üzerinde protein bulunması durumudur. Ayrıca protein/kreatinin oranının da 0,3 mg albumin/gr kreatinin veya üzerinde olması proteinürinin varlığını gösterir (Uzan ve ark., 2011; Park ve ark., 2013; de Franco Palacios ve ark., 2014).

Preeklampsinin, gebelikte çoklu organ hasarı ile meydana geldiği ve başlangıçta plasenta ile maternal mikrodamar sistemini etkilediği belirtilmektedir. Hastalığın plasental seviyede gebeliğin ilk haftalarında başladığını gösteren kanıtlar olmasına rağmen, preeklampsi klinik olarak gebeliğin ikinci yarısında ortaya çıkmaktadır. Preeklampsi gebeliğin risk faktörleri arasında; ilk gebelik, ileri anne yaşı, önceki gebeliğinde preeklampsi öyküsü, ailede preeklampsi öyküsü, kronik hipertansiyon öyküsü, çoğul gebelik, obezite, diyabet, ailesel hipertansiyon öyküsü ve yüksek oksidatif stres gibi faktörler sayılabilir (Chang ve ark., 2014; English ve ark., 2015)

Preeklampsi, anne ve fetus üzerindeki etkiler göz önüne alındığında hafif ve ağır preeklampsi olmak üzere iki grupta incelenir. Altı saat arayla en az iki kez ölçülen sistolik kan basıncının 160 mmHg, diastolik kan basıncının 110 mmHg veya üzerinde ölçülmesi, 24 saatlik idrarda 5gr ve üzerinde veya en az 4 saat arayla alınmış iki rastgele idrar örneğinde dipstik testi ile +3 ve daha fazla protein

saptanması, görme bozuklukları, karaciğer fonksiyonlarının bozulması, trombositopeni, epigastrik ağrı, fetal büyüme geriliği gibi bulgular mevcut olduğunda ağır preeklampsi olarak sınıflandırılır. Bu bulguların dışında kalan hastalar hafif preeklampsi olarak sınıflandırılır (Uzan ve ark., 2011; Park ve ark., 2013; Steiner ve ark., 2013; De Franco Palacios ve ark., 2014).

Preeklampsi erken dönemde teşhis edilip tedavi edilmezse kısa sürede şiddetlenerek ağır preeklampsi ve eklampsiye dönüşebilir. Eklampsi, preeklampsi kriterlerini taşıyan bir gebede nörolojik ve metabolik hastalıkların yokluğunda meydana gelen ve tüm vücudu tutan kasılma nöbetlerinin eklenmesi ile ortaya çıkmaktadır (Dag ve ark., 2015; Hansson ve ark., 2015). Preeklampitik gebelerde karşılaşılabilecek komplikasyonlar hem anneyi hem de bebeği etkileyebilir (English ve ark., 2015). Preeklampsi annede beyin kanaması, kalp yetmezliği, pıhtılaşma bozukluğu, akciğer ödemi, böbrek yetmezliği, konvülsiyon ve erken doğum; fetüsta ise intrauterin gelişme geriliği, perinatal ölüm, prematüre doğum ve anne karnında ölüm gibi komplikasyonlara neden olabilir (Dag ve ark., 2015; English ve ark., 2015). Komplikasyonların sıklığı; hastalığın şiddetine, hastalığın başladığı gebelik haftası ve beraberindeki diğer medikal problemlerin varlığı ile ilgilidir.

Son araştırmalarda preeklampsi, altta yatan patoloji de dikkate alınarak klinik bulguların ortaya çıkış haftasına göre erken başlangıçlı (34 hafta öncesi/<34 hafta) ve geç başlangıçlı (34 hafta ve sonrası/34≥ hafta) preeklampsi olarak da sınıflandırılmaktadır (Ching ve ark., 2015; Purde ve ark., 2015; Tuten ve ark., 2015). Preeklampitik gebelerde altta yatan patoloji ne kadar ağır olursa, klinik bulguların ortaya çıkış haftası da o kadar erken olmaktadır. Erken gebelik haftalarında gelişen preeklampsi, plasenta oluşum sorunu sonucu ortaya çıkmakta ve fetus ile annede ciddi komplikasyonlara neden olmaktadır. Geç gebelik haftalarında gelişen preeklampside ise plasentanın düzgün oluşmasına karşın annenin gebeliğe verdiği aşırı tepki sonucu oluştuğu düşünülmektedir (Ching ve ark., 2015). Erken başlangıçlı preeklampsi daha ciddi sonuçlara neden olup, genellikle yetersiz plasental disfonksiyon, intrauterin gelişme geriliği, anormal uterin ve umbilikal arter Doppler değerlendirme, düşük doğum ağırlığı, perinatal ölüm dahil olumsuz fetal ve maternal sonuçlar ile ilişkilendirilmiştir (Ching ve ark., 2015; Tuten ve ark., 2015). Geç

başlangıçlı preeklampside ise plasenta daha az etkilenmekte, normal fetal büyüme, normal uterin ve umbilikal arter Doppler değerlendirme, normal doğum ağırlığı ile ilişkili olup; endotel hasarı, sistemik inflamasyon ile hiperlipidemi ve obezite gibi metabolik sendrom özellikleri ile ilişkilendirilmiştir (Redman, 2014; Ching ve ark., 2015; Hansson ve ark., 2015; Tuten ve ark., 2015).

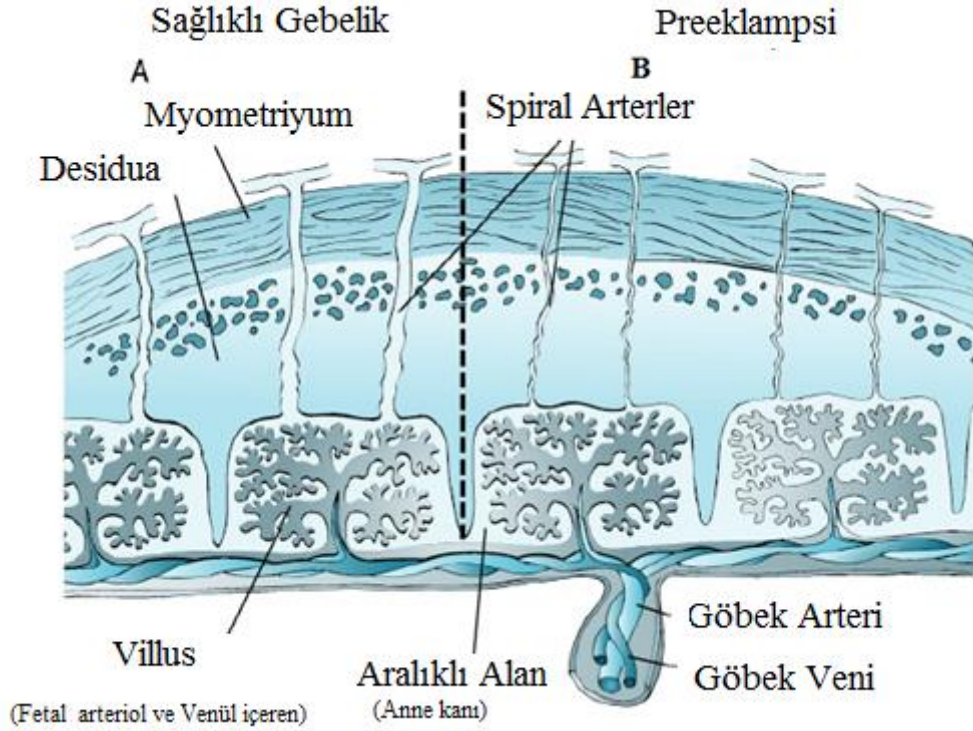
2.2. Preeklampsinin Patofizyolojisi

Preeklampsi anormal plasental perfüzyon, endotel disfonksiyonu ve artmış inflamatuvar yanıtın meydana geldiği bir gebelik komplikasyonudur (Ephraim ve ark., 2014; Siddiqui, 2014).

Preeklampsinin semptom ve bulguları çok iyi bilinmesine rağmen, etyolojisi halen bilinmemektedir. Yapılan pek çok çalışmaya rağmen varılan nokta birkaç hipotezden öteye gidememiştir. Bunun en önemli nedeni preeklampsinin bir insan hastalığı olmasıdır (Winn ve ark., 2011; Hansson ve ark., 2015). Hiçbir hayvan modeli ise preeklampsiyi tam olarak karşılayamamaktadır. Bu durum bilimsel çalışmalarda bir basamak olan hayvan deneylerini önemsiz hale getirmektedir (Müller-Deile ve Schiffer, 2014). Diğer bir unsur, hastalığın hangi gebede ve ne zaman ortaya çıkacağına bilinmemesidir. Bunun sebebi olarak, altta yatan temel patolojiye annenin vermiş olduğu yanıtın her vakada farklı zamanlarda ortaya çıkması gösterilebilir. Preeklampsi nedenleri üzerinde devam eden araştırma ve tartışmalar bu hastalığın, teoriler hastalığı olarak tanımlanmasına neden olmaktadır (Duhing ve Shennan, 2015; Hansson ve ark., 2015).

Preeklampsi yaygın vazospazm, endotelial disfonksiyon ve sekonder azalmış organ perfüzyonu ile seyreden bir hastalıktır. Preeklampsinin gelişimi iki aşamada oluşmaktadır. İlk aşama plasental perfüzyon yetersizliği ile sonuçlanan maternal spiral arterlerin yetersiz gelişimini içermektedir. İkinci aşama ise hipertansiyon, proteinüri ve ödem ile sonuçlanan yaygın endotel disfonksiyon ile sonuçlanmaktadır (Chen ve ark., 2014). Araştırmacılar, hastalığın belirtilerinin gebeliğin ikinci yarısında ortaya çıkması ve doğumdan sonra klinik bozuklukların düzelmesi nedeniyle, preeklampsiyi plasental bir hastalık olarak tanımlamaktadır (Ephraim ve ark., 2014; Gathiram ve Moodley, 2016). Plasenta anne ve fetusa ait iki dolaşım

sistemini birbirinden ayıran en önemli organdır (Aires ve Dos Santos, 2015; Pannopnut ve ark., 2015). Plasentanın oluşumu çok erken dönemlerde başlamaktadır. Embriyo rahim duvarına yerleştikten sonra hücreler farklılaşarak iç ve dış olmak üzere iki tabakalı bir görünüm kazanmaktadırlar. İç hücreler (embriyoblastlar) embriyonun tüm yaşamı boyunca sahip olacağı hücreleri oluşturmaktadır. Trofoblast adı verilen hücreler ise fetusun doğuma kadar anne karnındaki yaşamına ve gelişimine destek olacak olan plasentayı meydana getirmektedir (Aires ve Dos Santos, 2015). Placenta maternal ve fetal kan dolaşımı arasında aktif bir ara yüz oluşturarak; besin taşınımı, hormon üretimi ve immünolojik bariyer görevi dahil olmak üzere fetal gelişim için kritik çok sayıda fonksiyondan sorumlu hayati bir organdır (Jansson ve Powell, 2013; Pavlov ve ark., 2014; Burton ve Fowden, 2015). Fetus için uygun ortamı sağlayan placenta oluşumunda her şey yolunda giderse sağlıklı bir gebelik gerçekleşmektedir (Fisher, 2004; Roberts ve Hubel 2009; Jansson ve Powell, 2013). Placenta oluşumu sırasında normal gebelerde trofoblastik hücrelerin arteriol duvarlarını işgal etmesi sonucu vazodilatasyon yapan damarlar oluşmaktadır. Preeklampitik gebelikte ise trofoblastik hücreler yayılamadıkları için vazokonstriksiyon yapan daha küçük çaplı damarlanma oluşmakta ve bunun sonucunda plasental hipoperfüzyon gelişmektedir (Şekil 1). Preeklampside vazospazm sonucu kan akımına karşı direnç ve arter basıncında artış meydana gelmektedir (Chen ve ark., 2014). Bu nedenle preeklampitik gebelerde vazokonstriksiyona bağlı olarak damar duvar direnci artmakta, hipertansiyon ve eş zamanlı olarak endotelial hasar oluşmaktadır (Chen ve ark., 2014; Cohen ve ark., 2015).



Şekil 1. Preeklampside spiral arterlerin modellenmesi

Gebeliğin çeşitli döneminde fizyolojik olarak serum lipid profilinde değişiklikler görülmektedir. Normal gebelikte bu değişim artmış TG, TK, LDL-K ve HDL-K düzeyleri ile karakterize olup, hiperlipidemi ile ilişkilendirilmiştir (Ephraim ve ark., 2014; Siddiqui, 2014). Ancak normal gebelikte görülen hiperlipideminin aterojenik olmayıp hormonal kontrol altında olduğu belirtilmektedir (Sharami ve ark., 2012). Preeklampsi öyküsü olan gebelerde ise normal gebelere göre lipid profilinde patolojik değişikliklerin meydana geldiği bildirilmektedir (Charlton ve ark., 2014). Preeklampitik gebelerde TG, serbest yağ asidi, TK ve LDL-K düzeylerinin belirgin ölçüde arttığı, HDL-K düzeylerinin ise azaldığı belirtilmektedir (Ephraim ve ark., 2014; Siddiqui, 2014). Bu gebelerde TG düzeylerinde meydana gelen artışın LDL-K'ün oksidasyona duyarlılığını artırdığı bildirilmektedir (Gratacos ve ark., 2003; Charlton ve ark., 2014). Okside LDL endotel fonksiyonu üzerinde zararlı etkilere neden olmaktadır (Charlton ve ark., 2014). Son yıllarda yapılan araştırmalar, HDL-K düzeylerindeki azalmanın preeklampsi patogenezinde önemli olabileceğini bildirmektedir (Gohil ve ark., 2011; Ephraim ve ark., 2014). HDL yapısında yer alan antioksidan etkili enzimler olan PON1 ve PAF-AH'ın, oksitlenmiş

lipidleri uzaklaştırarak HDL'ye anti-aterojenik özellik kazandırdığı belirtilmektedir (Bayrak ve ark., 2005; Kontush ve Chapman, 2006). Okside lipidler arter duvarını etkileyerek güçlü pro-inflamatuvar cevap oluşturmaktadır (Kontush ve Chapman, 2006).

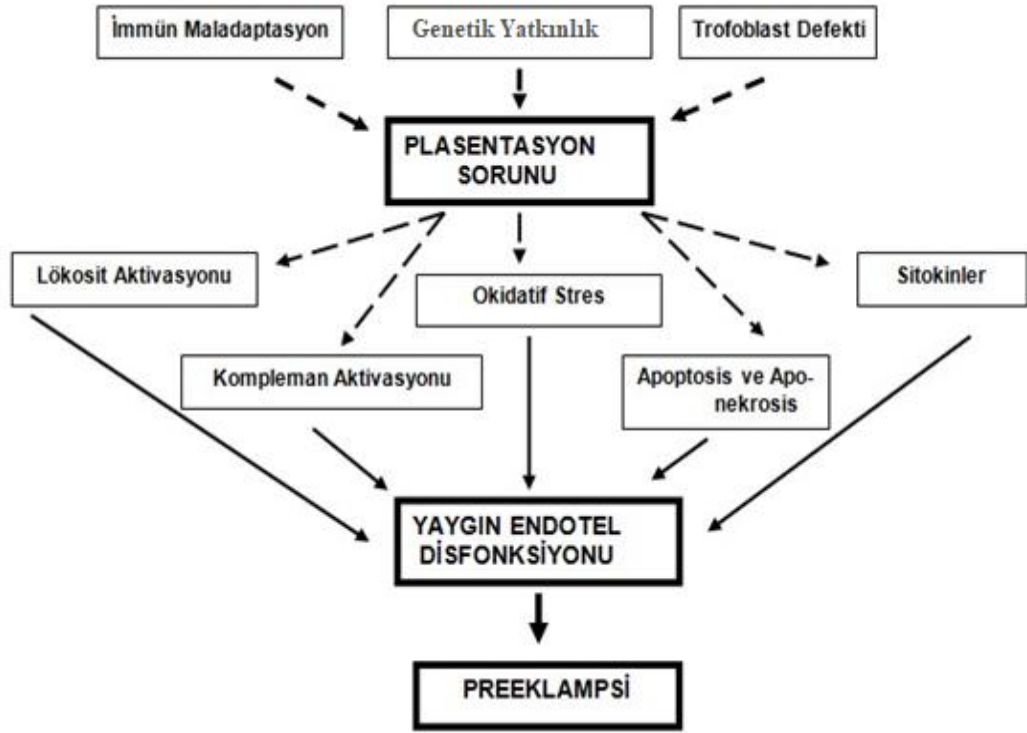
Preeklampitik gebelerde lipid profilinde görülen patolojik değişikliklerin endotelde adezyon molekül ekspresyonu, sitokin salınımı ve serbest radikal üretimini artırmanın yanı sıra, endotelin vazodilatasyon ve antikoagülan özelliklerini azalttığı bildirilmektedir (Şekil 2) (Singh ve ark., 2013). Preeklampside görülen serbest radikallerin plasental hipoperfüzyon sonrası gelişen oksidatif stres sonucu meydana geldiği ileri sürülmektedir. Bu serbest radikallerin sistemik dolaşıma katılarak bütün vücutta damar endotelinde lipid peroksidasyonuna ve yaygın oksidatif hasara yol açabileceği belirtilmektedir (Şekil 2) (Hansson ve ark., 2015). Preeklampside plazma lipid peroksidasyon ürünleri ve serbest radikaller başta endotel hücrelerinde olmak üzere, eritrosit, trombosit ve trofoblastik hücrelerin membran lipitlerini etkileyerek fonksiyonlarını bozduğu, membran geçirgenliğini etkilediği bildirilmektedir (Şekil 2) (Borzyccowski ve ark., 2006). Preeklampitik gebelerde artan oksidatif stresin, azalan antioksidan savunma ile endotel disfonksiyonuna aracılık ettiği belirtilmektedir (Lamarca, 2010).

Endotel hücreleri, trombosit adezyonu, inflamasyon, fibrinoliz ve vasküler proliferasyonu düzenleyen moleküller salgılayarak damar homeostazını korumaktadır (Torisu ve ark., 2016). Oksidatif stres durumunda endotel hücreleri koruyucu özelliklerini kaybederek pro-inflamatuvar moleküller sentezlemektedir. Preeklampitik gebelerde vasküler endotel hasarı oluşumu prostaglandinler, NO, endotelin, vasküler büyüme faktörü, immünolojik faktörler, inflamatuvar faktörler ve anormal endotelial hücre aktivasyonu ile yakın ilişki göstermektedir (Şekil 2) (Spracklen ve ark., 2014; Perez-Sepulved ve ark., 2015). Preeklampitik gebelerde endotel hücre hasarı nedeniyle; normal gebelikte artan NO, prostasiklin gibi vazodilatör mediatörlerin daha az sentezlenip pıhtılaşmaya yatkınlık oluşturduğu belirtilmektedir. Yapılan çalışmalar normal gebelerde, endotelden salınan vazodilatör prostaglandin I2 (prostasiklin, PGI2)'nin arttığını, vazokonstrüktör tromboksan A2 (TXA2)'nin ise azaldığını göstermektedir. Preeklampside ise endotel disfonksiyon

sonucu PGI2 salınımı azalmaktadır (Schramm ve Clowse, 2014). Endotel disfonksiyonu sonucu, NO gibi vazodilatör ajanların salınımında meydana gelen azalmanın hipertansiyon gelişimine neden olabileceği düşünülmektedir. NO yıkım ürünlerinin, preeklampitik gebelerde arttığı ve bunun uteroplasental üitedeki azalmış kan akımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Matsubara ve ark., 2015). Endotelin-1 (ET -1); NO etkilerine zıt olarak, ET reseptörleri ile sistemik ve koroner damarlarda güçlü vazokonstrüksiyona, monosit adezyon artışına, makrofaj aktivasyonuna, vasküler düz kas proliferasyonuna ve migrasyonuna yol açabileceği düşünülmektedir (Mathew ve ark., 1996). Endotel hücrelerinden bir vazokonstrüktör peptid olarak üretilen ET-1'in plazma düzeylerinin preeklampitik gebelerde arttığı ve hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Fiore ve ark., 2005). Preeklampside zayıf damarlanmaya neden olan kronik iskemi, plasentanın ürettiği vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), plasental büyüme faktörü (PIGF) ve çözünebilir fms-benzeri tirozin kinaz-1 (sFlt-1) gibi anjiyogenik faktörler ile ilişkilendirilmiştir (Schramm ve Clowse, 2014). VEGF, kan damarlarının genişlemesini teşvik ederek endotel hücrelerinin işlevlerini düzgün bir şekilde yapmasını desteklemekte ve damar duvarında NO üretimini uyarmaktadır. Çalışmalarda, VEGF'nin preeklampsili gebelerin serumlarında seviyelerinin değişim gösterdiği belirtilerek, artmış uteroplasental damar direncine paralel olarak arttığı ileri sürülmektedir (Fan ve ark., 2014; Possomato-Vieira ve Khalil, 2016). sFlt-1 doğal olarak oluşan VEGF antagonisti olup serbest VEGF reseptörüne bağlanmakta ve VEGF'yı işgal etmektedir. sFlt-1 düzeyleri genellikle gebeliğin ilk yarısında sabit kalırken son trimester de yükselir. Normal gebelerde ilk iki trimester da artan PIGF düzeyleri, son trimester da azalmaktadır. Preeklampitik gebelerin kan örneklerinde gebelik süresince PIGF düzeylerinin azaldığı, sFlt-1 düzeylerinin ise gebeliğin ortalarından itibaren artmaya başladığı belirtilmiştir (Schramm ve Clowse, 2014; Duhing ve Shennan, 2015; Perez-Sepulveda ve ark., 2015).

Endotel hücrelerin immün ve inflamatuvar olayları düzenleyen birçok işlevi bulunmaktadır. Bu hücrelerin işlevlerinin bozulması lökositler, trombositler ve nötrofillerin aktivasyonu ile birlikte yaygın inflamatuvar reaksiyonlarının başlamasına neden olmaktadır (Powe ve ark., 2011). Artmış sistemik inflamatuvar yanıtın preeklampsinin klinik belirtilerinin temeli olduğu düşünülmektedir. Ancak

preeklampside bu inflamatuvar yanıtın nedeni bilinmemektedir. Araştırmacılar preeklampside inflamatuvar yanıtın artmasına neden olan etkenlerin; damar içinde inflamatuvar reaksiyonlardan (lökosit aktivasyonu, pıhtılaşma basamakları aktivasyonu ve endotel disfonksiyonu) kaynaklı olabileceğini belirtmektedir (Şekil 2) (Mihu ve ark., 2015). Bu nedenle normal gebeler ile karşılaştırıldığında preeklampitik gebelerin dolaşımalarında nötrofillerin ve monositlerin aktivasyon eğiliminin arttığı bildirilmektedir (Hung ve ark., 2012; Mihu ve ark., 2015). Nötrofil ve monosit aktivasyonunun MPO enziminin salgılanmasını tetiklediği belirtilmektedir. MPO, başlıca oksidatif stres ve endotel disfonksiyonuna sebep olan serbest radikallerin güçlü bir kaynağı olup hipokloröz asit (HOCl) etkisi ile antioksidan tüketimine neden olabileceği bildirilmektedir (Hung ve ark., 2012). Preeklampside bağışıklık sisteminin elemanları olan nötrofil, monosit, makrofaj, doğal öldürücü hücreler (NK hücreleri) ve CD4, CD8 T hücreleri gibi hücrelerin de aktive olduğu bilinmektedir. Preeklampitik gebelikte lökosit aktivasyonu ile birlikte IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α gibi pro-inflamatuvar moleküller ve adhezyon molekülleri (ICAM-1, VCAM-1) de aktive olmaktadır (Molvarec ve ark., 2011; Raghupathy, 2013). Preeklampside bu moleküllerin aktivasyonunun endotel hücrelerin aktivasyonuna neden olduğu belirtilmektedir (Borzyccowski ve ark., 2006; Raghupathy, 2013). Aktive olan endotel hücreleri, adezyon molekülleri ile kemoatraktanları eksprese etmekte ve lökositlerin damar yatağını işgal etmelerine neden olmaktadır. Ayrıca normal gebelerde yardımcı T hücreleri-2 (Th2)'nin aktivasyonu yardımcı T hücreleri-1 (Th1)'den daha fazla bulunmaktadır. Preeklampitik gebelerde ise durum tam tersi olmaktadır. Bu gebelerde Th1 hücrelerinin aktivasyonu sonucu salınan sitokinlerin plasenta oluşumu ve endotel fonksiyonları açısından olumsuzluklara neden olabileceği ileri sürülmüştür (Raghupathy, 2013; Mihu ve ark., 2015).



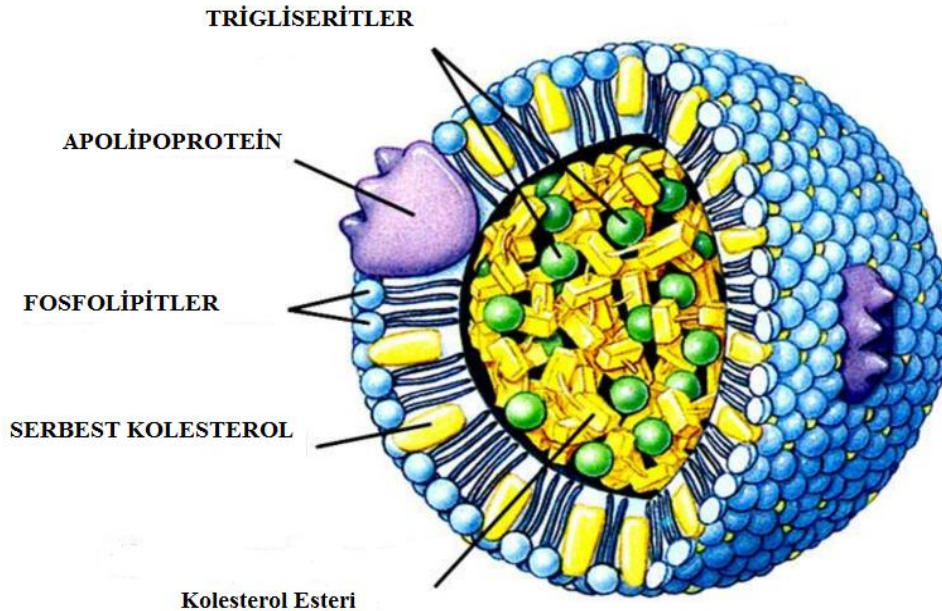
Şekil 2. Preeklampsi oluşum mekanizması

2.3. Lipid ve Lipoprotein Metabolizması

Lipidler başlıca karbon ve hidrojen atomlarından oluşan, suda çözünmeyen (hidrofobik) organik moleküllerin heterojen bir grubunu oluşturmaktadır. Lipidler yağ asitleri ve kompleks lipidler (trigliseridler, fosfolipidler ve kolesterol) olmak üzere iki ana grupta incelenmektedirler (Hussain, 2014). Yağ asitleri; vücudun önemli bir enerji kaynağı olup dokularda trigliseridleri oluşturmak üzere diğer organik moleküllerle esterleştirilmektedir. Plazmada ise, serbest yağ asitleri şeklinde, albümine bağlı olarak ya da kompleks lipidler halinde lipoproteinlerin üzerinde taşınmaktadırlar. Trigliseridler; bir molekül gliserol ile üç molekül yağ asidinin esterleşmesiyle oluşmaktadır. Vücudun esas enerji deposu olan trigliseridlerin hidrolizi sonucu serbestleşen yağ asitleri, karaciğer ve kas dokusu için önemli bir enerji kaynağı sayılmaktadır (Cohen ve Fisher, 2013). Fosfolipidler; bir molekül gliserole/sfingozine bir veya iki molekül yağ asidi ve bir molekül fosfatın esterleştirilmesi ile oluşmaktadırlar. Fosfolipidler hidrofobik ve hidrofilik moleküllerin bir araya gelmelerini sağlayarak, bu yapıların su-lipid sınırında

fonksiyon görmelerine etki etmektedir. Bu nedenle fosfolipidler hücre membranlarının ve lipoproteinlerin yüzey tabakalarının önemli birer elemanı sayılmaktadır. Steran halkasına bağlı sekiz karbonlu bir yan zincir taşıyan kolesterol; insan vücudunda bulunan ana sterol olarak yer almaktadır. Kolesterol hücre membranlarının yapısal bir bileşeni olup; aynı zamanda steroid hormonların, D vitamini ve safra asitlerinin ön maddesidir. Dolaşımdaki kolesterol düzeyleri esas olarak LDL reseptörü yolu ile kontrol edilmektedir. Bu reseptörler karaciğer hepatositleri dahil olmak üzere, bütün hücrelerin yüzeyinde bulunmakta ve plazmadan LDL-K'ün uzaklaştırılmasında görev almaktadır (Cohen ve Fisher, 2013; Feingold ve Grunfeld, 2015).

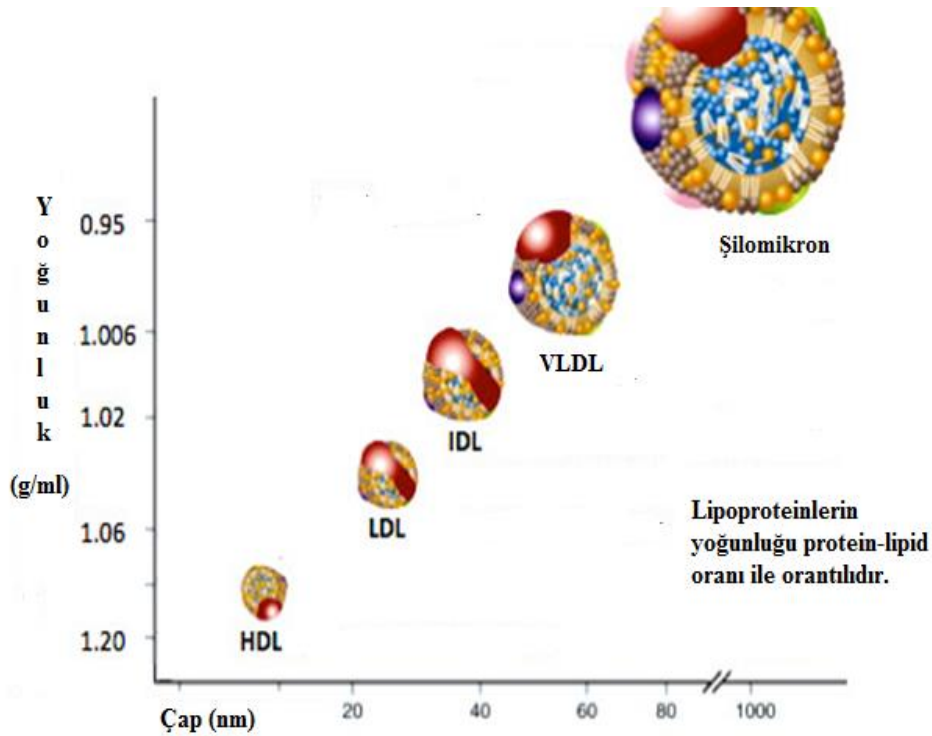
Lipidler suda çözünemeyen bileşikler olduğundan, plazmada apolipoprotein (apoprotein, apo) denilen özgün proteinler ile kompleks oluşturarak lipoprotein adı verilen suda çözünebilir makromoleküller halinde taşınmaktadırlar. Lipoproteinlerin dış kısmında serbest kolesterol ve fosfolipid gibi amfipatik lipidler bulunurken, hidrofobik yapıdaki çekirdek bölümünde ise nonpolar kolesterol esterleri ve trigliseridler bulunmaktadır (Şekil 3) (Harisa ve Alanozi, 2014).



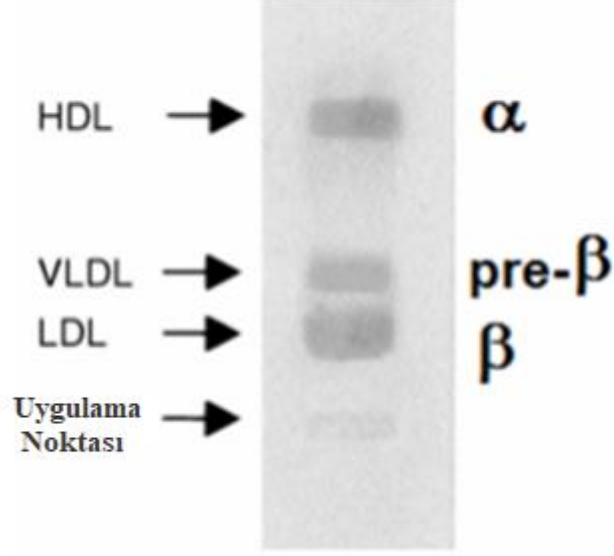
Şekil 3. Lipoprotein partikülünün yapısı

Apolipoproteinlerin temel işlevleri; lipoproteinlerin yapısal bileşeni olmak, suda çözünürlüklerini sağlamak, hücre yüzey reseptörleri için tanıma bölgeleri oluşturmak ve lipoprotein metabolizmasında görev alan enzimlerin aktivitelerinin düzenlenmesini sağlamaktır. Ayrıca Apo B ve Apo E gibi apoproteinler lipoprotein partikülünün metabolize olması ve yıkımından sorumludur (Harisa ve Alanozi, 2014; Feingold ve Grunfeld, 2015).

Lipoprotein partikülünün yoğunluğu, partikülde bulunan lipid ve proteinlerin miktarları ile ilişkilendirilmektedir. Partiküllerin lipid çekirdeğindeki kolesterol içeriği azaldıkça, partikülün hacmi küçülmektedir. Lipoproteinler, ultrasantrifügasyonda büyük ve hafif olanların üstte, küçük ve ağır olanların altta birikmelerine göre beş sınıfa ayrılmaktadır (Şekil 4). Bunlar: şilomikronlar, VLDL, orta yoğunluklu lipoproteinler (IDL), LDL ve HDL'dir. Ayrıca lipoproteinler elektroforetik ortamdaki hareket özelliklerine (mobilitelerine) göre de sınıflandırılmaktadır. Elektroforezde; şilomikronlar uygulama noktasında (orjinde), VLDL pre- β fraksiyonunda, LDL β fraksiyonunun da, HDL ise α fraksiyonunda kalacak şekilde ayrılmaktadırlar (Şekil 5) (Feingold ve Grunfeld, 2015).



Şekil 4. Lipoproteinlerin yoğunluklarına göre gösterimi



Şekil 5. Lipoproteinlerin elektroforezdeki ayrılmasının basit bir gösterimi

Şilomikronlar; lipoproteinlerin hacmi en büyük, yoğunluğu en küçük olan sınıfını oluşturmaktadır. Şilomikronlar besinsel trigliserid, kolesterol, yağda çözünen vitaminler ve kolesterol esterlerini periferik dokulara taşınmasını sağlamaktadırlar. Total partikül ağırlığının %80'den fazlasını trigliseridlerin oluşturduğu şilomikronların, sadece %1-2'sini apolipoproteinler oluşturmaktadır. Başlıca apoproteini Apo B-48 olan şilomikronlar yapılarında Apo A-1, Apo A-IV, Apo E, Apo C-II ve Apo C-III gibi apolipoproteinleride bulundurmaktadırlar (Feingold ve Grunfeld, 2015). Barsak mukoza hücrelerinden sentezlendikten sonra lenfatik sistem aracılığı ile genel dolaşıma katılan şilomikronlar bu geçiş sırasında HDL'den Apo E, Apo C-II ve Apo C-III'ü alırken; HDL'ye bir miktar fosfolipid vermektedir. Şilomikronların yapısındaki trigliseridler lipoprotein lipaz (LPL) tarafından hidroliz edilerek partikül boyutu küçülmekte ve yoğunluğu artmaktadır. Hidroliz sonucu açığa çıkan yağ asitleri depolanmak ya da enerji sağlamak amacı ile hedef dokulara aktarılmaktadır. Şilomikronların yapısında bulunan Apo C'ler ise HDL'ye geri dönmektedir. Yapısındaki trigliseridlerin, fosfolipidlerin, apolipoproteinlerin bir kısmını kaybeden şilomikronlar, şilomikron kalıntılarına dönüşmektedir. Şilomikron kalıntıları karaciğerde Apo E'yi tanıyan reseptörler ile reseptör aracılı endositoz

yoluyla alınarak plazmadan uzaklaştırılmaktadır (Hussain, 2014; Feingold ve Grunfeld, 2015).

Şilomikronlar dışında vücudun hücrelere lipid transferinden sorumlu trigliserid açısından zengin önemli bir diğer lipoprotein sınıfı ise VLDL'dir. VLDL'nin esas fonksiyonu endojen olarak sentezlenen trigliseritlerin periferel dokulara taşınmasını sağlamaktır. VLDL yapı ve içerik olarak şilomikronlara benzese de, trigliserid içeriğinin daha az, kolesterol, fosfolipid ve protein içeriğinin daha fazla olması ile şilomikronlardan ayrılmaktadır. VLDL'ler karaciğerden direkt olarak kana apolipoprotein B-100 içeren "olgunlaşmamış" VLDL partikülleri olarak salınırlar. Plazmada HDL'den Apo C-I, Apo C-II, Apo C-III ve Apo E'yi alarak olgun VLDL haline dönmektedir. VLDL dolaşımında HDL'den kolesterol ester transfer proteini (KETP) aracılığı ile kolesterol artar, karşılığında HDL'e trigliserid vermektedir. Böylece VLDL'nin çekirdeği kolesterol esterlerinden zengin hale gelmektedir. VLDL ekstrahepatik dokuların kapiller endotelinde bulunan LPL'nin kataliziyle trigliseridlerini kaybederek VLDL kalıntıları haline dönüşmektedir (Cohen ve Fisher, 2013; Feingold ve Grunfeld, 2015). Bu arada Apo C'lerini HDL'ye geri vermektedir. VLDL kalıntılarının bir kısmı karaciğer tarafından Apo B ve Apo E'yi tanıyan reseptörler yoluyla alınmaktadır. LPL etkileşiminin artması ile VLDL'nin trigliseridleri tüketilir ve partikül kolesterol esterlerinden zenginleşir. Daha küçük ve daha yoğun hale gelen partikül IDL olarak adlandırılmaktadır. IDL plazmada çok düşük konsantrasyonlarda bulunmaktadır. IDL büyüklük ve içerik açısından VLDL ve LDL arasında yer almaktadır. Başlıca apoproteinleri apolipoprotein B-100 (Apo B-100) ve Apo-E'dir. IDL iki şekilde metabolize edilir; birincisi Apo E'yi tanıyan LDL reseptörü aracılığıyla karaciğere alınır ve burada yıkılır. İkinci olarak ise LDL'ye dönüştürülmektedir (Cohen ve Fisher, 2013; Feingold ve Grunfeld, 2015).

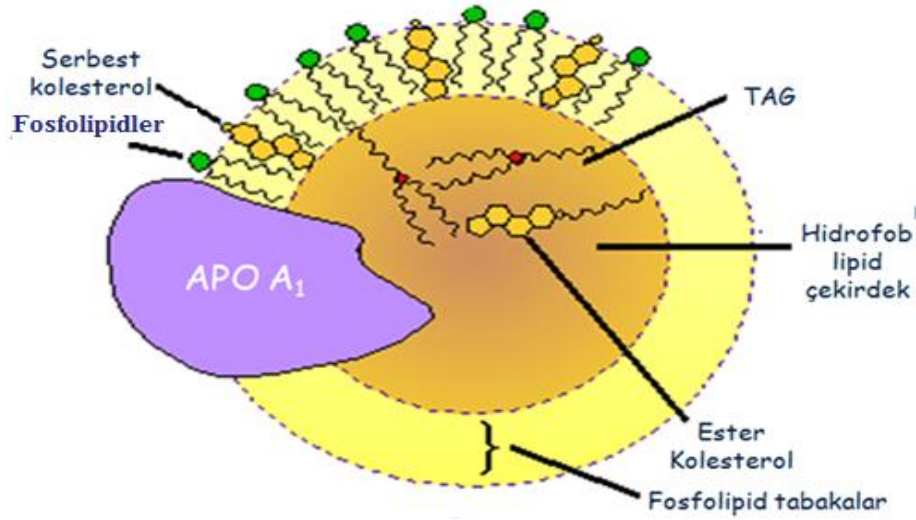
LDL, plazma kolesterolün yaklaşık % 70'ini taşıyan kolesterolce zengin lipoproteindir. LDL'nin hemen hemen tümü VLDL'nin yıkımı sonucunda oluşmaktadır. LDL, trigliserid içeriği çok az, kolesterol ve kolesterol esterlerinden zengin bir lipoproteindir. Temel apoproteini apo B-100 dür. Her LDL partikülü bir molekül Apo B-100 içermektedir. Ekstrahepatik dokular, ApoB-100'ü tanıyan spesifik yüzey reseptörlerine sahiptirler. Apo B-100'ü tanıyan reseptörler, kolesterol

ve kolesterol esterlerinin dokular tarafından alınmasına aracılık etmektedirler. LDL'nin 2/3'ü karaciğer tarafından LDL reseptörleri ile tanınıp alınırken, 1/3'ü ise periferik hücreler tarafından alınmaktadır. LDL'nin yapısındaki fosfolipid, trigliserid ve ester kolesteroldeki yağ asitleri oksitlenebilmektedir. Oksitlenmiş LDL'nin aterom plaklarının oluşumunda etkili olduğu belirtilmektedir (Cohen ve Fisher, 2013; Feingold ve Grunfeld, 2015).

Plazmada LDL düzeylerinin artması, LDL-K'nin intimaya geçişine neden olmaktadır. Damar duvarını geçerek intimaya yerleşen LDL'nin burada subendotelyal matrikse bağlandığı belirtilmektedir. Matriste bulunan proteoglikanların LDL'ye olan ilgileri burada LDL'nin birikmesine neden olmaktadır (Zengin, 2011). LDL oksidasyona ilk olarak endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofajlar tarafından başlatılmaktadır. Bu aşamada LDL yapısındaki Apo B-100 değişmediğinden bu LDL'ye minimal modifiye LDL (mm LDL) denilmektedir. mm LDL daha sonra makrofajlardan salgılanan serbest radikaller, lipooksijenazlar ve aldehitler tarafından ileri derecede oksitlenmektedir. Bu aşamada LDL'nin yapısal apolipoproteini olan Apo B-100'ün de oksidasyona uğradığıda belirtilmektedir (Zengin, 2011). Okside LDL (Ox-LDL), endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofajlar tarafından salgılanan monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1)'in salınımı uyararak monositleri intimaya çekmektedir. Dokuya geçen monositler burada, makrofaj koloni stimule edici kemotaktik faktör (MCSF)'ün etkisi ile makrofajlara dönüştürülmektedir (Zengin, 2011). Ox-LDL makrofajların üzerinde bulunan CD36 ve çöpçü reseptörleri (scavenger reseptör A) tarafından fagosite edilmektedir. Ox-LDL, makrofajlardan IL-1 salınımını uyararak, hem düz kas proliferasyonunu, hem de endotelin lökositlere olan adezyonunu arttırmaktadır. Ox-LDL, tromboplastin ve plazmojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) sentezini indükleyerek koagulasyon yolunu da etkilemekte ve ayrıca tümör nekroz faktörü (TNF) ile trombositlerden türeyen büyüme faktörü (PDGF) gibi genlerin ekspresyonunu uyarmaktadır. PDGF, düz kas hücreleri için kemotaktik bir ajan olup, bu hücrelerin intimaya geçişini aktive etmektedir. Ayrıca ox-LDL vazokonstriktör ET-1 üretimini uyarırken, vazodilatör NO üretimini azaltmaktadır. Makrofajlar normal LDL'yi sınırlı miktarda alırken, okside LDL'yi çöpçü reseptörleri aracılığıyla kontrolsüz bir şekilde alarak köpük hücre oluşumuna neden olmaktadır. Köpük hücrelerinin toplanması ve düz kas

hücrelerinin intimaya geçmesi intimanın kalınlaşmasına neden olmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar HDL yapısında yer alan enzimlerin, LDL oksidasyona karşı koruduğunu ve ox-LDL'nin uyardığı inflamatuvar yanıt sonucu oluşan hasarı önlediğini göstermektedir (Zengin, 2011; Lu ve Gursky, 2013; Rafieian-Kopaei ve ark., 2014; Yao ve ark., 2014; Seo ve ark., 2015).

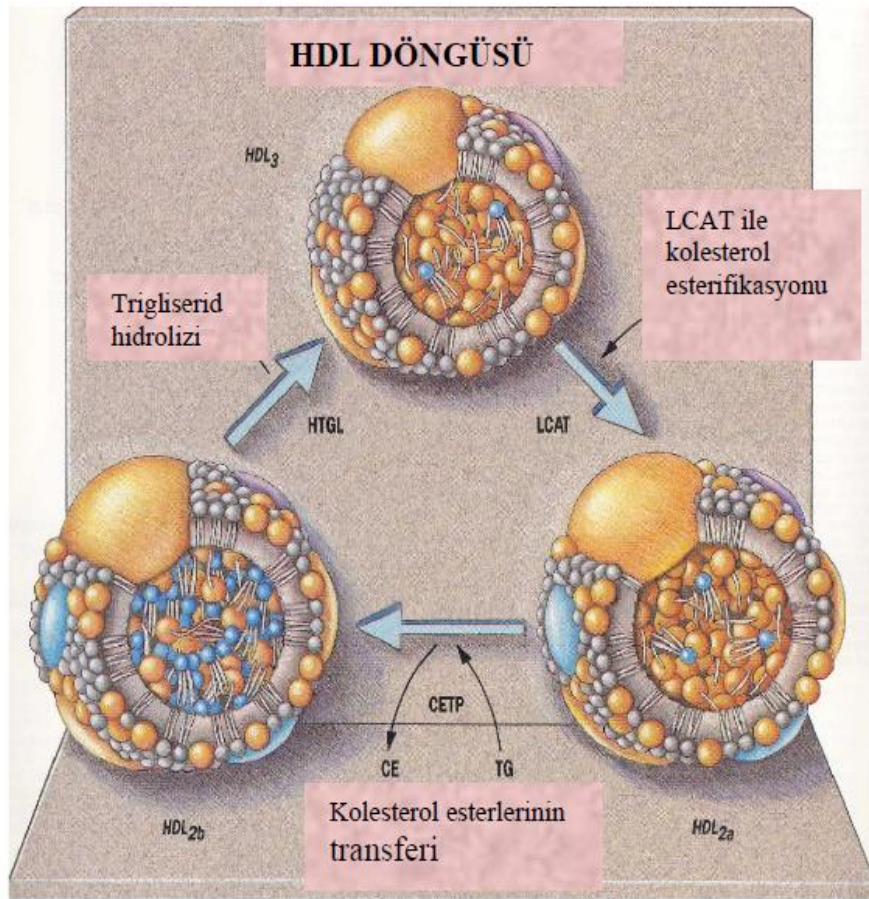
HDL en küçük ve en yoğun lipoprotein partikülüdür. Yapısının %50'sini proteinler, %50'sini lipitler oluşturmaktadır. Yüksek oranda protein içeren ve trigliserid içeriği en az olan lipoproteindir. Başlıca apoproteinleri Apo A-1 ve Apo A-II'dir. Yapısında Apo IV, Apo C-I, Apo C-II, Apo C-III ve Apo E de bulunmaktadır. HDL'nin birçok alt sınıfı bulunmakta ve her birinin lipid içeriği, apolipoproteinleri, enzimleri ve lipid transfer proteinleri farklılık göstermektedir (Boes ve ark., 2009). Karaciğer ve barsakta sentezlenen HDL (pre-HDL) disk şeklinde olup; yapısında Apo A-1, Apo A-II ve çok az miktarda fosfolipid bulundurmaktadır.



Şekil 6. HDL partikülünün yapısı

Yeni sentezlenmiş HDL karaciğer dışı dokuların hücre membranlardan ve diğer lipoproteinlerden serbest kolesterol almaktadır. Lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT) enzimi tarafından kolesterol esterlerine dönüştürülen serbest kolesterol, HDL'nin çekirdek kısmında biriktirmeye başlanmaktadır. Böylece disk

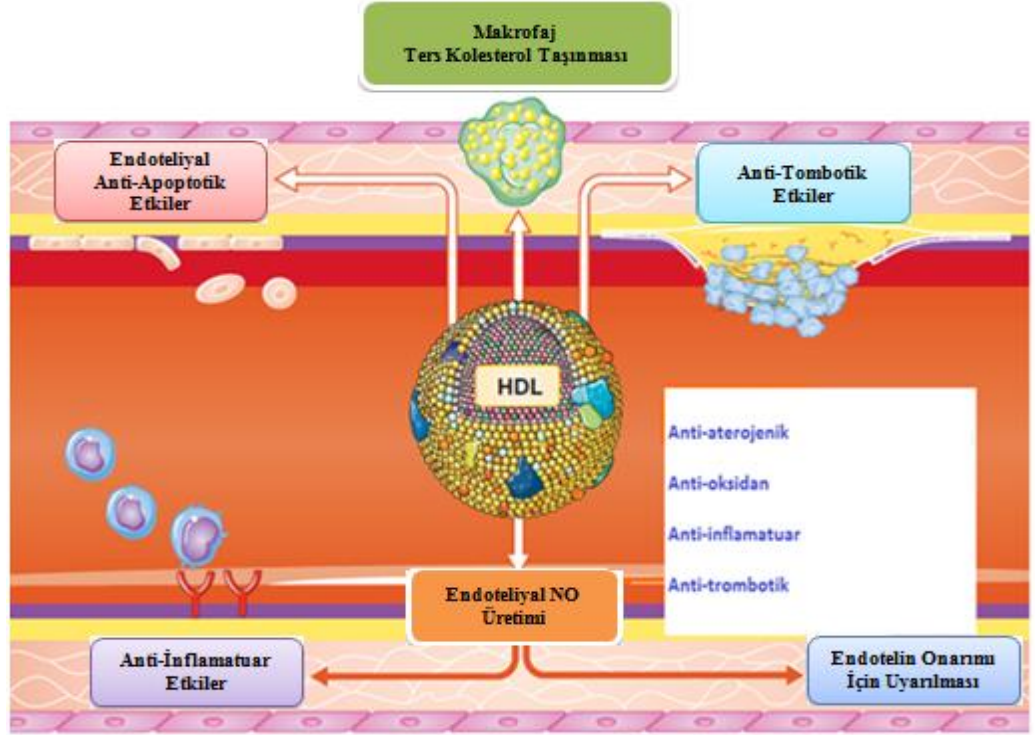
şeklindeki olgunlaşmamış HDL küre biçimini almaya başlayarak en küçük HDL formu olan HDL3 oluşmaktadır. HDL3 serbest kolesterolün mükemmel bir alıcısı olup, alınan ve esterleştirilen serbest kolesterol miktarı arttıkça, partikülün boyutu büyümekte ve HDL2a oluşmaktadır. HDL2a kolesterol esterlerini KETP aracılığıyla VLDL'deki trigliseridler ile değiştirerek HDL2b'ye aktarmaktadır. Trigliseridden zengin HDL2b'nin hepatik kapiller endotelde yerleşmiş durumdaki hepatik lipaz (HL) enziminin etkisi ile içerdiği trigliseridler hidroliz edilir ve yeniden HDL3 oluşmaktadır. Bir kısım HDL2b ise karaciğer tarafından Apo A-1'i tanıyan reseptörleri sayesinde dolaşımdan alınmaktadır. HDL döngüsü olarak adlandırılan bu süreç periferik dokulardan kolesterolün alınıp karaciğere taşınmasında önemli sayılmaktadır (Şekil 7) (Boes ve ark., 2009; Azevedo ve ark., 2011).



Şekil 7. HDL döngüsü

Kolesterolün HDL tarafından toplanması ve karaciğere taşınması işlemi ters kolesterol transportu olarak adlandırılmaktadır (Koivuniemi ve ark., 2013). HDL metabolizmasında etkili olan üç anahtar reseptör belirlenmiştir; bunlar ABCA1 (ATP Bağlayıcı Kaset Taşıyıcı Protein A-1), ABCG1 (ATP Bağlayıcı Kaset Taşıyıcı Protein G-1) ve çöpçü reseptörü sınıf B tip I (SR-BI)'dir. HDL, ABCA1 reseptörü ile ekstra hepatik hücrelerden serbest kolesterol, fosfolipid ve sfingolipid almaktadır. HDL'nin ABCA1 reseptörüne bağlanmasında Apo A-1 rol oynamaktadır. ABCA1 hücrel kolesterol çıkışının majör düzenleyicisidir ve esterleşmemiş kolesterolü hücreden ATP bağımlı taşıma mekanizmaları yoluyla uzaklaştırmaktadır. ABCG1, kolesterol ve fosfolipit taşınmasıyla ilgili olup hücrel lipid homeostazını regüle etmektedir. ABCG1, kolesterolün periferik hücrelerden uzaklaştırılmasında rol oynamaktadır. Serbest kolesterolün pre-β HDL'ye aktarılması ABCA1 tarafından, kolesterolün HDL2 taneciklerine aktarılması ise ABCG1 tarafından yönlendirilmektedir. SR-B1 HDL ile hücreler arasındaki kolesterol akışına aracılık etmektedir. HDL2a'da bulunan ester kolesterol SR-B1 aracılığı ile karaciğer ve steroid hormon sentezleyen hücrelere taşınabilmektedir. HDL'ye Apo A-1 aracılığıyla bağlanan SR-B1, kolesterol homeostazında, steroid hormon üretiminde ve safra tuzlarının sentezlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (Hafiane ve Genest, 2013; Feingold ve Grunfeld, 2015; Rosenson ve ark., 2016).

Yapılan çalışmalar serum HDL-K düzeyleriyle kardiyovasküler olaylar arasında zıt ilişki olduğunu göstermektedir. Serum total kolesterol ve LDL-K düzeylerinin yüksek; buna karşılık HDL-K düzeylerinin düşük olması, aterosklerotik kalp hastalığı için risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (Rohatgi ve ark., 2014; Brunham ve Hayden, 2015). HDL-K düzeyindeki artışın özellikle kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olayları azaltması HDL'nin koruyucu özelliğini vurgulamaktadır. HDL'nin koruyuculuğu öncelikle ters kolesterol taşınmasından sorumlu olmasıyla ilişkilendirilmektedir. HDL'nin diğer önemli koruyucu özellikleri arasında anti-inflamatuvar, antioksidan ve anti-trombotik etkileri yer almaktadır.

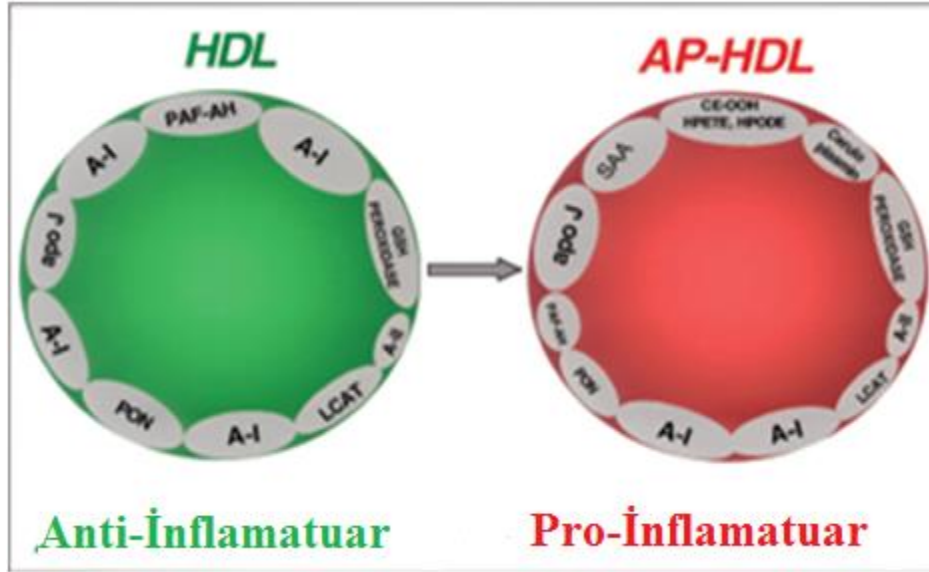


Şekil 8. HDL'nin koruyucu etkileri

HDL'nin antioksidan aktivitesi, LDL oksidasyonunun inhibisyonu ile ilişkilendirilmektedir. HDL, LDL'nin lipid ve protein kısımlarını güçlü bir şekilde koruyarak LDL'de oksitlenmiş fosfolipid ve aldehit grupları dahil çeşitli oksidan ürünlerin birikmesini engellemektedir (Navab ve ark., 2001). HDL'nin antioksidan etkisinin kısmen HDL ile ilişkili enzimlere bağlı olabileceği düşünülmektedir (Chait ve ark., 2005; Kontush ve Chapman, 2006). HDL'nin ana yapısal proteini olan apolipoprotein A-1 (Apo A-1), HDL'nin ters kolesterol taşınmasında önemli rol oynamaktadır. Ayrıca Apo A-1, HDL ile ilişkili reseptörler ve HDL içeriğinde rol oynayan enzimlerin, HDL ile etkileşiminin ayrılmaz bir parçasıdır. HDL'nin anti-inflamatuvar aktivitesi, NO gibi bazı damar genişletici moleküllerin sentezini arttırması, endotel hücrelerinde sitokinler ile uyarılan yapışma moleküllerinin salınımının azaltılması, monosit yapışmasının inhibe edilmesi ve HDL'ye bağlı enzimler tarafından okside olmuş lipidlerin hidrolizini içermektedir (Şekil 8) (Kontush ve Chapman, 2006). Okside lipidler pro-inflamatuvar etkiye yol açarak arteriyel inflamasyonu tetikleyebilir. İnflamasyon, zararlı maddelerin toksisitesini azaltmak ve hasar görmüş dokuları onarmak amacıyla yapılan sistemik bir vücut

tepkisidir. İnflamasyonun, HDL içeriğindeki kolesterol esterlerinde azalmaya, serbest kolesterol, TG ve serbest yağ asitlerinin düzeylerinde ise artışa yol açtığı belirtilmektedir (Feingold ve Grunfeld, 2015). İnflamasyon sırasında HDL metabolizmasında rol oynayan protein ve enzim düzeylerinde belirgin değişikliklerin meydana gelebileceği bildirilmektedir (Feingold ve Grunfeld, 2015). İnflamasyon süresince karaciğerdeki Apo A-1 sentezinde azalma olduğu, bununda HDL oluşumunda azalmaya neden olabileceği belirtilmektedir (Feingold ve Grunfeld, 2015). HDL'nin ters kolesterol taşıma yolundaki basamakların çoğu inflamasyon sırasında olumsuz etkilenmektedir (Şekil 8). Sonuç olarak, inflamasyon durumunda serum HDL düzeylerinde görülen azalmaya ek olarak, HDL'nin anti-aterojenik özelliğide azalmaktadır.

Akut faz cevabı, akut faz proteinlerin indüksiyonu ve lipid metabolizmasındaki değişikliklerde dahil olmak üzere doku iltihaplanmasının yol açtığı çeşitli sistematik değişiklikler olarak tanımlanmaktadır (Hu ve ark., 2008). Karaciğerden salgılanan akut faz proteini olan serum amiloid A (SAA)'nın, inflamasyon sırasında düzeyinin arttığı ve HDL'nin yapısal apoproteini olan Apo A-1'in yerine geçebileceği bildirilmektedir (Navab ve ark., 2001). İnflamasyon sırasında SAA'nın, HDL'nin koruyucu özelliğini azaltarak aterosjenik bir lipoprotein durumuna dönüştürebileceği belirtilmektedir (Zewinger ve ark., 2015). SAA bağlantılı HDL'nin endotelde nitrik oksit (NO) üretimini azalttığı ve buna bağlı olarak endotelde serbest radikal üretiminin arttırdığı ileri sürülmektedir (Zewinger ve ark., 2015). Nötrofiller ve monositlerden salgılanan myeloperoksidaz (MPO)'ın da inflamasyon sırasında salınımı artmaktadır (Annema ve ark., 2010). MPO, Apo A-1'in oksidasyonuna neden olarak HDL'nin antioksidan özelliğini ortadan kaldırmakta ve pro-inflamatuvar HDL oluşumundan sorumlu tutulmaktadır (Peng ve ark., 2008; Undurti ve ark., 2009). HDL düzeyleriyle kardiyovasküler hastalık riski arasındaki zıt ilişki uzun süredir incelenmekte, ancak HDL'nin koruyucu etkisi ile ilgili yoğun araştırmalar ve tartışmalar devam etmektedir (Eren ve ark., 2014; Rye ve Bortner, 2014).



Şekil 9. Akut faz reaksiyonu, pro-inflamatuvar HDL.

2.4. Preeklampside Lipid Metabolizması

Preeklampsi anormal plasantasyon sonucu gelişen plasental iskemi, artmış inflamasyon, endotel hasarı, trombosit agregasyonu, pıhtılaşma sistemi aktivasyonu ve damar direncinin artmasıyla karakterize sistemik bir hastalıktır. Hastalık dislipidemi, inflamasyon, oksidatif stres ve endotel hasarı gibi çeşitli patolojilerle ilişkilendirilmiştir (Gratacos ve ark., 2003; Eiland ve ark. 2012). Preeklamptik gebelikte; plasental iskemi, genetik anormallikler, bağışıklık sistemindeki defektler sorun olarak bildirilse de, son yıllarda yapılan çalışmalar da lipid metabolizmasındaki anormal değişiklikler ile oksidatif strese bağlı endotel disfonksiyonu üzerinde durulmaktadır (Gohil ve ark., 2011; Sharami ve ark., 2012; Ephraim ve ark., 2014).

Gebelik süresince fetusun ihtiyaçlarını karşılamak için annenin vücudunda önemli metabolik değişiklikler meydana gelmektedir. Gebelik boyunca sağlanan metabolik denge, annenin yaşamı ile beraber fetusun büyüme ve gelişiminin de devamını sağlamaya yöneliktir (Soma-Pillayve ark., 2016). Gebelikte anne kendi metabolizmasının enerji gereksinimlerine ek olarak, gelişmekte olan fetusun ihtiyaçlarını da karşılamak zorundadır (Winkler ve ark., 2000). Fetusun özellikle üçüncü trimesterde hızlı büyüme dönemine girmesi ile beraber plasenta yoluyla

sağlanan esansiyel maddelerin geçişi daha da hızlanmaktadır. Anne, fetus için büyük önem taşıyan besin maddelerini koruyabilmek amacıyla kendi enerji gereksinimini başlangıçta yağlar üzerinden sağlamaktadır. Gebelikte annenin fizyolojisi özellikle plasental hormonlar tarafından büyük ölçüde etkilenmektedir. Hormon seviyelerinde meydana gelen değişimler, genellikle glikoz ve lipid metabolizmasını etkileyerek, fetusun gelişimi için geniş bir besin kaynağı sağlamaktadır (Pusukuru ve ark., 2016). Gebeliğin ilk yarısı anabolik dönem olarak adlandırılmakta olup, dolaşımdan trigliseridlerin uzaklaştırılması ve hepatik dokuda trigliseridlerin artan üretimi ile karakterize olmaktadır. Bu dönem sentezlenen trigliseridlerin annenin adipoz dokuda depolanması ile sonuçlanmaktadır. Gebeliğin son zamanları ise katabolik dönem olarak adlandırılmakta olup, plasental hormonlar tarafından hormona duyarlı lipazın uyarılması ve insülin direnci nedeniyle adipositlerden serbest yağ asidi yıkımı artmaktadır (Winkler ve ark., 2000; Charlton ve ark., 2014). Gebelik boyunca kolesterol ve fosfolipid düzeylerinin orta derecede arttığı, trigliserid düzeylerinin ise belirgin bir şekilde yükseldiği belirtilmektedir (Winkler ve ark., 2000). Gebeliğin ilk yarısında karaciğer dışı dokulardaki LPL aktivitesi artmaktadır. LPL, VLDL ve şilomikronların hidrolizini ve oluşan serbest yağ asitlerinin yağ dokuya girişini hızlandırmaktadır. LPL aktivitesinin doğuma doğru giderek azalması ise plazmadaki trigliseridlerin kullanımını engellemekte ve hipertrigliseridemiye neden olmaktadır (Emet ve ark., 2013). Plazma trigliserid artışından sorumlu bir diğer faktörde gebeliğin son dönemlerinde artış gösteren östrojendir. Östrojen VLDL'nin hepatik sentezini arttırarak, hepatik lipaz aktivitesini azaltmakta ve VLDL partikülünde bulunan trigliserid düzeylerinde artışa neden olmaktadır (Charlton ve ark., 2014). Gebelik boyunca sadece VLDL içeriğindeki trigliserid düzeylerinin değil, aynı zamanda LDL ve HDL içeriğindeki trigliserid düzeylerinin de arttığı belirtilmektedir (Winkler ve ark., 2000). Gebelik sürecinde artmaya devam eden LDL-K düzeyleri, gebeliğin son haftalarına doğru en yüksek düzeye ulaşmaktadır. HDL-K düzeyleri ise gebeliğin ortalarına doğru artmakta, gebeliğin sonlarına doğru azalmakta ve daha sonra doğuma kadar sabit kalmaktadır (Emet ve ark., 2013; Pusukuru ve ark., 2016). LDL-K'deki artışın östrojen ve progesteronun karaciğerdeki etkilerine bağlı olduğu belirtilmektedir. HDL-K'ün gebeliğin ilk yarısındaki artışının östrojene, ikinci

yarısındaki azalmasının ise insülin direncinin gelişmesine bağlı olduğu düşünülmektedir (Kayataş Eser ve ark., 2002; Charlton ve ark., 2014).

Normal gebelik aterojenik lipid profili ile ilişkilendirilmekte olup, bu özelliğin hormonal kontrol altında olduğu belirtilmektedir (Sharamı ve ark., 2012; Ephraim ve ark., 2014). Normal gebeler ile karşılaştırıldığında preeklampitik gebelerde, HDL-K düzeylerinin azaldığı, trigliserid, kolesterol ve LDL-K düzeylerinin arttığı bildirilmektedir (Charlton ve ark., 2014; Ephraim ve ark., 2014). Preeklampitik gebelerde görülen anormal lipid düzeylerinin endotelde hasara neden olabileceği belirtilmektedir (Sharamı ve ark., 2012; Charlton ve ark., 2014; Ephraim ve ark., 2014). Preeklampitik gebelerden alınan serumlar ile kültüre edilmiş endotel hücrelerindeki trigliserid içeriğinin, normal gebelere kıyasla üç kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (Karataş Eser ve ark., 2002). Preeklampside trigliserid düzeylerinde görülen bu artışın LDL'nin oksidasyona olan yatkınlığını artırdığı bildirilmektedir (Gratacos ve ark., 2003; Charlton ve ark., 2014). LDL oksidasyonu, LDL yapısındaki doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonu ile birçok aldehitin ve diğer peroksidasyon ürünlerinin oluşturduğu bir reaksiyondur. Ox-LDL, pro-inflamatuvar moleküllerin sentezini artırarak damar duvarından monosit girişine, damar endotel hücrelerinde fonksiyon bozukluğuna ve makrofajların köpük hücrelerine dönüşmesinde rol oynamaktadır (Gratacos ve ark., 2003; Charlton ve ark., 2014). Histolojik çalışmalar preeklampside, plasental sahadaki küçük müküler arterlerin intima ve mediasında akut ateroskleroz olduğunu göstermiştir. Arteriyel ve desidual hücrelerde köpük hücrelerinin varlığı tespit edilmiştir (Gohil ve ark., 2011; Khodzhaeva ve ark., 2015). Preeklampitik gebelerde lipid metabolizmasında görülen bu patolojik değişimlerin endotel disfonksiyonuna aracılık ettiği belirtilmektedir (Sharamı ve ark., 2012; Charlton ve ark., 2014).

Serum HDL-K düzeyleriyle endotel disfonksiyon ve komplikasyonlarının gelişimi arasındaki zıt ilişki uzun süredir bilinmektedir (Eren ve ark., 2014; Rye ve Borter, 2014). HDL'nin anti-aterojenik etkisinin kısmen HDL ile ilişkili enzim ve proteinlere bağlı olduğu düşünülmekte, özellikle PON1 ve PAF-AH enzimleri üzerinde durulmaktadır (Calabresi ve ark., 2003; Podrez, 2010). HDL, NO gibi bazı damar genişletici moleküllerin sentezini arttırmakta, inflamasyonu ve tromboz

oluşumunu önleyici etki gösterir, adezyon moleküllerinin sentezini azaltır ve endotel onarımını uyarmaktadır (Mineo ve ark., 2003; Shaul, 2003). Günümüzde damar endotel hasarı ve vazospazmın preeklampsi patofizyolojisinde önemli olduğu bilinmektedir. Endotel hasar prostaglandinler, NO, endotelin, vasküler büyüme faktörü, genetik eğilim, immünolojik faktörler, inflamatuvar faktörler ve endotel hücre aktivasyonu ile yakın ilişkilidir (Powe ve ark., 2011; Guerby ve ark., 2015). Preeklampsi de bozulan lipid metabolizması ve artan oksidatif stres inflamatuvar hücreleri aktive ederek endotel hasar bölgesine lokalize olmalarına neden olmaktadır (Saito ve ark., 2007). İnflamasyon, HDL'nin yapısında değişikliklere yol açmaktadır. İnflamasyon ile artan SAA düzeyleri, SAA'nın HDL'nin majör apolipoproteini olan Apo A-1 ile yer değiştirmesine neden olmaktadır (Navab ve ark., 2001). İnflamasyon ve eşlik eden akut faz cevabı sırasında HDL'deki azalmış Apo A-1 ve belirgin artmış SAA içeriği nedeniyle yeniden yapılanan HDL'nin koruyucu özelliğinin olumsuz etkilendiği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. SAA düzeyine bağlı olarak HDL'nin bileşiminde ve metabolizmasında meydana gelen bu değişikliklerin preeklampsi patogeneziindeki yeri gizemini korumaktadır (Artl ve ark., 2000; Navab ve ark., 2001; Vaisar ve ark., 2007). Kronik inflamasyon ve enfeksiyona karşı gelişen akut faz cevabı sırasında, HDL yapısında bulunan PON1, Apo A-1, PAF-AH düzeylerinin azaldığı, aynı zamanda HDL bileşiminde SAA'nın zenginleşmesi ve bu değişimlerin HDL'nin tersine kolesterol taşınımındaki hem de LDL'nin oksidasyonlara karşı korumadaki etkinliğinin bozulduğu belirtilmektedir (Navab ve ark., 2006; White ve ark., 2008). HDL'nin bileşimi ve metabolizmasında yer aldığı bilinen bazı önemli protein (Apo A-1, SAA, MDA) ve enzimlerin (PON1, PAF-AH, MPO) sentez ve aktivitelerinin preeklampsi etyopatogeneziinde nasıl etkilendiği bilinmemektedir.

2.5. Oksidatif Stres ve Antioksidanlar

Gelişmekte olan teknoloji, oluşan çevre kirliliği, artan UV ışınları ve pek çok diğer etkenler sürekli olarak çeşitli toksik maddelerle karşı karşıya kalmamıza neden olmaktadır. Bu etkiler organizmada hücrelere ve sistemlere zarar vererek kanser, hızlı yaşlanma, kalp hastalıkları vb. olumsuzluklara yol açan serbest radikallerin oluşumunu arttırmaktadır.

Serbest radikaller dış orbitalinde tek sayıda ortaklanmamış elektron taşıyan, elektrik yüklü veya yüksüz olabilen atom veya moleküllerdir. Bu bileşikler organizmada normal metabolik yolların işleyişi sırasında oluştuğu gibi, çeşitli dış etkenlerin etkisiyle de oluşmaktadır. Çok kısa yaşam süreli, ancak yapılarındaki dengesizlik nedeniyle çok aktif yapılı olan serbest radikaller tüm hücre bileşenleri ile etkileşebilme özelliği göstermektedir (Catania ve ark., 2009; Kurutaş, 2009; Sezer ve Keskin 2014; Altınar ve ark., 2018).

Serbest radikaller organizmada endojen ve ekzojen kaynaklı olarak oluşmaktadır (Kurutaş, 2009; Phaniendra ve ark., 2015). Egzersiz, stres, yaşlılık, kronik hastalıklar, enfeksiyon endojen kaynaklar arasında sayılabilir. Ekzojen kaynaklar arasında ise; ilaç toksikasyonları, hava kirliliği yapan fitokimyasal ajanlar, sigara dumanı, çevresel faktörler, antineoplastik ajanlar, metalik katyonlar, radyasyon, UV ışınları, pestisitler, ozon ve zararlı besin maddeleri sıralanabilir (Ayala ve ark., 2014; Phaniendra ve ark., 2015). Canlı organizmada serbest radikaller, reaktif oksijen (ROS) ve reaktif nitrojen türleri (RNS) halinde güçlü oksitleyici maddeler olarak bulunmaktadır. Fakat organizmada oksijen ve nitrojen türevli serbest radikaller dışında karbon ve kükürt merkezli radikaller de oluşmaktadır (Sezer ve Keskin, 2014; Phaniendra ve ark., 2015; Davies, 2016). ROS olarak adlandırılan moleküller; süperoksit anyon radikali ($O_2^{\cdot-}$), singlet oksijen (1O_2), hidroksil radikalleri (HO^{\cdot}), hidrojen peroksit (H_2O_2), HOCl, ozon (O_3), alkil radikali (R), peroksil radikali (ROO^{\cdot}) alkoksil radikali (RO^{\cdot}) vb. gibi sıralanabilir. RNS molekülleri ise nitrik oksit (NO^{\cdot}), azot dioksit radikali, peroksinitrit ($ONOO^{\cdot}$) vb. olup, vücudun normal metabolik reaksiyonları sırasında az miktarda üretilmektedir (Kurutaş, 2009; Giorgio, 2015; Phaniendra ve ark., 2015). Serbest radikaller normal hücrel metabolizma ürünü olup, organizmada düşük konsantrasyonlarda yararlı etkilere sahip moleküllerdir. Bu moleküller sayısız enzimatik reaksiyon, biyolojik fonksiyon, hücrel cevap ve uyarı için gereklidir (Giorgio, 2015).

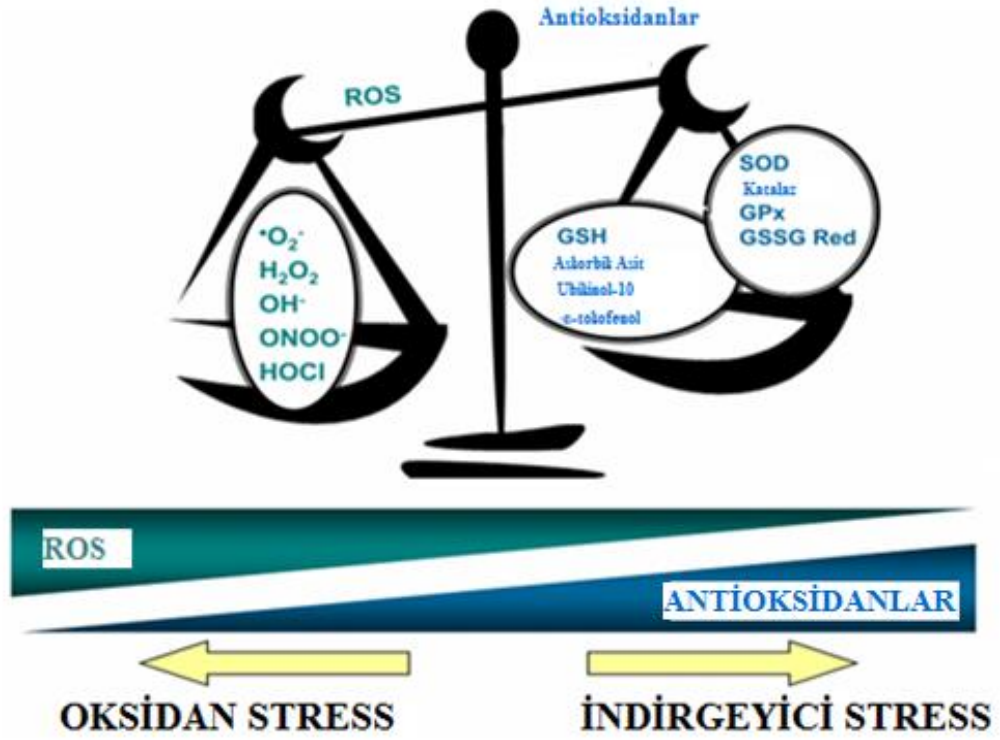
Serbest radikaller organizmada vücut için gerekli ve dengeli olduğu düzeyin (miktarın) üzerine çıktığında, yakın çevrelerindeki lipid, protein ve nükleik asit gibi makromoleküller ile etkileşime girerek kararlı hale gelmeye çalışmaktadırlar

(Phaniendra ve ark., 2015). Ancak bu etkileşim sırasında serbest radikallerin nükleik asitler, DNA ve RNA gibi genetik materyal, protein ve aminoasitler, lipid ve lipoproteinler, karbonhidratlar ve enzimatik olayları etkileyerek hücre hasarına yol açtığı bilinmektedir (Giorgio, 2015; Altiner ve ark., 2018). Serbest radikallerin etkilerine karşı en hassas olan biyomoleküller lipid ve lipoproteinlerdir. Hücre membranındaki doymamış yağ asitleri ile kolayca reaksiyona giren serbest radikaller lipid peroksidasyonuna neden olmaktadır. Lipid peroksidasyonu sonucu meydana gelen membran hasarı geri dönüşümsüzdür (Phaniendra ve ark., 2015; Altiner ve ark., 2018). Serbest radikaller membran fosfolipidlerinin yağ asitlerine saldırarak lipid peroksidasyonunu başlatır. OH[·] radikali çoklu doymamış yağ asidi zincirindeki α -metilen gruplarından bir hidrojen uzaklaşmaktadır. Bu reaksiyon sonucu OH[·] radikali ortadan kalkar, fakat membranda karbon merkezli (\cdot CH[·]) lipid radikali oluşmaktadır. Böylece oluşan bu lipid radikali dayanıksız bir bileşik olup, bir dizi değişikliğe uğramaktadır (Ayala ve ark., 2014; Phaniendra ve ark., 2015). Molekül içi çift bağların pozisyonlarının değişmesiyle konjuge dien yapıları ve sonrasında lipid radikallerinin moleküller oksijenle etkileşmesi sonucu lipid peroksid radikalleri (LOO[·]) meydana gelmektedir. Bu lipid peroksid radikalleride, membrandaki diğer doymamış yağ asitleri ile reaksiyona girerek yeni karbon merkezli radikallerin oluşumunu sağlamakta, kendileride açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipid hidroksiperoksitlerine (LOOH) dönüşmektedir (Ayala ve ark., 2014; Phaniendra ve ark., 2015). Bu reaksiyon otokatalitik olarak bir kez başladığında zincirleme olarak devam etmektedir. Lipid peroksidasyonu, lipid hidroksiperoksitlerinin aldehit ve karbonil bileşiklere dönüşmesi ile sonlanmaktadır (Ayala ve ark., 2014; Phaniendra ve ark., 2015). Lipid peroksidasyonunun önemli ürünlerinden biri malondialdehit (MDA)'dir. Lipid peroksidasyonu; zar yapısında bulunan lipidlerde meydana gelen değişiklikler nedeni ile zarın işlevinin bozulması, oluşan serbest radikallerin enzimler ile diğer hücre bileşenlerine hasar vermesi ve son ürün olan aldehitlerin sitotoksik etkileri sonucu oluşmaktadır (Ayala ve ark., 2014).

Proteinlerin serbest radikallere karşı doymamış yağ asitlerinden daha az etkilendiği belirtilmektedir. Proteinlerin serbest radikal hasarından etkilenme derecesi içerdiği amino asit miktarı ile ilişkilendirilmektedir. Serbest radikallerden özellikle doymamış bağ ve sülfür içeren aminoasit yan gruplarından (triptofan,

tirozin, fenilalanin, histidin, metiyonin, ve sistein) oluşan proteinler daha kolay etkilenmektedir. Bu etkileşim sonucu karbon merkezli organik radikaller ile sülfür radikalleri oluşmaktadır (Phaniendra ve ark., 2015; Davies, 2016). Çok sayıda disülfid bağı bulunduran immünoglobulinlerin oksidasyonu sonucu, kükürt merkezli radikaller oluşarak proteinlerin üç boyutlu yapısında bozulmalar meydana gelebilir (Phaniendra ve ark., 2015; Davies, 2016). Kısaca; oksidatif stresin proteinlerde neden olduğu oksidasyon sonucunda peroksitler ve protein karbonilleri oluşabilir (Phaniendra ve ark., 2015; Davies, 2016). Özellikle radyasyon sonucu oluşan serbest radikaller, kanser oluşumunda bir aracı görevi görürler ve mutajenez, karsinojenez ile hücre ölümüne yol açan DNA zincir kırılmalarından sorumlu tutulmaktadır (Altner ve ark., 2018).

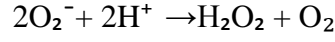
Organizmada serbest radikallerin üretiminin artması, antioksidan savunma sistemindeki yetersizlik oksidatif stres oluşturarak, hücresel yapı ve moleküllerde oksidan maddelerin birikmesine neden olmaktadır (Şekil 9) (Catania ve ark., 2009; Phaniendra ve ark., 2015). Temel olarak oksidatif stres, prooksidan-antioksidan dengesinin prooksidan yönüne kayması sonucu hücresel hasar meydana gelmesi olarak tanımlanabilir (Şekil 9) (Catania ve ark., 2009; Thamilselvan ve ark., 2014). Oksidatif stresin, serbest radikallerin neden olduğu hücre hasarıyla aralarında kardiyovasküler hastalıklar, kanser, serebrovasküler hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar, diyabet, akut renal yetmezlik, akciğer hastalıkları, amfizem, bronşit ve alkolik karaciğer hastalıkları gibi yaşlanmaya bağlı dejeneratif bozukluklarında yer aldığı patolojik durumların oluşumuna neden olduğu belirtilmektedir (Phaniendra ve ark., 2015). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, vücutta doğal olarak bulunan antioksidanlar ile dışarıdan alınan antioksidanların bu hastalıkların önlenmesi ve tedavi edilmesinde etkili olduğu belirtilmektedir (Giorgio, 2015; Phaniendra ve ark., 2015).



Şekil 10. Redoks dengesi belirleyicileri

Antioksidanlar, serbest radikallerin neden olduğu oksidasyonları önleyen ve serbest radikalleri indirgeme yeteneğine sahip moleküllerdir (Thamilselvan ve ark., 2014). Antioksidan moleküller endojen (organizma tarafından sentezlenen) veya ekzojen (dışarıdan besinlerle alınan) kaynaklı olup, oluşan oksidan moleküllerin hücreye zarar vermesini engellemektedir (Catania ve ark., 2009; Kurutaş, 2009; Lubrano ve Bolzan, 2015). Endojen antioksidanların başlıcaları; süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon S-transferaz (GST), katalaz (KAT), mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi, glutatyon vb. maddeler sıralanmaktadır. Ekzojen antioksidanlar arasında ise; vitaminler (vitamin C, vitamin E, Vitamin A), ilaçlar (desferrioksamin, ksantiz oksidaz inhibitörleri, trimetazidin, probukol, vb.), gıdalara eklenen koruyular (sodyum benzoat ve propil galat vb.) ile besinlerde bulunan flavonoid, poliferol, likopen vb. maddeler sayılabilir (Agarwal ve ark., 2005; Catania ve ark., 2009; Peng ve ark., 2014).

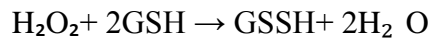
SOD enzimi, süperoksit radikalinin hidrojen peroksit ve moleküler oksijenine dönüşümünü sağlamaktadır (Agarwal ve ark., 2005; Peng ve ark., 2014; Lubrano ve Bolzan, 2015).



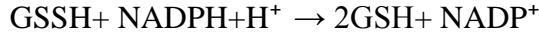
İnsanlarda SOD'ın iki izomer tipi bulunmaktadır. Bunlar, bakır ve çinko içerip sitozolde bulunan dimerik yapıdaki Cu-Zn SOD ile mangan (manganez) içerip mitokondride bulunan tetramerik yapıdaki Mn-SOD'dır. Enzim hücrelerdeki süperoksit radikalini düşük düzeyde tutmakta ve organizmayı oksidanların zararlı etkilerinden korumaktadır (Agarwal ve ark., 2005; Peng ve ark., 2014; Lubrano ve Bolzan, 2015).

KAT enzimi, hidrojen peroksiti suya ve oksijene parçalayarak hidroksil radikali oluşumunu engellemektedir (Peng ve ark., 2014; Lubrano ve Bolzan, 2015). KAT peroksizomlarda ve sitozolde bulunan yapısında dört tane hem grubu içeren hemoproteindir. Metil hidroperoksit ve etil hidroperoksit gibi küçük moleküllerin indirgenmesini sağlayan KAT, büyük molekül ağırlıklı lipid hidroperoksitlere karşı etki gösterememektedir.

Hidroperoksitlerin indirgenmesinde sorumlu olan glutatyon peroksidaz (GPx), sitozolde yerleşik, dört selenyum (Se) atomu içeren, tetramer yapısında bir enzimdir. GPx, intrasellüler mesafede lipidleri peroksidasyona karşı koruyan en önemli enzimlerden biri olup hidrojen peroksitin ve hidroperoksitlerin indirgenmesini sağlayan (ROOH) reaksiyonları katalizlemektedir (Peng ve ark., 2014; Lubrano ve Bolzan, 2015).



Hidroperoksitlerin indirgenmesi sırasında oluşan okside glutatyon (GSSG), NADPH yardımıyla glutatyon redüktaz (GSH-R)'ın katalizlediği reaksiyon vasıtasıyla tekrar indirgenmiş glutatyon (GSH) dönüşmektedir (Deponte, 2013; Peng ve ark., 2014).



Glutasyon (GSH), organizmada karaciğer başta olmak üzere pek çok dokuda bulunan, enzimatik olmayan antioksidan olarak oksidatif hasara ve serbest radikallere karşı etki gösteren bir tripeptittir (Deponte, 2013). Önemli bir antioksidan olan GSH, vücutta direk olarak sistein, glutamik asit ve glisin aminoasitlerinden oluşmaktadır. GSH oksidatif stres süresince GPX, GSH-R, glutasyon transferaz (GST) gibi enzimlere substrat olarak reaksiyonlara katılmaktadır (Deponte, 2013). GSH, proteinlerdeki sülfüdril (-SH) gruplarını indirgenmiş halde tutarak pek çok protein ve enziminlerin inaktivasyonunu engelleyerek bu grupları oksidasyona karşı korumaktadır (Deponte, 2013).

GST sitozolde bulunan dimerik yapıda bir enzimdir. Bu enzim organizmaya dışarıdan gelen veya biyotransformasyon reaksiyonları sonucu hücrede oluşan zararlı bileşiklerin glutasyon ile konjugasyonunu katalizlemektedir (Deponte, 2013; Mashiyama ve ark., 2014).

Solunum zincirinin son basamağında yer alan mitokondriyal sitokrom oksidaz ise, bakır içeren bir enzimdir. Bu enzim solunum zincirindeki görevini sürdürürken süperoksit radikalının suya dönüşümünü de sağlamaktadır (Bourens ve ark., 2013). Ancak süperoksit radikallerinin üretimi çoğu kez mitokondriyal sitokrom oksidaz enziminin kapasitesini aşar ve diğer antioksidan enzimlerin devreye girmesiyle süperoksit radikallerinin zararlı etkileri engellenmektedir (Bourens ve ark., 2013).

Vitamin C (askorbik asit), suda çözünen ve indirgeyici aktivitesinden dolayı güçlü bir antioksidandır (Chen ve ark., 2000; Naidu, 2003; Thamilselvan ve ark., 2014). Bu vitaminin kollajen, karnitin ve nörotransmitter biyosentezi için gerekli olduğu bilinmektedir. Çoğu bitkiler ve hayvanlar kendi ihtiyacı için vitamin C sentezlemektedir. Ancak, insanlar ve bazı hayvanlar askorbik asit sentezleyemezler. Bu nedenle askorbik asidin ağırlıklı olarak meyve, sebze ve tabletler ile takviye edilmesi gerekmektedir (Naidu, 2003). Vitamin C dokularda ve plazmada askorbat iyonu şeklinde bulunmaktadır (Du ve ark., 2012). Bu vitamin insan sağlığı açısından önemli ve gerekli bir vitamindir. Vitamin C lipid peroksidasyonunu başlatıcı radikalleri temizleyerek lipidleri ve biyolojik zarları oksidan hasara karşı

korumaktadır. Vitamin C, vitamin E'nin rejenerasyonunda görev alarak, tokoferoksil radikallerinin alfa-tokoferole indirgenmesini sağlamaktadır. Böylece peroksil radikallerin neden olacağı oksidatif hasardan LDL'yi korumak için vitamin E ile birlikte antioksidan etki gösterirler (Naidu, 2003; Upston ve ark., 2003; Milne ve ark., 2005; Du ve ark., 2012). Ayrıca vitamin C'nin, demir (Fe) ve bakır (Cu) gibi katalitik metal iyonlarını indirgeyerek prooksidan etki göstermektedir (Naidu, 2003; Du ve ark., 2012). Vitamin C, demir varlığında, ferri-demiri (Fe³) ferro-demire (Fe²) indirgeyerek süperoksit radikallerinin üretimine neden olmaktadır (Du ve ark., 2012). Benzer şekilde, askorbik asidin bakır ve H₂ O₂ varlığında OH[·] radikalini oluşturarak ağır DNA hasarına yol açabileceği ileri sürülmektedir (Naidu, 2003; Du ve ark., 2012). Diğer yandan askorbik asidin ağır metal iyonları varlığında bile LDL oksidasyonunu önlediği bildirilmektedir. Bunun nedeninin askorbik asidin katalitik metal iyonları varlığında da, vitamin E'nin rejenerasyonunu sağlamaya devam etmesi olduğu belirtilmektedir (Du ve ark., 2012).

E vitamini tokoferol ve tokotrienol türevlerini içeren güçlü bir antioksidandır. Bu vitaminin doğal formları α -tokoferol, β -tokoferol, γ -tokoferol, δ -tokoferol ve bunların her birinin tokotrienol formlarını içermektedir (Catania ve ark., 2009; Engin, 2009; Thamilselvan ve ark., 2014). Antioksidan etkisi en fazla olan tokoferol α -tokoferoldür. Molekülün antioksidan özelliği yapısındaki fenolik hidroksil grubuna sahip olan aktif kısmını oluşturan aromatik halka grubundan kaynaklanır (Engin, 2009). E vitamini hücre membran fosfolipidlerinde bulunan doymamış yağ asitlerini serbest radikallerin etkisinden koruyan savunma sistemini oluşturur. Bu vitaminin zincir kırıcı antioksidan olarak başlıca fonksiyonu, lipid peroksidlerini etkisizleştirerek peroksidasyon zincir reaksiyonunu sonlandırmaktadır (Catania ve ark., 2009; Engin, 2009). Bu reaksiyon sırasında oluşan tokoferoksil radikali parçalanmadan önce vitamin C ve glutatyon tarafından yeniden indirgenebilir. Vitamin E glutatyon peroksidaz ile serbest radikallere karşı birbirlerini tamamlayıcı etki gösterdiği belirtilmektedir. Glutatyon peroksidaz oluşan peroksidleri ortadan kaldırırken, vitamin E peroksidlerin sentezini engellemektedir (Agarwal ve ark., 2005; Catania ve ark., 2009; Niki, 2015).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, HDL'nin ters kolesterol taşımadaki anti-aterojenik etkisinin yanındahücre membranları ve LDL'deki oksidatif değişimleri engelleyebilen antioksidan ve anti-inflamatuvar özelliklerinin olduğunu belirtmektedir (Navab ve ark., 2001; Eren ve ark., 2014; Rye ve Bortner, 2014). HDL'nin bu etkilerinin HDL ile ilişkili enzimlere bağlı olduğu belirtilmekte, özellikle PON1 ve PAF-AH enzimleri üzerinde durulmaktadır (Calabresi ve ark., 2003; Podrez, 2010). Aktive nötrofiller ile monositlerden salınan MPO, lipid ve proteinlerin oksidasyonuna neden olarak endotel disfonksiyonuna yol açmaktadır (Malle ve ark., 2007; Fisher ve ark., 2012). MPO'nun HDL'nin içindeki Apo A-1'nin modifikasyonuna da neden olduğu bildirilmektedir (Undurti ve ark., 2009; Fisher ve ark., 2012). Akut faz proteini olan SAA'nın plazma düzeyleri inflamasyona yanıt olarak hızla yükselmektedir. Artmış SAA düzeyleri HDL içeriğindeki Apo A-1 düzeylerinin azalmasına neden olmaktadır (Annema ve ark., 2010). İnflamasyon süresince HDL'nin protein kompozisyonunda ve yapısında meydana gelen değişiklik nedeni ile antioksidan ve anti-inflamatuvar özelliklerinin de değiştiği bildirilmektedir (Kontush ve Chapman, 2006).

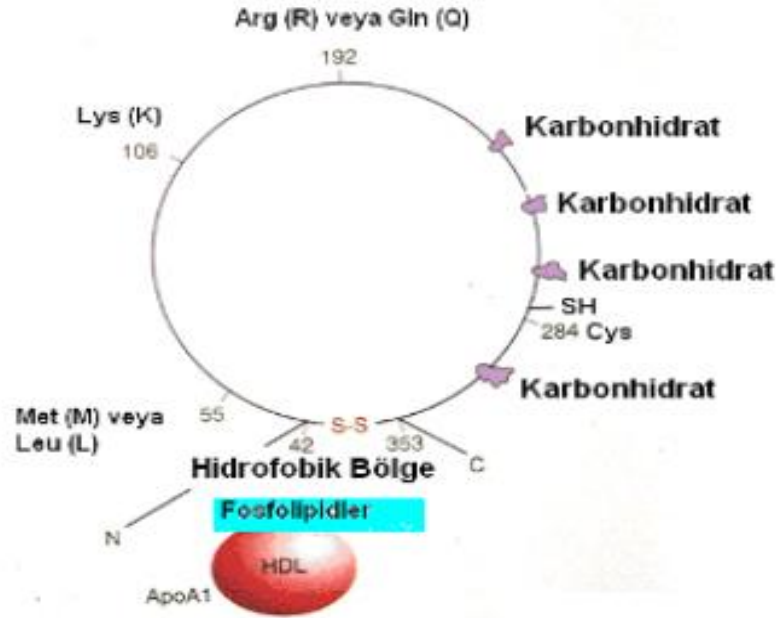
2.5.1. Paraoksonaz 1 (PON1)

PON, glikoprotein yapısında 355 aminoasitten oluşan, 43-45 kDa ağırlığında bir enzimdir. İnsanlarda ve farelerde aynı kromozom üzerinde, birbirine komşu üç ayrı PON geni (PON1, PON2, PON3) bulunmaktadır. PON genlerinin dokulardaki ekspresyonları ile dağılımları farklılık göstermektedir. PON1 ve PON3 karaciğerde sentezlenip, kana salınmaktadır. Kanda ise HDL ile birlikte taşınmaktadırlar. PON2 ise karaciğer, böbrek, kalp, beyin gibi çeşitli organlarda bulunan hücre içi bir enzimdir. PON2'nin kanda bulunmadığı belirtilmektedir (Abelló ve ark., 2014; Bajaj ve ark., 2014; Kowalska ve ark., 2015) .

İlk kez 1946'da Abraham Mazur (Mazur, 1946) hayvan dokusunda organofosfat bileşiklerini hidroliz edebilen bir enzimin varlığını bildirmiştir. Bu enzim 1953 yılında Aldridge W.N. (Aldridge, 1953) tarafından p-nitrofenil asetat, propiyonat ve bütiratı hidroliz eden A-esteraz olarak tanımlanmıştır. Mackness ve ark. (Mackness ve ark., 1985) yaptıkları çalışmalar ile 1985'de PON1'in HDL üzerinde bulunduğunu, 1988'de PON1'in HDL üzerinde Apo A-1'e bağımlı olarak

aktivite gösterdiğini (Mackness ve Walker, 1988) ve 1991 yılında da LDL üzerindeki lipid peroksit birikimini azalttığını bulmuşlardır (Mackness ve ark., 1991).

PON ailesinin en çok araştırılan ve etkisi en iyi anlaşılmış üyesi PON1'dir (Ceron ve ark., 2014). Karaciğerde sentezlenen ve dolaşıma verilen PON 1'in HDL yapısında yer aldığı bilinmektedir. PON1 hidrofobik N- terminal bölge aracılığı ile HDL fosfolipidlerine kolayca bağlanabilmektedir. PON1'in HDL'ye bağlanmasında Apo A-1 ve ApoJ (klusterin) proteinlerinin rol aldığı bilinmektedir (James ve Deakin, 2004; Otocka-Kmieciak ve Orłowska-Majdak, 2009). Yapısında yer alan 42, 284 ve 353. konumlarındaki üç sistein rezidüsünden 284'deki serbest iken 42. ve 353. sistein rezidüleri arasında tek disülfid bağı bulunmaktadır (Şekil 11).



Şekil 11. PON1 enziminin yapısı.

Serbest sistein, substrat tanınması ve bağlanması için gereklidir. PON1 4 adet zincirden oluşmuş 6 adet β -kırılmalı yapıdan meydana gelmiştir. Enzim 42. ve 353. sistein rezidüleri arasındaki disülfid köprüsü ile sonlanarak üç boyutlu yapısını kazanmaktadır (Şekil 11) (Otocka-Kmieciak ve Orłowska-Majdak, 2009; Kowalska ve ark., 2015). β tabaların merkezinde 7.4 \AA aralıklı iki adet Ca^{+2} iyonu bulunmaktadır. Paraoksonaz, aktivitesi ve kararlılığı için Ca^{+2} iyonuna bağımlı bir

enzimdir. İyonlardan bir tanesinin yapısal kalsiyum olduğu ve yapıdan uzaklaştırılmasının dönüşümsüz denatürasyona neden olduğu belirtilmektedir. Katalitik etkinlikte görev alan diğer Ca^{+2} iyonun ise; 2,2-2,5 Å uzaklıkta 5 adet aminoasit (Asn224, Asn270, Asn168, Asp269 ve Glu53) ile etkileşim halinde olduğu bilinmektedir. PON1'in organofosfat substratlarına karşı hidrolitik aktivitesi kalsiyum bağımlı iken, lipid peroksitlerin birikimini önlemede kalsiyumun gerekli olmadığı bildirilmektedir (Kuo ve La Du, 1998; Harel ve ark., 2004). PON1'in yapısında üç tane heliks yapısı (H1, H2 ve H3) vardır. H2 ve H3 hidrofobik heliksler aktif bölgede bulunduğu ve aktif bölgenin yapısının belirlenmesi, enzimin HDL'ye bağlanması gibi önemli rollere sahip olduğu belirtilmektedir (Harel ve ark., 2004). PON1 üzerinde 4 tane potansiyel N-glikozillenme bölgesi vardır. İki tanesi (Asn 227 ve Asn 270) β -kırmalı tabakaların merkezinde, diğer ikisi ise yüzeye bakan bölgede (Asn 253 ve Asn 324) yer almaktadır (Harel ve ark., 2004).

PON1'in en iyi bilinen koruyucu fonksiyonun; organofosfat sinir ajanlarını, aromatik karboksilik asit esterlerini ve insektisidleri hidroliz etmesi olduğu belirtilmektedir. İnsan serum PON1 enzimi paratyon ve diazion gibi çok sayıda insektisin toksik okson metabolitlerini soman, sarin ve tabun gibi organofosfat sinir ajanlarını hidroliz etmesinin yanında fenilasetat gibi arilesterazları da hidroliz edebilmektedir (Ceron ve ark., 2014; Bounafaa ve ark., 2015). PON1'in paraoksonaz aktivitesi, substrat olarak paraokson kullanıldığında ölçülen aktivite olup, PON1'in arilesteraz aktivitesi ise fenilasetat substrat olarak kullanılması ile ölçülen aktivitedir. Paraoksonaz enzimi geniş bir substrat özgüllüğü gösterirken, fizyolojik substratı tam olarak belirlenememiştir. Ancak arilesteraz, organofosfat ve laktonaz aktivitelerine sahip olduğu tespit edilmiştir (Gan ve ark., 1991; Abelló ve ark., 2014; Bajaj ve ark., 2014; Ceron ve ark., 2014). PON1'in doğal substratlarından biri de homosistein tiyolaktondur. Son yıllarda yapılan çalışmalarda PON1'in homosistein tiyolakton aktivitesi ile homosistein tiyolaktonu homosisteine hidroliz ettiği gösterilmiştir (Billecke ve ark., 2000).

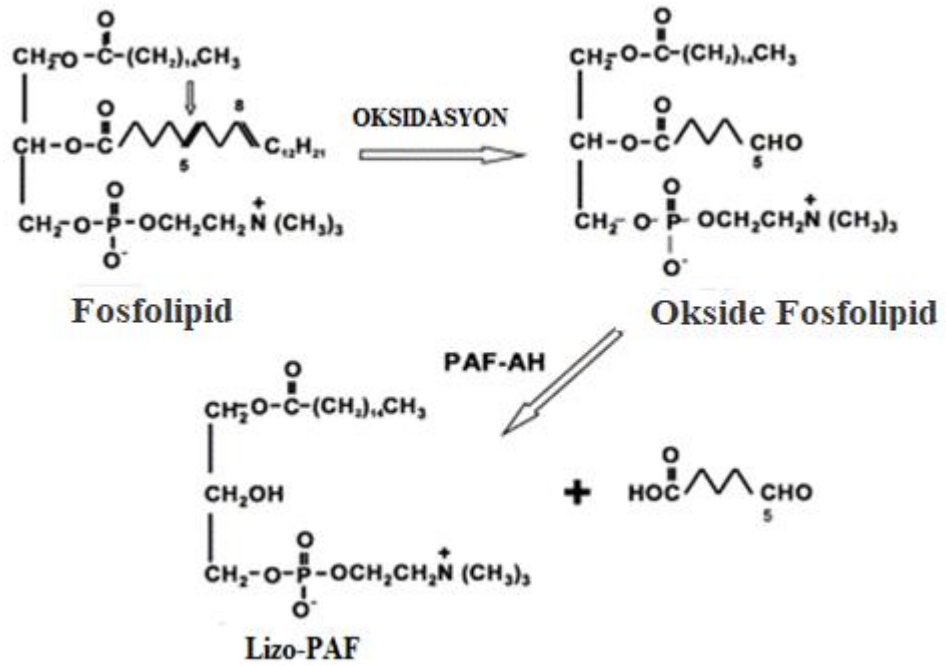
Yapılan çalışmalar, PON1 geninin 55. ve 192. pozisyonlarında iki genetik polimorfizmi olduğunu göstermiştir. 55. pozisyonundaki polimorfizm, lösin yerine metiyonin geçmesi ile gerçekleşmekte (PON1-L55M) ve aktivitede önemli bir

değişikliğe sebep olmamaktadır. Çalışmalarda daha çok görülen PON1-Q192R polimorfizminde, 192. pozisyonunda arjinin bulunan homozigot bireylerde (R genotipi) serumda paraoksonu hidroliz eden aktivite yüksek, glutamin bulunan homozigot bireylerde (Q genotipi) aktivite daha düşük, heterozigot bireylerde ise orta düzeyde aktivite görülmüştür. PON1'in R allelinin kodlandığı proteinin paraoksonu hidroliz aktivitesinin, Q alleleline göre sekiz kat daha yüksek olduğu belirtilmektedir. Bu polimorfizmin PON1 konsantrasyonunu etkilediği tespit edilmiştir. Ayrıca PON1'in Q alloenzimini içeren HDL'nin, LDL'yi oksidasyona karşı korumada R formundan daha etkili olduğu bildirilmiştir (El-Lebedy ve ark., 2014; Bounafaa ve ark., 2015; Kowalska ve ark., 2015; Lou-Bonafonte ve ark., 2015)

PON1 enzimi önceleri organofosfat bileşiklerini hidroliz etme özelliği nedeniyle toksikoloji alanında üzerinde çalışılmış, son yıllarda ise antioksidan etkisi nedeniyle güncellik kazanmıştır. Serum PON1 plazmada HDL ile bulunur ve plazma lipoproteinlerinin oksidasyonunu önlemede rolü olduğu bilinmektedir (Devarajan ve ark., 2014; Garelnabi ve Younis, 2015). Bu enzimin önemli bir özelliği hidrofobik N terminal sinyal peptid bölgesinin olması ve bu N-terminal bölgesi aracılığı ile HDL'deki fosfolipidlere bağlanmasıdır. Fosfolipidlere bağlanmasında ve stabilizasyonun da Apo A-1'in rol oynadığı bildirilmektedir. Oksidatif stres sonucu oluşan lipid peroksidasyonu sadece LDL'deki lipidlerde değil; HDL'deki lipidlerde de meydana gelmektedir. Antioksidan ve potansiyel anti-aterojenik enzim olarak kabul edilen PON1'in hem HDL'deki lipidleri hem de LDL'deki lipidleri oksidasyondan koruduğu bildirilmiştir. HDL bağlı PON1, uzun zincirli yağ asitlerini hidroliz edebilme yeteneğine sahiptir. Ayrıca, PON1'in makrofajlardan kolesterol çıkışını arttırdığı da bildirilmiştir. LDL üzerine PON1'in antioksidan etkisini, endotel hücrelerine monosit adezyonunu ve okside fosfolipidlere bağlanan makrofaj kemotaksisini azalttığı düşünülmektedir (Kumar ve Rizvi, 2014; Lou-Bonafonte ve ark., 2015). Yapılan çalışmalar sonucu PON1 düzeyi ile oksidatif stres arasında ters bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür. HDL'deki PON1'in LDL'nin oksitlenmesini önleyerek inflamatuvar yanıtları engelliyor olabileceği düşünülmektedir. Ancak akut faz reaksiyonu süresince PON1 aktivitesinin önemli derecede kayb olduğu, bu nedenle akut faz reaksiyonu sırasında HDL'nin LDL'i koruyamadığı gösterilmiştir (Kontush ve Chapman, 2006).

2.5.2. Trombosit Aktive Edici Faktör-Asetil Hidrolaz (PAF-AH)

Trombosit aktive edici faktör (PAF), inflamatuvar olaylarla ilişkili en güçlü lipid mediyatörlerinden birisidir. Gliserol omurgasında sn-2 pozisyonundaki asetil grubu, PAF'ın biyolojik aktivitesi için gereklidir. PAF'ın deasetillenmesi inaktif lizo-PAF metabolitinin oluşumunu uyarmaktadır. Bu reaksiyon PAF-AH enzimi tarafından katalizlenmektedir (Şekil 12) (Casto ve ark., 2005).



Şekil 12. Oksidasyona uğramış fosfolipidlerin PAF-AH ile hidrolizi.

PAF-AH, 45 kDa molekül ağırlığında monomerik polipeptid bir enzim olup, mast hücreleri tarafından salınmaktadır (Karasawa ve ark., 2003). İn vitro çalışmalar da plazma PAF-AH kaynağının hematopoietik hücreler ve hepatositlerin olduğu belirtilmiştir (Casto ve ark., 2005). PAF-AH hem güçlü bir pro-inflamatuvar lipid mediatörü olan PAF'ın sn-2 pozisyonundaki asetil grubunu, hem de oksitlenmiş fosfolipitlerin sn-2 pozisyonundaki oksitlenerek kısalmış yağ asitlerini hidroliz ederek etkisizleştirmektedir (Noto ve ark., 2003). Birçok çalışma plazma PAF-AH'ın, PAF ve oksitlenmiş PAF gibi lipidlerin sinyallerini sonlandırdığını ve

böylece inflamatuvar yanıtı düzenlediğini göstermektedir (Noto ve ark., 2003; Casto ve ark., 2005).

PAF-AH'nın hücre içi (sitozolik) ve hücre dışı (plazma) olmak üzere iki tipinin olduğu bildirilmektedir (Casto ve ark., 2005). Son yıllarda biyokimyasal ve enzimolojik çalışmalar PAF-AH'nın hücre içi tip I ve II PAF-AH, hücre dışı ise plazma PAF-AH olmak üzere en az üç tip izoformunun olduğunu belirtmektedir (Casto ve ark., 2005). Enzim aktivitesinin %75'i sitozolik fraksiyonda bulunan tip I PAF-AH ile, %25'i ise plazma PAF-AH ile ilişkilendirilmektedir (Mitsios ve ark., 2006).

PAF-AH, insan plazması içinde HDL ve LDL ile ilişkilendirilirken, kemirgenlerde ise ağırlıklı olarak HDL ile ilişkilendirilmektedir (Casto ve ark., 2005). PAF-AH LDL'deki işlevine göre HDL üzerinde daha etkin olduğu belirtilmiştir (Tselepis ve Chapman, 2002). Plazmada bu enzimin büyük bir kısmı LDL-K'e bağlı olarak, geriye kalan kısmı ise HDL'ye bağlı olarak taşınmaktadır. PAF-AH'nın HDL'de daha az oranda bulunmasının mekanizması açık değildir. Enzimin HDL'ye bağlanmasında N-bağlı glikozilasyon rol oynamaktadır. LDL ve PAF-AH'nın birlikte salgılanmadığı, enzimin LDL'ye bağlanmasının plazmaya salındıktan sonra gerçekleştiği bildirilmiştir. (Tsimihodimos ve ark., 2002; Daniels ve ark., 2008). Yapılan çalışmalar Apo B'nin karboksil ucunun insan PAF-AH enziminin LDL'ye bağlanmasında önemli bir rol oynadığını bildirmektedirler (Noto ve ark., 2003). Apo B içeren lipoproteinlerin insan PAF-AH enzimi ile daha iyi korelasyon gösterdiği belirtilmiştir. LDL ile ilişkili PAF-AH aktivitesinin, giderek oksitlenen LDL'nin oksidatif modifikasyonunda kayb olduğu bildirilmektedir (Kujiraoka ve ark., 2003). Oksijen radikallerinin hızla ve geri dönüşümsüz bir potansiyel mekanizması sağlayarak, PAF-AH'ı inaktive ettiği belirtilmektedir. Ayrıca oksijen radikallerinin, PAF ve oksitlenmiş fosfolipidlerin pro-inflamatuvar etkilerini arttırdığı bildirilmektedir (Kujiraoka ve ark., 2003). Monositlerin makrofajlara farklılaşması sırasında makrofajlar da plazma PAF-AH sentezlemektedir. Monositlerin makrofajlara farklılaşması sırasında plazma PAF-AH sekresyonundaki artış akut inflamasyonu kontrol mekanizması olarak görülebilmektedir. Ayrıca plazma PAF-AH'nın makrofaj farklılaşmasında deneysel

model ve klinik sendromlar için bir markır (belirteç) olarak görev yapabileceği belirtilmektedir (Casto ve ark., 2005). Birçok çalışmada, plazma PAF-AH eksikliğinin inflamatuvar hastalıklar ile bağlantılı olduğu ileri sürülmüştür (Kujiraoka ve ark., 2003). Öte yandan, PAF-AH'ın okside fosfolipidleri hidrolizi sırasında oluşan lizofosfolipit ürünlerinin endotel aktivasyonunu, NO'in baskılanmasını, hücre proliferasyonu ve migrasyonunu uyarması gibi pro-aterojenik özelliklere sahip olduğu da bilinmektedir (Çetinalp Demircan, 2006; Karabina ve ark., 2010). Arter duvarında alıkonan ve oksitlenen LDL partikülünün toksisitesi, kısmen biyoaktif okside yağ asitlerinin ve lizoPAF'ın salımına bağlı ise PAF-AH aktivitesinin bu toksisitede rolü olabileceği düşünülebilir. Lipid peroksidlerini yıkabilen bir enzim olan PAF-AH, büyük ölçüde lipoproteine bağlı olarak arter duvarına taşınmaktadır. Bu nedenle LDL'ye bağlı PAF-AH'ın LDL birikmesi, vasküler disfonksiyonu ve komplikasyonlarına kadar patolojik olaylarda önemli düzenleyici rolü olabilir (Çetinalp Demircan, 2006; Gu ve ark., 2006; Fan ve ark., 2012). PAF-AH'ın katalitik aktivitesinin, plazmada LDL konsantrasyonunun düşürülmesi ile ilişkilendirilerek düzenlenebileceği bildirilmektedir. LDL düzeylerini düşüren ilaçların PAF-AH aktivitesinin de azalmasına neden olabileceği belirtilmektedir (Perelman ve ark., 2014). İki ay süre ile simvastatin ile muamele edilen tavşanların kontrol gruplarına oranla PAF-AH aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir (Zhang ve ark., 2006). Normolipidemik 240 bireyle yapılan bir çalışmada, plazma PAF-AH aktivitesinin plazma LDL-K konsantrasyonu ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Normolipidemik bireyler arasında lovastatin ve fenofibratlar ile tedavi sonucunda plazma PAF-AH aktivitesi ve LDL-K konsantrasyonunda orantılı azalma olduğu bildirilmiştir (Guerra ve ark., 1997; Eisaf ve Tselepis, 2003; Perelman ve ark., 2014). İnsan PAF-AH enziminin aşırı ekspresyonu sayesinde lipoproteinlerin oksidasyona karşı dirençli olduğu belirtilmiştir (Noto ve ark., 2003). Son yıllarda yapılan çalışmalar sLDL partikülleri ile PAF-AH'ın daha iyi korelasyon gösterdiğini bildirmektedir (Tselepis ve Chapman, 2002). sLDL ilişkili PAF-AH pro-inflamatuvar PAF'ın lizo-PAF'a dönüştüğü transesterifikasyon reaksiyonunu katalizlemektedir (Tselepis ve Chapman, 2002). Böylece PAF-AH etkisi altında sLDL partiküllerinin pro-aterojenik lizofosfolipid ile zenginleştirildiği belirtilmektedir (Tselepis ve Chapman, 2002). Lipoprotein ilişkili plazma PAF-AH, LDL

hidroperoksitlerini hidroliz ederek ateroskleroza karşı koruyucu olabileceği ve böylece anti-aterojenik etkiye sahip olması beklenmekteydi. PAF-AH'ın aterogenez üzerindeki etkisi çelişkili olup, yapılan hiçbir klinik çalışma PAF-AH'ın anti-aterojenik rolünü tam olarak açıklayamamıştır. Ancak son yıllarda farelerde yapılan çalışmalar insan PAF-AH enziminin aterogenezi engelleyici rolü olduğunu göstermektedir (Noto ve ark., 2003). PAF-AH'ın LDL'ye bağlanmasında kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkisindeki tartışmalı bulgulara rağmen, HDL'ye bağlı düşük orandaki PAF-AH'ın, anti-aterojenik olduğu bildirilmiştir (Eren ve ark., 2012). İnsanlarda PAF-AH eksikliği kardiyovasküler hastalık riskinin artması ile ilişkilendirilmektedir (Eren ve ark., 2012).

İnsan plazma PAF-AH enzimi geniş ölçüde, N-glikozitlenerek, diizopropil fluorofosfat (DFP) ve serin proteaz inhibitörleri tarafından inhibe edilebileceği belirtilmektedir (Casto ve ark., 2005).

İnsan plazma PAF-AH enziminin HDL üzerinde bulunan PON1 enziminin moleküler yapısına oldukça benzediği bildirilmiştir. Her iki enzimde yaklaşık % 16 N-bağlı karbonhidrata sahip glikoproteinlerden oluştuğu ve molekül ağırlıklarının 43-47 kDa arasında olduğu belirtilmiştir (Rodrigo ve ark., 2001). PON1'in fosfolipitlerdeki oksitlenmiş uzun zincirli yağ asit kalıntılarını, PAF-AH'ın ise kısa zincirli yağ asit türevlerini hidroliz ettiği bildirilmektedir (Rodrigo ve ark., 2001).

2.5.3. Serum Amiloid A (SAA)

SAA, 12-14 kDa ağırlığında önemli bir akut faz proteindir (Artl ve ark., 2000). Ağırlıklı olarak karaciğerde üretilen SAA'nın sentezi büyük oranda inflamasyon ile ilişkili olarak sitokinler, endotel hücreler tarafından üretilen peptid hormonu sinyalleri, lenfositler, aktive edilmiş monositler ve makrofajlar tarafından düzenlenmektedir (Artl ve ark., 2000).

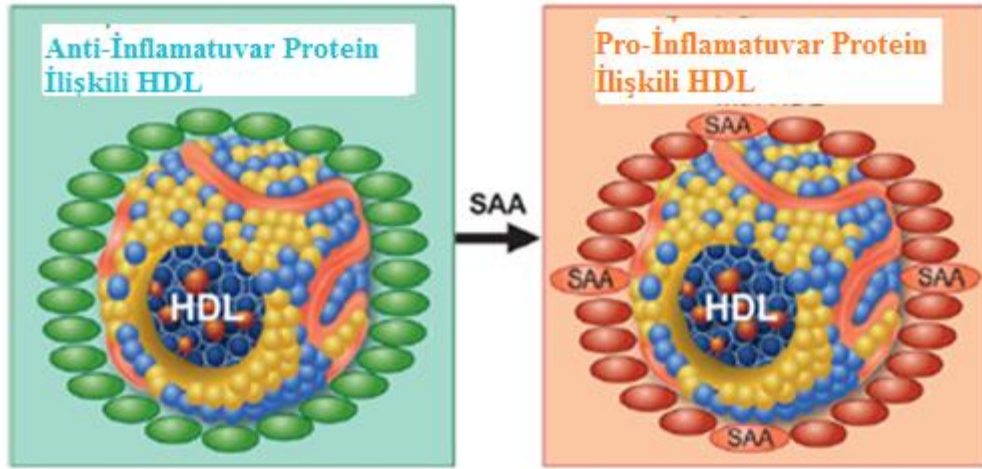
SAA insanlarda 11. kromozomun kısa kolu üzerinde bulunan dört SAA gen ailesi tarafından kodlanmaktadır. SAA1 ve SAA2, inflammatuvar uyarıya yanıt olarak oluşurken, SAA4 konstitütif formdur. SAA3 geninin insanda transkripsiyona uğramadığı belirtilmektedir. SAA mRNA'sı aterosklerotik lezyonda yer alan tüm hücre tiplerinde teşhis edildiği bildirilmiştir (Meek ve ark., 1994). SAA1 ve SAA2

genleri akut faz SAA izoformunu, SAA3 insanlarda ifade edilmizken, SAA4 ise akut dönemde belirgin farklılık yok iken esas homeostatik koşullar altında ifade edilmektedir (Yassine ve ark., 2015).

Dolaşımda SAA ekspresyonu, yaralanma, enfeksiyon, inflamasyon, bakteriyel ve fulgal enfeksiyon, Romatoid Artrit (RA)'de meydana gelen doku hasarı ve damar iltihabı gibi durumlarda indüklenmektedir. Akut faz reaktanlarının konsantrasyonları hasar görmüş dokunun miktarı ile ilişkili olduğundan, SAA ölçümleri çeşitli inflamatuvar hastalıklar sırasında tedavide yanıtın değerlendirilmesi bakımından önem taşımaktadır. Bu proteinin akut inflamatuvar yanıt sırasında bazı sitokinler (IL-1 β , IL-6 VE TNF- α) tarafından üretiminin uyarıldığı ve normal fizyolojik durumlarda plazmadaki konsantrasyonun 24-48 saat içerisinde 1000 kata kadar arttığı belirtilmektedir (Ray ve ark., 1999; Artl ve ark., 2000; Faty ve ark., 2012; Aguilera ve ark., 2014).

SAA plazmada esas olarak HDL ile ilişkilendirilmekte ve akut faz sırasında HDL'nin apolipoproteini olarak davrandığı belirtilmektedir (Annema ve ark., 2010). Akut faz SAA'nın, HDL'nin apolipoproteininin yapısal ve ara yüzey özelliklerine sahip olduğu bildirilmiştir (Hosoai ve ark., 1999). HDL ve Apo A-1'in plazma konsantrasyonlarının kardiyovasküler hastalıklar ile ters ilişkili olduğu bilinmektedir. İnsanlarda HDL ve Apo A-1 ile yapılan metabolik çalışmalarda, Apo A-1'in katabolik hızını etkileyen faktörlerin birçoğunun HDL'nin lipid kompozisyonu üzerinde birincil etkiye sahip olduğu belirtilmektedir (Hosoai ve ark., 1999). HDL ve Apo A-1 düzeyleri akut ve kronik inflamatuvar durumunda azaldığı, plazma SAA düzeylerinin ise önemli ölçüde yükseldiği bildirilmektedir (Hosoai ve ark., 1999). SAA'nın salgılanması ile plazma HDL ve Apo A-1 düzeylerinde bir düşüş meydana gelmektedir. Bununla birlikte, HDL'nin trigliserid içeriğinin zenginleştiği ve kayda değer lipid değişikliklerinin meydana geldiği belirtilmektedir (De Beer ve ark., 2010). Akut faz HDL'de kolesterol esterlerinin azaldığı, serbest kolesterol ve trigliserid düzeylerinin ise arttığı gösterilmiştir. Fosfolipid içeriğinin bir çalışmada arttığı, fakat başka bir çalışmada azaldığı belirtilmiştir (Kontush ve Chapman, 2006). Bu bulgular akut faz HDL'nin fosfolipid içeriğinin değişken olduğunu göstermiştir (Kontush ve Chapman, 2006). Akut faz sırasında HDL ile ilişkili enzimlerden PON1

ve PAF-AH'ın bozulmuş faaliyetleri HDL'nin antioksidan özelliğinin kaybolmasından sorumlu tutulmaktadır. Apo A-1 tarafından aktive edilen bir enzim olan LCAT'ın akut faz sırasında HDL'nin değişmiş kolesterol homeostasından sorumlu olduğu belirtilmektedir. Periferik hücrelerden karaciğere gelen “ters kolesterol taşıma” işlemi HDL lipoproteininin anti-aterojenik özellikleri için çok önemlidir. HDL'ye çevresel dokulardan gelen kolesterol çıkışı SR-B1 ile sağlandığı için akut faz reaksiyonu sırasında apolipoprotein kısmında meydana gelen değişiklikler bozulmuş kolesterol homeostasına bağlanmaktadır (Artl ve ark., 2000). Dolayısıyla, akut inflamasyon sırasında HDL ve SAA arasındaki etkileşimler, HDL metabolizmasını ve kolesterol transportunu değişikliğe uğratabilir (Şekil 13). Akut faz cevabı boyunca SAA in vitro olarak sadece HDL'ye bağlı şekilde değil, aynı zamanda lipit içermeyen bir formda da bulunduğu ileri sürülmüştür. Yangısal olmayan koşullar altında HDL çok düşük miktarlarda SAA içermektedir (Kontush ve Chapman, 2006).



Şekil 13. İnflamasyon durumunda HDL içeriğinde artan SAA'nın şematik gösterimi.

2.5.4. Myeloperoksidaz (MPO)

Myeloperoksidaz 150-165 kDa molekül ağırlığına sahip, glikozillenmiş bir hem proteinidir. Her biri 59-64 kDa büyüklüğünde iki ağır, 14 kDa büyüklüğünde iki hafif alt birimden oluşan, protoporfirin yapıda, disülfid köprüsü ile bağlanan iki özdeş dimerden oluşur (Podrez ve ark., 2000; Souparnika ve ark., 2015; Kisic ve ark.,

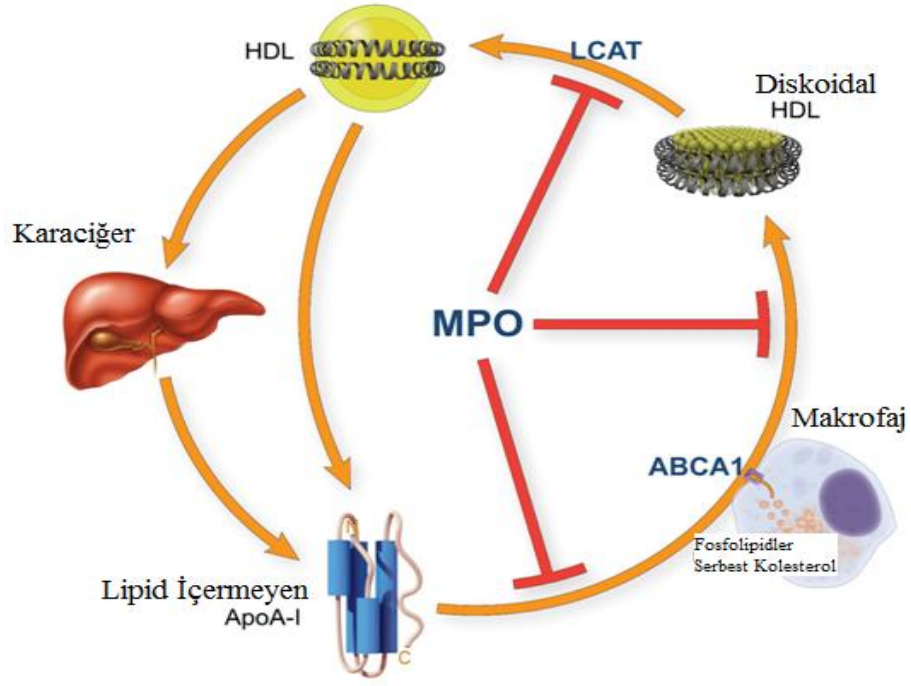
2016). MPO kemik iliğindeki myeloid farklılaşması sırasında sentezlenmektedir. Bu farklılaşma granülositlerin dolaşıma katılmasından önce son bulmaktadır. Enzim nötrofil ve monositlerin primer granüllerinde bulunmaktadır (Malle ve ark., 2007; Fisher ve ark., 2012).

MPO için önerilen kinetik model şudur; MPO temel durumda ferrik (Fe III) durumdadır. MPO'nun hem grubu H_2O_2 eklenmesi durumunda okside olarak reaktif ferril radikalini oluşturmaktadır. Bu ara bileşiğe "bileşik I" denilmektedir. Cl^- , Br^- , I^- gibi halojenlerin ve tiyosiyanat (SCN^-) gibi psödohalojenlerin varlığında bileşik I kolayca indirgenerek MPO-Fe III ve uygun gelen hipohalöz asidi (HOX) oluşturmaktadır. Cl^- halojenlerin ve tiyosiyanatın normal plazma düzeylerinde tercih edilen bir substrattır ve hipokloröz asit oluşturur (Weiss ve ark., 1982; Maitra ve ark. 2013). MPO'nun H_2O_2 'i peroksidasyon ve klorinasyon döngülerinden hangisinde kullanacağını ortamdaki indergeyici substratlarla Cl^- konsantrasyonu arasındaki oran belirlemektedir. Zayıf peroksidaz substratları bileşik I ilereaksiyona girerek bileşik II'yi oluşturmakta ve HOCl oluşumunu inhibe etmektedirler (Kettle ve Winterbourn, 1991; Maitra ve ark., 2013). MPO'nun halojenürler ve tiyosiyanata ek olarak nitrit (NO_2^-), tirozin, askorbat, ürat, katekolaminler, östrojenler ve serotonin gibi başka doğal substratları da bulunmaktadır (Van der Vliet ve ark., 1997; Abu-Soud ve Hazen, 2000; Podrez ve ark., 2000; Meotti ve ark 2011; Maitra ve ark., 2013). MPO-Fe III inaktif ferröz formu olan MPO-Fe II'ye indirgenebilir (Podrez ve ark., 2000; Maitra ve ark., 2013). MPO-Fe III- O_2 ile MPO-Fe II- O_2 birleşerek bileşik III denen bir ara ürün oluştururlar (MPO-Fe II- O_2). Yapılan çalışmalarda gösterildiği gibi bileşik III'e $H_2 O_2$ eklenmesi en son bileşik II'yi oluşturmaktadır. Dolayısıyla bileşik III'ün dolaylı olarak tek elektron ile peroksidasyon işlemlerini başlatabileceği belirtilmektedir (Podrez ve ark., 2000; Maitra ve ark., 2013). MPO'nun nötrofillerde klorinasyon aktivitesini O_2^- ayarlamaktadır. Yapılan çalışmalar NO'in de MPO aktivitesinin modüle edilmesinde rolü olduğunu göstermiştir. Kinetik çalışmalar, MPO tarafından katalizlenen peroksidasyon oranının düşük NO seviyelerinde arttığını belirtmektedir (Abu-Soud ve Hazen, 2000).

İnsan aterosklerotik dokusunda, yüksek düzeyde bulunan bu heme proteini, indirgeyici maddeleri, hipokloröz asit, azot dioksit radikali ve tirozil radikali dahil olmak üzere reaktif ara maddelere dönüştürmek için hidrojen peroksit'i oksitleyici bir substrat olarak kullanmaktadır (Shao ve Heinecke, 2011). Uyarılmış hücrelerin primer granüllerinden degranülasyon ile fagozom içine bırakılan MPO, fagositoz sırasında oluşan H_2O_2 ve ortamdaki klor iyonlarını kullanarak HOCl oluşturmaktadır. MPO'nun, fizyolojik koşullar altında HOCl oluşturabilen tek enzim olduğu belirtilmektedir. HOCl, lökositlerde üretilen ve mikrobisid etkiye sahip en önemli oksidandır (Undurti ve ark., 2009; Wang ve ark. 2014). MPO tarafından üretilen reaktif klorizasyonlu oksidanların, proteinler üzerindeki amino asit kalıntılarının modifikasyonuna neden olduğu bilinmektedir (Fisher ve ark., 2013). MPO'nun etkisi sonucu oluşan HOCl, serbest ve protein bağlı tirozin (Tyr) artıklarını 3-klorotiroz'a dönüştürür (Shao ve Heinecke, 2011). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, MPO'nun tirozin nitrolizasyonunu katalizlediği de gösterilmiştir (Zheng ve ark., 2004). Bu enzim, protein ve peptidlerdeki tirozin kalıntılarını nitratlamaktadır. MPO'nun nitrasyon işlemini iki farklı mekanizma ile gerçekleştirdiği öne sürülmektedir (Van Dalen ve ark., 2000). Biricisi NO_2^- iyonunun, MPO bağlı olarak oksidasyonunu ve reaktif nitrojen türlerini oluşturmasıdır (Van der Vliet ve ark., 1997; Van Dalen ve ark., 2000). İkincisi ise NO_2^- 'nin, MPO tarafından oluşturulmuş HOCl tarafından sekonder olarak oksidasyonu ile gerçekleşmesidir. Hem izole hemde insan nötrofillerinde yapılan çalışmalarda serbest ve protein bağlı tirozin kalıntılarının bu yollarla nitrotirozin (NO_2Tyr) haline getirildiği belirtilmiştir (Van der Vliet ve ark., 1997; Van Dalen ve ark., 2000). Öte yandan nitrik oksit tüketimine bağlı olarak endotel disfonksiyonun ortaya çıkabileceği belirtilmektedir (Astern ve ark., 2007; Peng ve ark., 2008). Yapılan çalışmalar MPO aracılı oksidatif modifikasyonlardan nitrolizasyonun klorizasyondan daha önemli olduğunu düşündürmektedir. MPO tirozil radikali oluşturarak, protein-bağlı tirozil radikallerinin oluşumunu ve lipid peroksidasyonunu uyarmaktadır (Hazen ve ark., 1999).

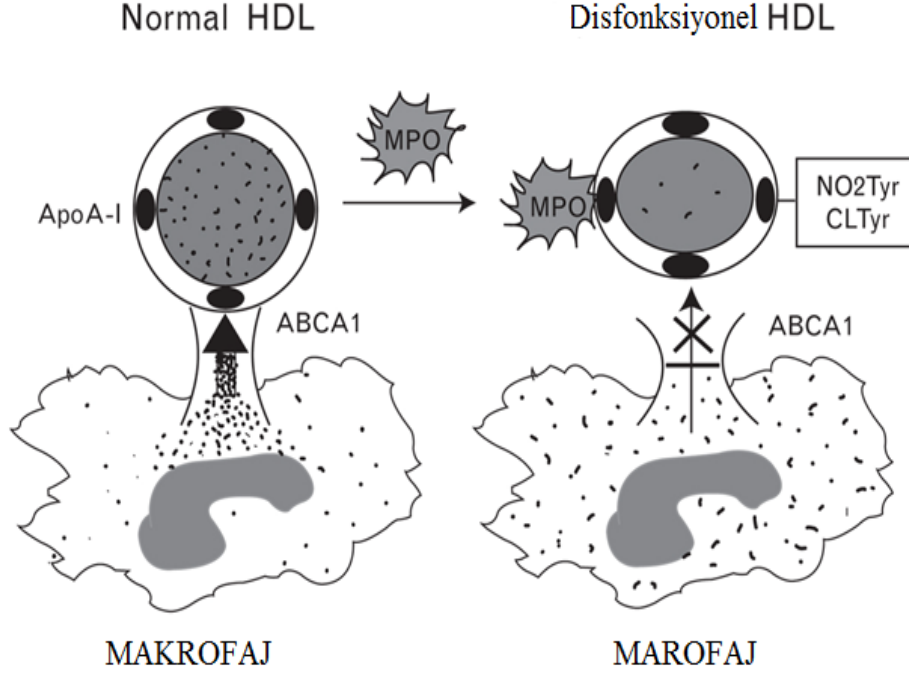
Dolaşımda artan MPO seviyeleri, artan inflamasyonun bir göstergesidir (Annema ve ark., 2010). MPO katalizi ile üretilen serbest radikaller lipoproteinlerde

oksidatif hasara neden olmaktadır. MPO türevi oksidan ürünler, LDL-K'ün hem protein hem lipid bileşiminin oksidasyonunu indükler ve MPO'ya bağımlı oksitlenmiş LDL olarak adlandırılan modifiye parçacığın oluşumuna neden olmaktadır (Kisic ve ark., 2016). HDL, metabolizma içi aşırı kolesterolün karaciğere taşınmasının yanı sıra, inflamasyonu, trombosit agregasyonu ve LDL oksidasyonunun endojen inhibitörü olarak rol oynamaktadır (Kisic ve ark., 2016). HDL'ye aterosklerotik lezyonlardaki makrofajlardan salınan MPO türevi oksidan ürünler tarafından oksitlenmektedir. MPO'nun, HDL'nin yapısal proteini olan apo A-1'in tirozin kalıntılarının klorlanması veya nitrasyonunu katalizlediği belirtilmektedir (Kameda ve ark., 2015). Aktif makrofajlar, plazma membranının yakınında yüksek konsantrasyonda H_2O_2 üretmek için NADPH oksidazı kullanmaktadır. MPO, H_2O_2 'yi HOCl'ye dönüştürür ve bu da HDL'nin başlıca proteini olan ApoA-1'in aminoasit (Tyr (Tyr192) ve Met) kalıntılarını modifiye etmektedir (Shao ve ark., 2010). Apo A-1'in MPO tarafından katalizlenen tirozin nitrolizasyonu için selektif hedef olduğu ve aterosklerotik plak yapısındaki Apo A-1 moleküllerinde yüksek oranda nitrotirozin (NO_2 Tyr) olduğu gösterilmiştir (Peng ve ark., 2008; Fisher ve ark., 2012). MPO enzimi, lipid içermeyen ApoA-1'in oksidasyonuna etkisini, ABCA1 yolunu inhibe ederek kolesterol akış kapasitesini azaltarak göstermekte iken, lipid ile ilişkili ApoA-1'de ise oksidasyona, aktivatörü olduğu LCAT'in aktivasyonunu engelleyerek yol açmaktadır (Şekil 14) (Shao ve ark., 2010).



Şekil 14. ApoA-1'in MPO tarafından oksidasyonu.

MPO ile oksitlenen Apo A-1, HDL fonksiyonlarını bozarak pro-aterojenik ve pro-inflamatuvar HDL oluşumuna neden olabileceği belirtilmektedir (Şekil 15) (Undurti ve ark., 2009; Fisher ve ark., 2012). Bu durumda HDL'nin koruyuculuğu ortadan kalkmakta ve oksidatif modifikasyona uğramış LDL ile beraber patojenik etkiye katıldığı belirtilmektedir. HDL'ninselektif bir nitrozilasyon hedefi olması nedeniyle bu modifikasyonu oluşturan MPO düzeylerinin bilinmesi önemlidir (Zheng ve ark., 2004; Huang ve ark., 2013; Huang ve ark., 2014).



Şekil 15. Myeloperoksidaz ile indüklenen disfonksiyonel HDL.

2.6. Preeklampsi İle Oksidatif Stres Arasındaki İlişki

Preeklampsi gebeliğin sık görülen ve en ciddi sendromlarından birisidir (Poston ve ark., 2011). Preeklampitik gebelik, artan serbest radikal üretimi sonucu oluşan oksidatif stres ve antioksidan savunma mekanizmasının yetersizliğine bağlı olarak meydana gelen endotel disfonksiyonu ile ilişkilendirilmektedir (Sandoval-Carrillo ve ark., 2016).

Gebelikte fizyolojik olarak plasenta ve diğer dokulardaki oksijen ihtiyacı artmaktadır. Artan bu ihtiyacın, gebelikte serbest radikallerin üretiminde artışa yol açtığı bildirilmektedir (De Lucca ve ark., 2016). Ancak normal gebelerde, oksijen konsantrasyonundaki değişikliklerin çok iyi kontrol edildiği; annenin fetusun ihtiyaçları, plasentanın metabolik gereksinimleri ile serbest radikallerin potansiyel tehlikeleri arasında hassas bir denge sağladığı belirtilmektedir (Salas-Pacheco ve ark., 2016). Ayrıca normal gebelerde, antioksidanlar serbest radikaller ile hızlı bir şekilde reaksiyona girerek oto-oksidasyonun ilerlemesini önlemekte ve serbest

radikallerin meydana getirdiği hasardan koruyarak oksidan-antioksidan dengesini sağlamaktadır (De Lucca ve ark., 2016). Preeklampitik gebelikte ise, plasenta kaynaklı oksidatif streste artış olduğu ve maternal dolaşımında oksidatif stres ürünlerinin yükseldiği, buna karşılık antioksidan savunmanın ise yetersiz kaldığı belirtilmektedir (Raijmakers ve ark., 2004; Poston ve ark., 2011).

Oksidatif stres, serbest radikallerin hücrel üretimini ve oksidatif hasarı önleyen antioksidan savunma yeteneği arasında bir dengesizliğin oluşması sonucunda meydana gelmektedir (Phaniendra ve ark., 2015). Oksidatif stres sonucu oluşan serbest radikaller hücre zarında çoklu doymamış yağ asitlerini oksitleyerek lipid peroksidasyonunu başlatmaktadır. Lipid peroksitler endotel hücrelerde yağ asitleri ve kolesterolün kontrolsüz peroksidasyona neden olarak membran akışkanlığını ve geçirgenliğini değiştirirler, periferik vazokonstriksiyonu ve tromboksan sentezini arttırırken, prostasiklin sentezini azaltmaktadırlar (Ayala ve ark., 2014). Hücre ve dokularda düşük seviyelerde oluşan lipid peroksidasyonunun hamilelik süresince artmış olduğu gösterilmiştir. Bunun sebebinin plasentadaki lipoperoksidatif aktiviteye, total serum lipid ve lipoproteinlerdeki artış ile uterus ve içeriğinin kütleli olarak artışı sonucunda meydana gelen oksijen ihtiyacına bağlı olduğu düşünülmektedir (Raijmakers ve ark., 2004; Berköz ve Yalın, 2009). Normal gebelikte lipid peroksidasyonunda görülen artışın preeklampitik gebelerde daha fazla olduğu bildirilmiştir (Gohit ve ark., 2011; Guerby ve ark., 2015). Preeklampside artmış lipid peroksidasyon ürünlerinin büyük kaynağının plasenta olduğu belirtilmektedir (Jain ve ark., 2014). Lipid peroksidasyonu ve oksidatif stresin önemli göstergelerinden biri MDA'dir. Yapılan çalışmalarda normal gebelere oranla preeklampitik gebelerde MDA düzeylerinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir (Krishna Mohan ve Venkataramana, 2007; Gohil ve ark., 2011; Atiba ve ark., 2014). Preeklampside uteroplasental perfüzyonda görülen azalmanın plasentadaki hipoksiyi uyardığı ve MDA gibi lipid peroksidasyon ürünlerinin artışına yol açtığı bildirilmiştir (Jain ve ark., 2014). Preeklampitik gebelerin trofoblastik ve villöz doku kültürlerinin de lipid peroksidasyon düzeylerinin, normal gebelerin plasenta lipid peroksit seviyelerine oranla daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Zeteroğlu ve ark., 2004)

Yapılan çalışmalar preeklampsi oluşumunda, potansiyel hücre ya da doku hasarına yol açan oksidan maddeler ve bunları engelleyici etki gösteren antioksidan maddeler arasında dengesizlik olduğunu belirtmektedir (Gohil ve ark., 2011; Atiba ve ark., 2014; Guerby ve ark., 2015). Antioksidanlar vücutta serbest radikalleri ortadan kaldırarak hücrenin zarar görmesini engellemektedir. Normal gebelerde, gebelik nedeniyle oluşan oksidatif stresin etkisiyle, artan lipid peroksidasyonu ve serbest radikal üretiminin yanı sıra, antioksidan düzeylerinde de artışın meydana geldiği belirtilmektedir (Noyan ve ark., 2002; Matsubara ve ark., 2015). Böylece normal gebelerde oksidanlar ve antioksidanlar birlikte artarak birbirini dengelemektedir. Ancak preeklampitik gebelerde plasentada artmış lipid peroksidasyonuna bağlı olarak antioksidan savunmanın yeterince gelişmediği bildirilmiştir (Atiba ve ark., 2014; Guerby ve ark., 2015). Preeklampside, serbest radikaller ile antioksidan sistem arasındaki dengenin bozulması ile özellikle plasenta başta olmak üzere tüm dokularda lipid peroksidasyonu artmaktadır. Oluşan bu lipid peroksidasyon ürünleri ve serbest radikaller başta anne endotel hücreleri olmak üzere, trombosit, eritrosit, trofoblastik hücrelerin membran lipidlerini etkileyerek fonksiyonlarını bozduğu ve membran geçirgenliğini etkilediği gösterilmiştir (Gratacos ve ark., 2000; Gohil ve ark., 2011; Guerby ve ark., 2015).

GPx lipid hidroperoksit ve hidrojen peroksiti azaltarak organları oksidatif strese karşı korumaktadır. GPx'ın kofaktörü selenyumdur. Serum selenyum konsantrasyonunun preeklampitik gebelerdenormal gebelere göre düşük düzeyde olduğu tesbit edilmiştir. Normal gebelerde plasental doku GPx aktivitesinin arttığı, preeklampitik gebelerde ise GPx aktivitesinin ve mRNA ifadesinin azaldığı bildirilmiştir (Matsubara ve ark., 2015). Antioksidan enzimlerden SOD düzeylerinin normal gebelikte arttığı gözlenmiştir. Preeklampsili gebelerde ise plazma SOD aktivitesi ve plasental SOD mRNA ifadesinin azaldığı belirtilmektedir (Matsubara ve ark., 2015). Ayrıca preeklampitik gebelerde eritrosit SOD düzeylerinde de azalma olduğu bildirilmiştir (Krishna Mohan ve Venkataramana, 2007; Matsubara ve ark., 2015). KAT ise hidrojen peroksiti su ve oksijene parçalayarak reaktif oksijen seviyesini azaltan önemli bir antioksidan enzimdir. Preeklampitik gebelerde eritrositlerde katalaz aktivitesinin azaldığı bildirilmiştir (Matsubara ve ark., 2015).

Vitamin C (askorbat), antioksidan özellik gösteren bir vitamin olup besin ve oksidatif hasara karşı organların korunmasına katkı sağlar. Ancak askorbat oksitlenerek askorbil radikalleri ve dehidroaskorbat oluşturarak kolayca doku hasarına yol açan oksidatif stresi meydana getirebilir. Normal gebelerde plazma askorbat düzeyi azalmıştır, preeklampside ise seviye normal gebeliğe oranla daha düşüktür. (Kharb, 2000; Krishna Mohan ve Venkataramana, 2007; Matsubara ve ark., 2015). Serum vitamin E düzeyi gebeliğin ilerlemesiyle birlikte artarak doğumdan önce maksimum düzeye çıkar, ancak gebeliğin son dönemindeki artış diğer dönemlere göre daha yavaştır. Preeklampside serum vitamin E seviyesi, diğer antioksidanlarda olduğu gibi daha düşük seviyededir (Kharb, 2000; Krishna Mohan ve Venkataramana, 2007). Sonuç olarak; yapılan çalışmalar preeklampsi patogenezinde oksidatif stres ve lipid peroksidasyonunda artış olduğunu, antioksidan savunma sisteminin ise yeterince gelişmediğini belirtmektedir (Gohil ve ark., 2011).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereçler

3.1.1. Kullanılan Kimyasal ve Kitler

Tris-HCl, trikloroasetik asit, tiyobarbitürik asit, 2-tiyo-PAF, hegzadesil trimetil amonyum bromür (HETAB), 3,3',5,5'-tetrametil benzidin, 5,5'-dithiobis (2-nitrobenzoik asit) (DTNB), N,N-dimetil formamid, fenil asetat, hepes, kalsiyum klorür (CaCl_2), n-bütanol, hidrojen peroksit, etilen diamin tetra asetik asit (EDTA), potasyum dihidrojen fosfat, dibazik potasyum fosfat ($\text{K}_2 \text{HPO}_4$), potasyum fosfat tamponu ($\text{KH}_2 \text{PO}_4$), SAA (Human Serum Amyloid A ELISA Kit Asaay Pro Marka; EA8001-7) ve Apo A-1 (Human APOA1 ELISA Kit Asaay Pro Marka; EA5201-1) kitleri kullanıldı.

3.1.2. Kullanılan Cihazlar

Deneylerde; Nüve NF400R santrifüj, Shimatsu UV mini-1240 spektrofotometre, Shimatsu UV-1800 spektrofotometre, Crison basic 20 pH metre, Cleaver manyetik karıştırıcı, Dragonlab MX-5 vortex, Adam PGW253e dijital terazi, Biotech ELX800 ELİZA okuyucu, Biotech ELX800 ELİZA yıkayıcı, Nüve Nb20 su banyosu, Krosclinic35 distile su cihazı, Centurion scientific C2 series mikro santrifüj kullanıldı.

3.2. Etik Kurul İzni

Proje Ordu Üniversite Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından incelenmiş olup, kurulun 16.04.2015 tarih ve 04 sayılı toplantısında gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna karar verilmiştir (Karar N:2015/15).

3.3. Araştırmada Kullanılacak Gruplar ve Özellikleri

Derince Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran, gebelik haftası 34 ve sonrası (34-40. haftalar arası) olan 28-36 yaş aralığına sahip, 43 preeklampsi tanısı almış gebe ile 43 sağlıklı gebe olmak üzere toplam 86 birey çalışmaya dahil edilmiştir. Polikliniğe başvuran tüm gebelere

anket uygulanmıştır. Anket sonuçlarına göre çalışmaya alınacak preeklampitik ve kontrol grubu gebeler; parite, gravida, canlı doğum sayısı, hastanın aile öyküsü (ailede hipertansiyon, diyabet varlığı gibi), önceki gebelik öyküsü, gebelik haftası açısından benzer demografik özelliklere sahip olanlardan seçilmiştir.

3.3.1. Kullanılacak Gruplar

3.3.1.1. Preeklampsi Grubu:Gebelik haftası 34 ve sonrası olan, 28-36 yaş aralığına sahip, gebelik öncesi kan basıncı normal olan ancak gebeliğin 20. haftasından sonra 6 saat arayla en az iki kez ölçülen sistolik kan basıncı 140 mmHg'nın, diastolik kan basıncı 90 mmHg'nin üzerinde olan ya da gebelik öncesi kan basıncı bilinen gebelerde sistolik basınçta 30 mmHg, diastolik basınçta 15 mmHg'lik artışı olan, 24 saatlik idrarda 300 mg veya üzerinde proteinürisi olan veya en az 4-6 saat arayla toplanan iki rastgele idrar örneğinde 30 mg/dL (dipstikte +1) veya üzerinde ve protein/kreatin oranı 0,3 mg albumin/gr kreatininveya üzerinde proteinürisi olan preeklampsi tanısı almış gebeler oluşturmuştur.

3.3.1.2. Kontrol Grubu (Sağlıklı gebeler):Gebelik haftası 34 ve sonrası olan, 28-36 yaş aralığına sahip, gebelik öncesi ve gebelik süresince herhangi bir sağlık sorunu (hipertansiyon, karbonhidrat intoleransı vs.) olmayan gebeler bu gruba dahil edilmiştir.

3.3.2. Dışlama Kriterleri

Hem kontrol hem çalışma grubuna; diyabet, kronik hipertansiyon (20. gebelik haftasından önce doğan hipertansiyon), tiroit hastalığı, kronik böbrek hastalığı, insülin direnci, obezite ($BKI > 30.0 \text{ kg/m}^2$), düşük kilo ($BKI < 18.5 \text{ kg/m}^2$), hiperlipidemi, koroner arter hastalığı, hepatit B enfeksiyonları, HIV enfeksiyonları, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), çoğul gebeliği olan, alkol, sigara veya uyuşturucu kullanan, polihidroamniyoz olan, polikistik over sendromu (PKOS), eklampsi için tedavi edilen molar gebeliği olan gebeler alınmamıştır.

3.4. Örneklerin Alınması

Her iki gebe grubundan 24 saatlik idrar toplanarak idrarda protein miktarına bakıldı. On iki saatlik gece açlığı sonrası düz biyokimya ve EDTA'lı tüplere venöz kan alındı. Bu kan örnekleri 3000 rpm'de 15 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen serumlar ve plazmaların bir kısmı rutin tetkikler için kullanılmak, bir kısmı ise ependorf tüplere alınarak ilgili parametreler çalışılmak üzere -80 °C'de muhafaza edildi.

3.5. Hastalarda Rutin Tetkiklerin Yapılması

Kan örneklerinden ayrılan serumların bir kısmında açlık kan şekeri, lipid profili (TG, TK, VLDL-K, LDL-K, HDL-K) ve 24 saatlik idrar toplanarak idrarda protein miktarı Derince Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarların'da spektrofotometrik yöntemlerle bakılmıştır.

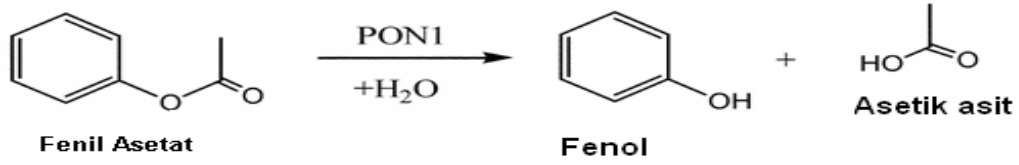
3.6. PON1, PAF-AH ve MPO Aktivitesi, MDA, SAA ve Apo A-1

Düzeylerinin Belirlenmesi

Paraoksonaz 1 (PON1), trombosit aktive edici faktör asetil hidrolaz (PAF-AH), myeloperoksidaz (MPO) aktiviteleri enzimatik yöntemlerle; malondialdehid (MDA) düzeyi ise kolorometrik yöntemle spektrofotometri cihazı kullanılarak analiz edildi. Serum amiloid A (SAA) ve apolipoprotein A-1 (Apo A-1) düzeyleri ise ticari kit kullanılarak ELİSA metodu ile ölçülmüştür. Bu ölçümler Ordu Üniveristesi Tıp Fakültesi Biyokimya ABD araştırma laboratuvarında yapılmıştır.

3.6.1. Paraoksonaz (Ariesteraz) (PON1) Aktivite Ölçümü

PON1 aktivitesi, substrat olarak kullanılan fenilasetatin enzimatik hidrolizi sonucu oluşan fenolün, 270 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülmesi esasına dayanır (Josse ve ark., 1999; Bayrak, 2008). Fenilasetat substratı ile PON1'in ariesteraz aktivitesinin saptanmasında kullanılan yöntemin tepkimesi aşağıda verilmiştir:



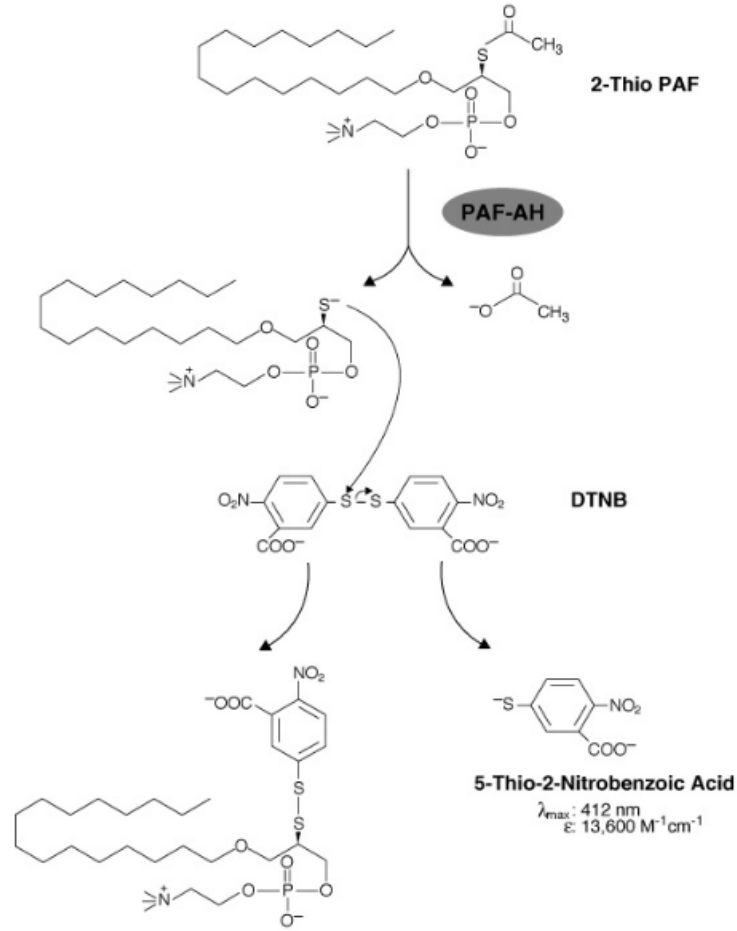
Şekil 16. Fenilasetat substratı ile PON1'in arilesteraz aktivitesinin saptanmasında kullanılan yöntemin tepkimesi

PON1 aktivitesi 1mM CaCl₂ içeren 50 mM Tris-HCl (pH:8) tamponu içinde ölçüldü. Tepkime ortamına uygun miktarda enzim eklendikten sonra, son konsantrasyonu 1 mM olacak şekilde fenilasetat ilavesi ile tepkime başlatıldı. Tepkime sonunda oluşan fenol 270 nm'de spektrofotometrik olarak ölçüldü. Fenol için molar absorbtivite katsayısı $\epsilon = 1310 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ olarak alınmıştır. Arilesteraz aktivitesinin bir ünitesi, bu ölçüm koşullarında dakikadaki bir mikromol fenilasetatı hidroliz eden enzim miktarı olarak tanımlanmış ve enzim aktivitesi $\mu\text{mol/dk/ml}$ (U/ml) şeklinde ifade edilmiştir.

PON1 aktivitesi ölçülerek yapılan kinetik çalışmalarda, son hacmi 1ml olan tepkime ortamı 1mM CaCl₂ içeren 50 mM Tris/HCl tamponu (pH 8) 0-2,2 mM arasında fenilasetat ve 2 μl enzim içermekteydi. Spektrofotometrede 25 °C'de 3 dakika inkübe edilen aktivite karışımına fenilasetat substratının pipetlenmesi ile başlatılan tepkime, 1 dakika süreyle izlendi. Bütün bulgular iki ölçümün ortalamasıdır.

3.6.2. Trombosit Aktive Edici Faktör Asetil Hidrolaz (PAF-AH) Aktivite Ölçümü

PAF-AH aktivitesi substrat olarak kullanılan 2- tiyo PAF'ın sn-2 pozisyonundaki asetil tiyoester bağının PAF-AH tarafından hidrolizi ile oluşan serbest tiyol gruplarının, DTNB (5,5'-ditiyobis) (2-nitrobenzoikasit) ile reaksiyonu sonucu oluşan 5-tiyo-2-nitrobenzoik asitin 412 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülmesi esasına dayanır (Stafforini ve ark., 1990). 2-tiyo PAF substratı ile PAF-AH aktivitesinin saptanmasında kullanılan yöntemin tepkimesi aşağıda verilmiştir:



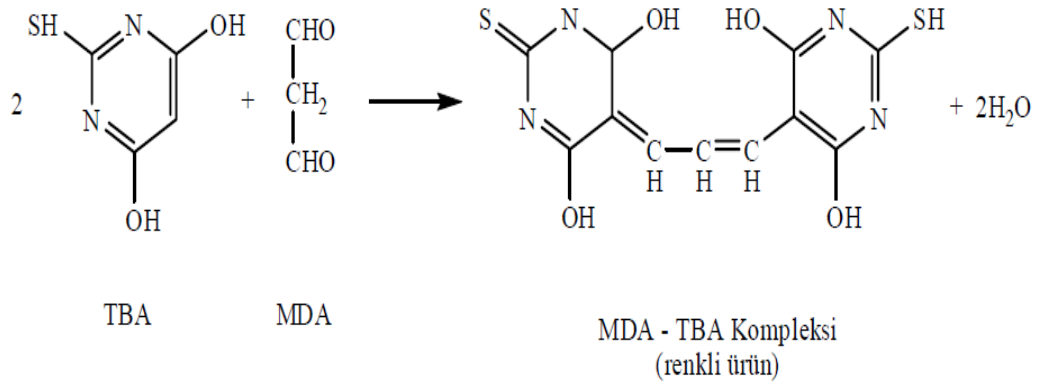
Şekil 17. 2- tiyo PAF substratı ile PAF-AH aktivitesinin saptanmasında kullanılan yöntemin tepkimesi.

PAF-AH aktivitesi 100 mM Tris-HCl (pH 7,4) tamponu içinde ölçüldü. Reaksiyonun gerçekleşmesi için ortama 50 mM Hepes tamponunda çözdüğümüz 10 mM DTNB (5,5'-ditiyobis) (2-nitrobenzoik asit) eklendi. Tepkime ortamına 20 µenzim eklendikten sonra, son konsantrasyonu 1mM olacak şekilde 2- tiyo PAF ilavesi ile tepkime başlatıldı. Tepkime sonunda oluşan 5-tiyo-2-nitrobenzoik asit 412 nm'de spektrofotometrik olarak ölçüldü. 5-tiyo-2-nitrobenzoit asit için molarabsorbivite katsayısı $\epsilon = 13600 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ olarak alınmıştır. PAF-AH aktivitesinin birimi (bir ünite PAF-AH), bu ölçüm koşullarında dakikadaki bir mikromol 2-tiyo PAF'ı hidroliz eden enzim miktarı olarak tanımlanmış ve enzim aktivitesi µmol/dk/ml (U/ml) şeklinde ifade edilmiştir.

3.6.3. Malondialdehit (MDA) Tayini

Lipid peroksidasyon ürünü olan bir molekül malondialdehitin (MDA) 2 molekül tiyobarbütirik asit (TBA) ile pH 2-3 arasında 95-100 °C'de reaksiyona girmesi sonucunda oluşan pembe renkli kromojenin n-butil alkol ile ekstrakte edilmesi ile elde edilen organik fazın, 535 nm'de okunması esasına dayanır. Ayraç olarak % 20'lik trikloroasetik asit (TCA) ve % 0.67 tiyobarbütirik asit (TBA) ve n-bütanol kullanıldı.

Bir tüpe, 0,5 ml plazma, 2,5 ml % 20'lik TCA konarak karıştırıldı. Üzerine 1ml % 0.67 TBA eklendi ve karıştırıldı. Kaynar su banyosunda 30 dakika kaynatıldı. Soğutulduktan sonra, 2 ml n-bütanol ile karıştırıldı, 3500 rpm'de 20 dakika santrifüj edildi. Bütanol fazının absorbansı 535 nm'de spektrofotometrik olarak ölçüldü. Ayraç körü olarak bütanol kullanıldı (Tamatsu ve ark., 1979).



Şekil 18. MDA ile TBA'nın reaksiyonu

Hesaplama; körün absorbansı numunelerin absorbansından çıkartılarak net absorbanslar bulundu. MDA için saptanmış molar ekstinksiyon katsayısı ($1.56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) kullanılarak sonuçlar hesaplandı. Sonuçlar nmol MDA/ml olarak ifade edildi.

3.6.4. Myeloperoksidaz (MPO) Aktite Ölçümü

MPO aktivitesi substrat olarak 3,3',5,5' tetrametil benzidin'in MPO tarafından oksitlenmesine dayanan spektrofotometri yöntemine göre tayin edilmiştir (Andrews

ve Krinski, 1982; Suzuki ve ark., 1989; Marquez ve Dunford, 1997). Enzim aktivitesi, son hacmi 1 ml olacak şekilde, % 0.025 HETAB içeren 80 mM fosfat tamponu (pH 5.4), 1.6 mM sentetik substrat tetrametil benzidin (TMB), 10 mM H₂O₂ ve 10 µl serum içeren ortamda tayin edildi. Tepkime H₂O₂ eklenmesi ile başlatıldı ve 655 nm'de 180 saniye süre ile absorpsiyon artışı spektrofotometrik olarak tayin edildi. MPO için molar absorbtivite katsayısı $\epsilon = 39000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ olarak alınmıştır. MPO aktivitesinin bir birimi (bir ünite myeloperoksidaz), bu ölçüm koşullarında dakikada bir mikromol tetrametil benzidin'i hidroliz eden enzim miktarı olarak tanımlanmış ve enzim aktivitesi nmol/dk/ml (U/ml) şeklinde ifade edilmiştir. Bütün bulgular iki ölçümün ortalamasıdır.

3.6.5. Serum Amiloid A (SAA) Tayini

SAA tayini İnsan-SAA ELISA (Human Serum Amyloid A ELISA Kit Asaay Pro Marka; EA8001-7) kiti kullanılarak, ELISA yöntemi ile yapılmıştır. Deneyin her aşamasında kit prosedürüne uyulmuştur. Serum örnekleri SAA'ya özgü bir poliklonal antikorlarla kaplanmış, çıkarılabilir şeritlerle birlikte 96 oyuklu bir mikropalakaya önceden kaplanmıştır. Bu antikorlara bağlanan serumdaki İnsan-SAA proteinin üzerine biotinlenmiş anti-insan SAA antikorları ilave edilir. Oluşan bu komplekse Streptavidin-Peroksidaz konjugatı eklenir. Daha sonra komplekse kromojen substrat eklenir ve optimum mavi renk yoğunluğunun oluşumu beklenir. Son olarak durdurma solusyonu eklenerek mavi rengin sarıya dönüşümü ile oluşan rengin şiddeti 450 nm'de okutulur.

Deneye başlamadan önce tüm numune ve reaktifler oda sıcaklığına getirildi. Tüm serum örnekleri seyreltici ile 1/4 oranında seyreltildi. 1ml 2 µg/mL'lik standart stok çözeltisi oluşturmak için seyreltici ile insan-SAA standardı 2 µg'lık sulandırıldı. Standart seyreltmeleri yapmadan önce hafif çalkalama ile 10 dakika boyunca bekletildi. Standardardan 1, 0.5, 0.25 ve 0.125 µg/ml çözeltiler üretmek için standart stok solusyonu 1:2 oranında eşit hacimde seyrelticiyle seri olarak seyrelterek çift veya üçlü standartlar hazırlandı. Seyreltici, sıfır standardı (0 µg/ml) olarak kullanıldı. Böylece 6 adet SAA standardı elde edildi. Standartların ve örneklerin 50 µL'si anti İnsan-SAA kaplı mikropalak kuyucuklarına pipetlendi. Mikropalakanın üzeri sızdırmaz bant ile örtüldü ve 2 saat inkübe edildi. Son ekleden sonra süre başlatıldı.

İnkübasyon sonrasında mikropalkanın içeriği, 300 µl yıkama tamponu ile altı kez yıkandı ve sonra plaka ters çevirilerek içerik süzüldü; sıvıyı tamamen çıkarmak için emici materyal üzerine 4-5 kez vuruldu. Böylece kuyucuklara bağlanmamış olarak bulunan serum ve standart örnekleri ortamdan uzaklaştırılmış oldu. Daha sonra her kuyucuğa 50 µl biyotinlenmiş insan SAA antikoru eklendi ve 1 saat inkübe edildi. Son ekleden sonra süre başlatıldı. İnkübasyon sonrasında tekrar mikropalkanın içeriği, 300 µl yıkama tamponu ile altı kez yıkandı ve sonra plaka ters çevirilerek içerik süzüldü; sıvıyı tamamen çıkarmak için emici materyal üzerine 4-5 kez vuruldu. Böylece kuyucuklara bağlanmamış olarak bulunan biotinle işaretli anti-insan SAA'lar ortamdan uzaklaştırılmış oldu. Kuyucuk başına 50 µl Streptavidin-Peroksidaz konjugatı eklendi ve 30 dakika inkübe edildi. Mikropalaka okuyucuyu açıldı ve program önceden ayarlandı. İnkübasyon sonrasında mikropalkanın içeriği, 300 µl yıkama tamponu ile altı kez yıkandı ve sonra plaka ters çevirilerek içerik süzüldü; sıvıyı tamamen çıkarmak için emici materyal üzerine 4-5 kez vuruldu. Böylece kuyucuklara bağlanmamış olarak bulunan Streptavidin-Peroksidaz konjugatı ortamdan uzaklaştırılmış oldu. Kuyucuk başına 50 µl kromojen substrat eklendi ve optimum mavi renk yoğunluğu gelişene kadar 15 dakika inkübe edildi. Son ekleden sonra süre başlatıldı. Tam karıştırma işlemini sağlamak için hafifçe plakaya dokunuldu ve oluşan baloncuklar pipet ucu ile oyuktan kırıldı. Son olarak her kuyucuğa 50 µl durdurma solüsyon eklendi ve rengin maviden sarıya değişimi gözlemlendi. Durdurma solüsyonunun eklenmesinin ardından hızlıca absorbans değerleri 450 nm dalga boyunda ELISA okuyucusu kullanılarak belirlendi.

3.6.6. Apolipoprotein A-1 (Apo A-1) Tayini

Apo A-1 tayini, insan-Apo A-1 ELISA (Human APOA1 ELISA Kit Asaay Pro Marka; EA5201-1) kiti kullanılarak, ELISA yöntemi ile yapılmıştır. Deneyin her aşamasında kit prosedürüne uyulmuştur. Serum örnekleri Apo A-1'e özgü bir poliklonal antikorlarla kaplanmış, çıkarılabilir şeritlerle birlikte 96 oyuklu bir mikropalakaya önceden kaplanmıştır. Bu antikorlara bağlanan serumdaki İnsan Apo A-1 proteininin üzerine biyotinlenmiş anti-insan Apo A-1 antikorları ilave edilir. Oluşan bu komplekse Streptavidin-Peroksidaz konjugatı eklenir. Daha sonra komplekse kromojen substrat eklenir ve optimum mavi renk yoğunluğunun oluşumu beklenir.

Son olarak durdurma solusyonu eklenerek mavi rengin sarıya dönüşümü ile oluşan rengin şiddeti 450 nm’de okutulur.

Deneye başlamadan önce tüm numune ve reaktifler oda sıcaklığına getirildi. Tüm serum örnekleri seyreltici ile 1/200 oranında seyreltildi. 0,4 ml 20 µg/ml’lik seyreltici ile standart stok çözeltisi üretmek için insan-Apo A-1 standardından 8 µg’lık sulandırıldı. Standart seyreltmeleri yapmadan önce hafif çalkalama ile 10 dakika boyunca bekletildi. Standartdan 10, 5, 2.5 ve 1.25 µg/ml çözeltiler üretmek için standart stok solüsyonu 1:2 oranında eşit hacimde seyrelticiyle seri olarak seyrelterek çift veya üçlü standartlar hazırlandı. Seyreltici, sıfır standardı (0 µg / ml) olarak kullanıldı. Böylece 6 adet Apo A-1 standardı elde edildi. Standartların ve örneklerin 50 µL’si anti insan-Apo A-1 kaplı mikropalak kuyucuklarına pipetlendi. Daha sonra her kuyucuğa 50 µl biyotinlenmiş insan Apo A-1 antikoru eklendi ve 2 saat inkübe edildi. Son ekleden sonra süre başlatıldı. İnkübasyon sonrasında mikropalakanın içeriği, 300 µl yıkama tamponu ile altı kez yıkandı ve sonra plaka ters çevirilerek içerik süzüldü; sıvıyı tamamen çıkarmak için emici materyal üzerine 4-5 kez vuruldu. Böylece kuyucuklara bağlanmamış olarak bulunan örnekler ve biyotinle işaretli anti insan Apo A-1 ortamdan uzaklaştırılmış oldu. Kuyucuk başına 50 µl Streptavidin-Peroksidaz konjugatı eklendi ve 30 dakika inkübe edildi. Son ekleden sonra süre başlatıldı. Mikropalaka okuyucuyu açıldı ve program önceden ayarlandı. İnkübasyon sonrasında mikropalakanın içeriği, 300 µl yıkama tamponu ile altı kez yıkandı ve sonra plaka ters çevirilerek içerik süzüldü; sıvıyı tamamen çıkarmak için emici materyal üzerine 4-5 kez vuruldu. Böylece kuyucuklara bağlanmamış olarak bulunan Streptavidin-Peroksidaz konjugatı ortamdan uzaklaştırılmış oldu. Kuyucuk başına 50 µl kromojen substrat eklendi ve optimum mavi renk yoğunluğu gelişene kadar 15 dakika inkübe edildi. Son ekleden sonra süre başlatıldı. Tam karıştırma işlemini sağlamak için hafifçe plakaya dokunuldu ve oluşan baloncuklar pipet ucu ile oyuktan kırıldı. Son olarak her kuyucuğa 50 µl durdurma solüsyon eklendi ve rengin maviden sarıya değişimi gözlemlendi. Durdurma solüsyonunun eklenmesinin ardından hızlıca absorbans değerleri 450 nm dalga boyunda ELISA okuyucusu kullanılarak belirlendi.

3.7. İstatistik Değerlendirme

İstatistiksel analizler SPSS v20 (IBM, Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılım kontrolü Kolmogorov-Smirnov testi ile grup varyanslarının homojenlik kontrolü Levene testi ile yapıldı. Varsayımları sağlayan değişkenler için grupların karşılaştırılmasında Student-t testi kullanıldı. Varsayımları sağlamayan değişkenler için grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tanıtıcı istatistik değeri olarak; varsayımları sağlayan değişkenler için ortalama±standart sapma, varsayımları sağlamayan değişkenler için ise ortanca±IQR hesaplandı. Değişkenler arasındaki ilişkilerin belirlenmesi amacıyla korelasyon analizi yapıldı ve Pearson korelasyon katsayıları hesaplandı. Preeklampsi ile parametrelere bağlı risk faktörlerinin değerlendirilmesinde tek değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Tek değişkenli analizde preeklampsi ile ilişkili parametreler (olasılık oranı testinde (-2LL) $p < 0.25$) çok değişkenli lojistik regresyon analizleri uygulamak için seçildi. Hesaplamalarda ve yorumlamalarda anlamlılık düzeyi (α) %5 olarak dikkate alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya Derince Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran, gebelik haftası 34 ve sonrası (34-40. hafta arası) olan 28-36 yaş aralığına sahip, 43 preeklampsi tanısı almış gebe ile 43 kontrol grubu gebe olmak üzere toplam 86 vaka değerlendirmeye alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen gebelerin epidemiyolojik ve obstetrik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Preeklampsi ve kontrol gruplarının yaşları 28 ile 36 arasında değişmekte olup preeklampsi grubunda yaş ortalaması $31,72 \pm 22,7$, kontrol grubunda ise $30,81 \pm 2,9$ olarak belirlenmiştir. Gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı bulundu (Tablo 1). Preeklampsi vakalarında gebelik haftası ortalama $36,02 \pm 3,0$ iken, kontrol grubunda $37,00 \pm 4,0$ 'dir. Gebelik haftasına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (Tablo 1). Preeklampsi grubunda BKİ ortalama $28,25 \pm 9,0$ kg/m² iken, kontrol grubunda $27,00 \pm 4,7$ kg/m² bulunmuş olup gruplar aralarında farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$) (Tablo 1). Sistolik kan basıncı, preeklampsi grubunda ortalama $147,92 \pm 11,1$ mmHg iken, kontrol grubunda $116,56 \pm 8,5$ mmHg ve diastolik kan basıncı ise preeklampsi grubunda ortalama $98,42 \pm 9,0$ mmHg iken, kontrol grubunda $71,88 \pm 6,9$ mmHg olarak bulundu. Sistolik ve diastolik kan basıncı düzeyleri iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$, $p < 0,001$) (Tablo 1). Preeklampsi grubunda ortalama proteinüri $950,00 \pm 690,0$ mg/gün iken, kontrol grubunda $198,70 \pm 115,0$ mg/gün olarak bulundu. Proteinüri düzeyleri iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$) (Tablo 1). Preeklampsi grubunda ortalama ürik asit düzeyleri $6,25 \pm 1,4$ mg/dL iken, kontrol grubunda $4,47 \pm 0,9$ mg/dL'dir. Ürik asit düzeyleri iki grupta istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$) (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin preeklampsi ve kontrol grubuna göre karşılaştırılması.

	Preeklampsi Grubu (n=43)	Kontrol Grubu (n=43)	p-değeri
Yaş (yıl)	31,72±22,7	30,81±2,9	0,144
Gebelik Haftası	36,02±3,0	37,00±4,0	0,119
BKİ (kg/m²)	28,25±9,0	27,00±4,7	< 0,05*
Kan Basıncı			
Sistolik (mmHg)	147,92±11,1	116,56±8,5	< 0,001***
Diastolik (mmHg)	98,42±9,0	71,88 ±6,9	< 0,001***
Proteinüri (mg/gün)	950,00±690,0	198,7±115,0	< 0,001***
Ürik Asit (mg/dL)	6,25±1,4	4,47±0,9	< 0,001***

BKİ: Beden Kütle İndeksi. Yaş diastolik ve sistolik basınç, ürik asit için; Ortalama±SS. Gebelik Haftası, proteinüri, BKİ için; Ortanca±IQR.

Tablo 2’de preeklampsi ve kontrol gruplarına ait biyokimyasal parametrelerin düzeylerinin dağılımı verilmiştir.

Glukoz düzeyleri ortalaması preeklampsi grubunda 106,12±9,9 mg/dL iken, kontrol grubunda 105,53±10,5 mg/dL dir. Glukoz düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı bulundu (Tablo 2).

Total kolesterol düzeyleri preeklampsi grubunda ortalama 248,84±21,1 mg/dL iken, kontrol grubunda 225,95±23,0 mg/dL dir. Total kolesterol düzeylerinin dağılımı iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001) (Tablo 2).

LDL-K düzeyleri preeklampsi grubunda ortalama 145,58±21,4 mg/dL iken, kontrol grubunda 136,81±20,6 mg/dL dir. LDL-K düzeylerinin dağılımı iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05) (Tablo 2).

Trigliserit düzeyleri preeklampsi grubunda ortalama 288,16± 49,4 mg/dL iken, kontrol grubunda 204,16±14,6 mg/dL dir. Trigliserit düzeylerinin dağılımı iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001) (Tablo 2).

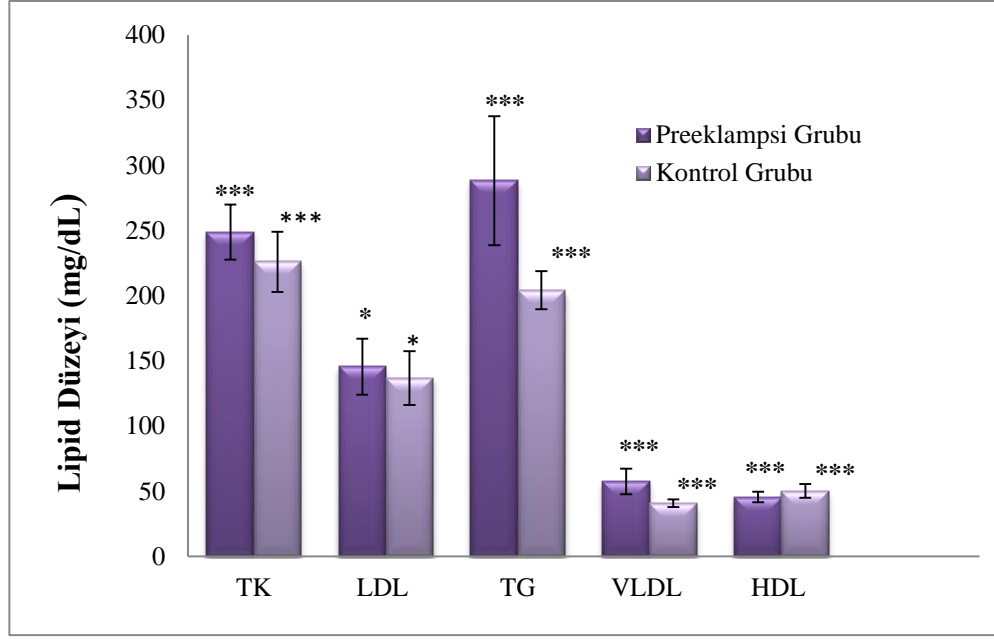
VLDL-K düzeyleri preeklampsi grubunda ortalama 57,56±9,8 mg/dL iken, kontrol grubunda 40,88±2,9 mg/dL dir. VLDL-K düzeylerinin dağılımı iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001) (Tablo 2).

HDL-K düzeyleri preeklampsi grubunda ortalama 45,58±4,1 mg/dL iken, kontrol grubunda 50,30±5,4 mg/dL dir. HDL-K düzeylerinin dağılımı iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001) (Tablo 2).

Tablo 2. Biyokimyasal parametrelerin düzeylerinin preeklampsi ve kontrol grubuna göre karşılaştırılması.

	Preeklampsi	Kontrol	
	Grubu	Grubu	p-değeri
	(n=43)	(n=43)	
Glukoz (mg/dL)	106,12± 9,9	105,53± 10,5	0,792
T.K (mg/dL)	248,84±21,1	225,95±23,0	<0,001***
LDL-K (mg/dL)	145,58± 21,4	136,81± 20,6	<0,05*
Trigliserit (mg/dL)	288,16± 49,4	204,16±14,6	<0,001***
VLDL-K(mg/dL)	57,56± 9,8	40,88± 2,9	<0,001***
HDL-K (mg/dL)	45,58± 4,1	50,30± 5,4	<0,001***

Ortalama±SD



*: p < 0,05; ***: p < 0,001.

Şekil 19. Lipid düzeylerinin preeklampsisi ve kontrol grubu için karşılaştırılması.

Şekil 19 ve Tablo 2'den de görüldüğü gibi, preeklampitik grupta serum TK (p<0.001), LDL-K (p<0.05), TG (p<0.001) ve VLDL-K (p<0.001) düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulundu. Preeklampitik grupta HDL-K (p<0.001) düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük bulundu.

Tablo 3'de preeklampsisi ve kontrol gruplarına ait PON1, PAF-AH, MPO, MDA, SAA ve Apo A-1 parametrelerinin dağılımı verilmiştir.

PON1 aktivitesi preeklampsisi grubunda ortalama 54,90±34,0 U/ml iken, kontrol grubunda 66,60±38,0 U/ml dir. PON1 aktivitesinin dağılımı iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05) (Tablo 3).

PAF-AH aktivitesi preeklampsisi grubunda ortalama 104,05±25,6 U/ml iken, kontrol grubunda 124,09±33,4 U/ml dir. PAF-AH aktivitesinin dağılımı iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,01) (Tablo 3).

Preeklampsisi grubunda ortalama SAA düzeyleri 21,50±17,0 µg/ml iken, kontrol grubunda 11,30±12,0 µg/ml dir. SAA düzeylerinin dağılımı iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001) (Tablo 3).

Preeklampsi grubunda ortalama MPO aktivitesi 691,14±228,2 U/ml iken, kontrol grubunda 618,09±190,0 U/ml dir. Preeklampsili gebelerde kontrol grubu gebelere göre ortalama MPO aktivitesi belirgin bir artış gösterebilir bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo 3).

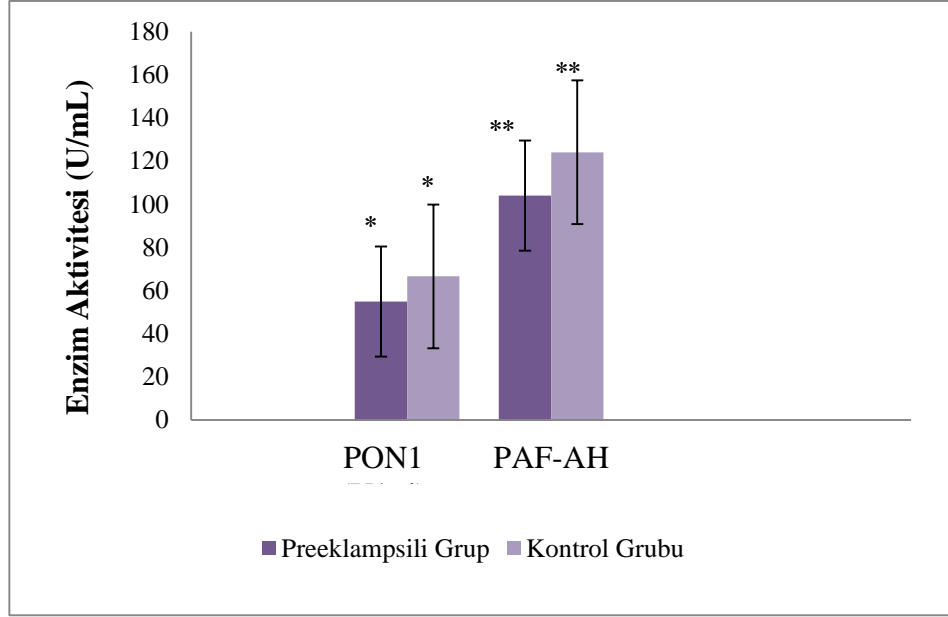
MDA düzeyleri preeklampsi grubunda ortalaması 4,94±1,6 nmol/ml iken, kontrol grubunda 4,30±1,2 nmol/ml dir. MDA düzeylerinin dağılımı iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05) (Tablo 3).

Apo A-1 düzeyleri preeklampsi grubunda ortalaması 153,0±33,2 nmol/ml iken, kontrol grubunda 162,10±36,8 nmol/ml dir. Apo A-1 düzeyleri preeklampsili gebelerde kontrol grubuna göre düşük bulundu, ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü (Tablo 3).

Tablo 3. PON1, PAF-AH, MPO, MDA, SAA ve Apo A-1 düzeylerinin preeklampsi ve kontrol grubuna göre karşılaştırılması.

	Preeklampsi Grubu (n=43)	Kontrol Grubu (n=43)	p-değeri
PON 1 (U/mL)	54,90±34,0	66,60±38,0	<0,05*
PAF-AH (U/mL)	104,05±25,6	124,09±33,4	<0,01**
APO A-1 (mg/dL)	153,0 ±33,2	162,10±36,8	0,233
SAA (µg/mL)	21,50±17,0	11,30±12,0	<0,001***
MPO (U/mL)	691,14±228,2	618,09±190,0	0,111
MDA (nmol/mL)	4,94±1,6	4,30±1,2	<0,05*

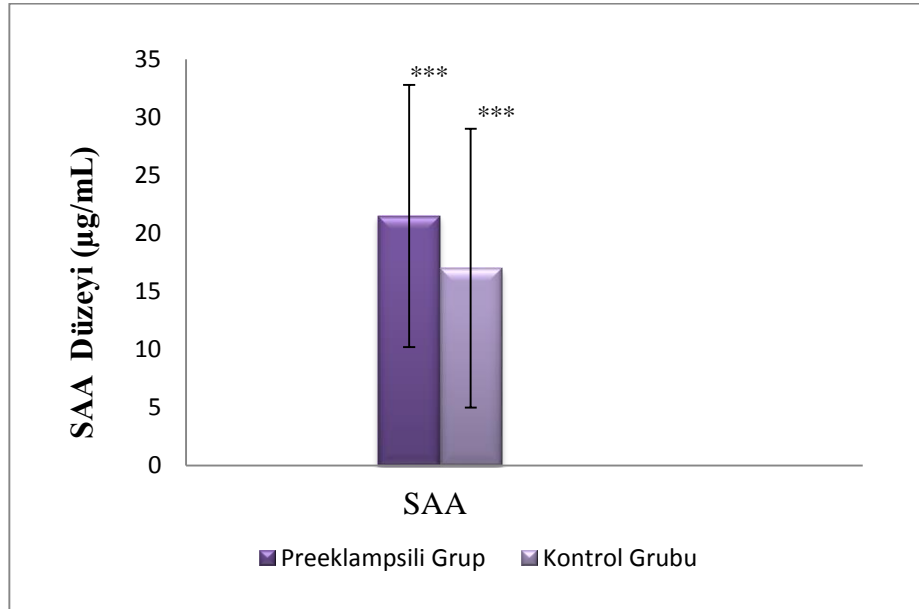
PAF-AH, MPO, MDA ve Apo A-1 için; Ortalama±SD. PON1 ve SAA için; Ortanca±IQR



*:p<0,05; **:p<0,01

Şekil 20. PON1 ve PAF-AH aktivitelerinin preeklampsi ve kontrol grubuna göre karşılaştırılması.

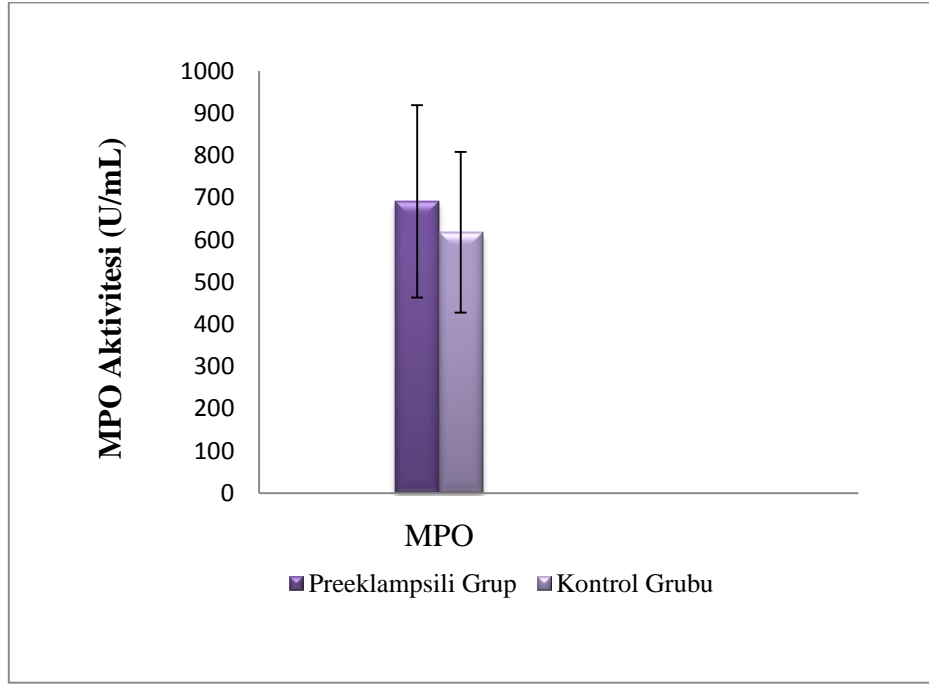
Şekil 20 ile Tablo 3 de görüldüğü gibi, preeklampsi grubunda PON1 ($p<0,05$) ve PAF-AH ($p<0,01$) aktiviteleri kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük bulundu.



***: p< 0,001.

Şekil 21. SAA düzeylerinin preeklampsi ve kontrol grubuna göre karşılaştırılması.

Şekil 21 ile Tablo 3 görüldüğü gibi, preeklampatik grupta SAA ($p<0.001$) düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulundu.



Şekil 22. MPO aktivitesinin preeklampsisi ve kontrol grubuna göre karşılaştırılması.

Şekil 22 ile Tablo 3’de görüldüğü gibi, preeklampatik grupta MPO aktivitesi kontrol grubuna göre yüksek bulundu; ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü.

Tablo 4a ve tablo 4b’de preeklampsili grup ile kontrol grubunda biyokimyasal parametreler ile PON1, PAF-AH, MPO, MDA ve SAA parametreleri arasındaki korelasyon katsayıları gösterilmiştir.

Kontrol grubundaki gebelerde; TK ile HDL-K düzeyleri arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon bulundu ($r=-0,329$, $p=0,031$) (Tablo 4a). HDL-K ile LDL-K düzeyleri arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon bulundu ($r=-0,501$, $p=0,0001$) (Tablo 4a). LDL-K ile TK düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon bulundu ($r= 0,736$, $p=0,000$) (Tablo 4a). TG ile VLDL düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon bulundu ($r=0,978$, $p=0,000$) (Tablo 4a). SAA ile

PAF-AH düzeyleri arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon bulundu ($r = -0,399$, $p = 0,008$) (Tablo 4a).

Tablo 4a. Kontrol grubunda lipid düzeyleri ile PON1, PAF-AH, MPO, MDA ve SAA parametreleri arasındaki korelasyon katsayıları.

		TK	HDL	LDL	VLDL	TG	PON1	PAF-AH	MPO	MDA
HDL	r	-0,329								
	p	0,031*								
LDL	r	0,736	-0,501							
	p	0,000***	0,001**							
VLDL	r	0,049	-0,062	-0,113						
	p	0,753	0,694	0,472						
TG	r	0,055	-0,037	-0,126	0,978					
	p	0,725	0,816	0,421	0,000***					
PON1	r	-0,056	0,292	-0,237	0,045	0,059				
	p	0,721	0,058	0,126	0,773	0,707				
PAF-AH	r	-0,021	-0,157	-0,099	0,033	0,069	0,126			
	p	0,894	0,314	0,526	0,833	0,658	0,419			
MPO	r	-0,254	0,189	-0,214	0,218	0,176	-0,394	-0,022		
	p	0,100	0,225	0,168	0,161	0,258	0,009	0,891		
MDA	r	0,022	-0,101	-0,117	0,264	0,194	-0,251	-0,228	0,040	
	p	0,888	0,519	0,455	0,087	0,212	0,105	0,141	0,799	
SAA	r	0,115	0,017	0,190	-0,199	-0,189	-0,071	-0,399	0,072	0,016
	p	0,463	0,911	0,223	0,202	0,225	0,650	0,008**	0,644	0,919

. r=Pearson Korelasyon Katsayısı, * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Preeklampsili gebelerde; LDL-K ile TK düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon bulundu ($r = 0,879$, $p = 0,000$) (Tablo 4b). TG ile VLDL düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon bulundu ($r = 1,000$, $p = 0,000$) (Tablo 4b). MPO ile PAF-AH düzeyleri arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon bulundu ($r = -0,304$, $p = 0,048$) (Tablo 4b). SAA ile MPO düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon bulundu ($r = 0,316$, $p = 0,039$) (Tablo 4b).

Tablo 4b. Preeklampsi grubunda lipid düzeyleri ile PON1, PAF-AH, MPO, MDA ve SAA parametreleri arasındaki korelasyon katsayıları.

		TK	HDL	LDL	VLDL	TG	PON1	PAF-AH	MPO	MDA
HDL	r	0,093								
	p	0,553								
LDL	r	0,879	-0,088							
	p	0,000***	0,575							
VLDL	r	0,201	-0,019	-0,251						
	p	0,195	0,904	0,105						
TG	r	0,206	-0,025	-0,245	1,000					
	p	0,185	0,874	0,114	0,000***					
PON1	r	0,105	0,019	0,098	0,008	0,013				
	p	0,503	0,904	0,531	0,960	0,936				
PAF-AH	r	0,278	0,038	0,186	0,153	0,153	0,211			
	p	0,072	0,807	0,232	0,327	0,327	0,174			
MPO	r	-0,013	-0,009	-0,070	0,133	0,142	0,012	-0,304		
	p	0,936	0,955	0,654	0,396	0,365	0,941	0,048*		
MDA	r	0,030	0,295	0,022	-0,111	-0,110	-0,297	-0,001	0,207	
	p	0,849	0,054	0,888	0,478	0,482	0,053	0,995	0,183	
SAA	r	0,124	0,078	0,038	0,165	0,169	0,107	-0,284	0,316	0,122
	p	0,429	0,619	0,806	0,292	0,280	0,494	0,065	0,039*	0,436

r=Pearson Korelasyon Katsayısı, *p<0,05; ***: p< 0,001.

Tablo 5’de tek değişkenli lojistik analizinde preeklampsiye bağlı potansiyel risk faktörleri arasındaki değerlendirme gösterilmiştir. Tek değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre bireylerde preeklampsi görülme ihtimali LDL’si yüksek olanlarda 2,158 kat, MPO’su yüksek olanlarda 1,002 kat, SAA’sı yüksek olanlarda 1,116 kat, PON1’i düşük olanlarda 0,985 kat, PAF-AH’ı düşük olanlarda 0,977 kat yüksek bulundu (Tablo 5).

Tablo 5. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde preeklampsiye bağlı potansiyel risk faktörleri.

Değişken	<i>B</i>	S.H	p-değeri	Odds Ratio (O.R.)
LDL-K	0,769	0,477	0,107	2,158
SABİT	-0,531	0,399	0,183	0,588

PAFAH	-0,023	0,008	0,005	0,977
SABİT	2,655	0,956	0,006	14,219

PON1	-0,015	0,008	0,052	0,985
SABİT	1,016	0,560	0,069	2,763

MPO	0,002	0,001	0,112	1,002
SABİT	-1,102	0,725	0,129	0,332

SAA	0,109	0,027	0,000	1,116
SABİT	-2,034	0,543	0,000	0,131

β : Regresyon Katsayısı, S.H.: Standart Hata, Odds Ratio (O.R.): İki grup arasındaki ilişkinin özet ölçüsü.

Tablo 6’da çok değişkenli lojistik regresyon analizinde preeklampsiye bağlı potansiyel risk faktörleri arasındaki değerlendirme gösterilmiştir. Beş değişkene daha sonra başlangıçtaki çok değişkenli lojistik regresyon analizi uygulandı (olabilirlik oranı testinde $p < 0.25$ göre). Final modelinde sadece SAA’nın preeklampsi görülme ihtimali ile ilişkisi olduğu tespit edildi (Tablo 6).

Çok değişkenli lojistik regresyon analizinin final modeli sonuçlarına göre preeklampsi görülme ihtimali SAA düzeyleri yüksek olanlarda 1,116 kat daha yüksek bulundu (Tablo 6).

Tablo 6. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde preeklampsiye bağlı potansiyel risk faktörleri.

Değişkenler	<i>B</i>	S.H	p-değeri	Odds Ratio (O.R.)	% 95 Güven Aralığı	
					Alt	Üst
ADIM 1^a (Başlangıç Model)						
SABİT	0,042	1,720	0,981	1,043		
LDL-K	0,111	0,574	0,847	1,117	0,363	3,441
PON1	-0,015	0,009	0,109	0,985	0,968	1,003
PAFAH	-0,011	0,010	0,273	0,989	0,971	1,008
MPO	0,000	0,001	0,848	1,000	0,998	1,003
SAA	0,102	0,030	0,001	1,107	1,043	1,176
ADIM 2 (Final Model)						
SABİT	-2,034	0,543	0,000	0,131		
SAA	0,109	0,027	0,000	1,116	1,058	1,177

β : Regresyon Katsayısı, S.H.: Standart Hata, Odds Ratio (O.R.): İki grup arasındaki ilişkinin özet ölçüsü.

5. TARTIŞMA

Preeklampsia gelişiminin temel mekanizmaları ve etiyolojisi halen tam olarak bilinmemekle beraber hormonal durum, endotel hücre hasarı ile sekonder gelişen azalmış organ perfüzyonu ve immünolojik faktörlerin klinik tablonun oluşumunda önemli katkılarının olduğu kabul edilmektedir. Bu nedenle de preeklampsinin belirlenmesinde birçok belirteç üzerinde çalışma yapılmıştır ve yapılmaya devam edilmektedir (Phipps ve ark., 2016; Cornelius, 2018).

Çalışmamızda, preeklampitik gebeler ile sağlıklı gebelerde lipid profili, oksidan ve antioksidan durum ve aralarındaki olası ilişkiyi belirlemeyi amaçladık. Gebelik sürecinde, annenin metabolik ihtiyacı ve fetüsün gelişimi için besin ve sıvı gereksiniminde belirgin artışlar görülmekte, kilo alma eğilimi artmaktadır (Hillesund ve ark., 2018). Gebelikte aşırı kilo alımı özellikle ilk gebeliklerde ve önceden şişman ya da obez olan kadınlar arasında daha fazladır (Yanikkerem ve Mutlu, 2012). Özellikle aşırı kilolu ve obezitenin, preeklampsia için önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (Atalay ve ark., 2014). Çalışmamızdaki grupların BKİ ortalamaları, preeklampsili gebelerde ortalama $28,25 \pm 9,0$ kg/m² iken, kontrol grubundaki gebelerde $27,00 \pm 4,7$ kg/m² olarak belirlenmiştir. Dünya Sağlık Örgütü'nün kilo sınıflandırmasına göre; bireylerin BKİ'nin $18,5$ kg/m²'nin altında olması zayıf, $18,5$ - $24,9$ kg/m² arasında olması normal kilolu, 25 - $29,9$ kg/m² arasında olması şişman, $30,0$ kg/m²'nin üzerinde olması obez olarak ifade edilmektedir (Ata ve Şahin, 2015). Çalışmamızda incelediğimiz her iki grubun ortalama BKİ değerleri şişman aralıkta çıkmıştır. Her iki grupta görülen bu artış maternal doku büyümesi ile beraber fetus, plasenta ve amniyotik sıvı artışından dolayı normal karşılanmaktadır (Akgün, 2013).

Gebeliğin farklı trimesterlerinde değişen hormonal durum nedeniyle lipid ve lipoprotein düzeylerinde belirgin değişiklikler ortaya çıkmaktadır (Ephraim ve ark., 2014). Gebelik sürecinde lipoprotein düzeyleri ve kompozisyonunda meydana gelen çarpıcı değişiklikler, normal fizyolojik mekanizmalarda fonksiyonel bozukluklara neden olarak preeklampsia gelişimine eşlik edebilir. Son yıllarda yapılan klinik çalışmalar preeklampsili hastalarda aterosklerozise benzer lipid değişikliklerini işaret etmektedir (Charlton ve ark., 2014). Çalışmamızda preeklampitik gebelerde kontrol grubu gebelere göre ortalama LDL-K düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı

derecede yüksek olduğu bulundu ($p<0,05$). Preeklampsi grubunun TK düzeylerini, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulduk ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$). Bulgularımıza benzer şekilde Agarwal ve ark. (2014) ve Kharb ve Nanda (2017), tarafından yapılan çalışmalarda da preeklampitik gebelerde kontrol grubuna göre total kolesterol ve LDL-K düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptamışlardır. Benzer şekilde Ebrahim ve ark. (2014), yapmış olduğu çalışmada da preeklampitik gebelerde sağlıklı gebelere göre total kolesterol ve LDL-K düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptamışlardır. Aynı araştırmacılar, preeklampitik gebelerde LDL-K düzeyindeki yükselişi östrojen ve progesteron düzeylerinde meydana gelen artış ile ilişkilendirmişlerdir. Bununla birlikte küçük ve yoğun LDL-K partiküllerinin preeklampside normal gebelere göre daha yüksek olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (Hubel ve ark., 1998; Charlton ve ark., 2014). Preeklampsi sürecinde LDL-K partiküllerinde görülen daha küçük ve daha yoğun subfraksiyonlara olan bu kayma oksidasyona yatkınlığı arttırarak preeklampside görülen endotel disfonksiyonda kritik bir rol oynayabilir. Bizim çalışmamızdan farklı olarak Sharami ve ark. (2012), 42 preeklampitik gebe ile 42 sağlıklı gebede yaptıkları çalışmada preeklampside LDL-K düzeyinde kontrol grubuna göre artış olduğunu, fakat bu artışın gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşturmadığını belirtmişlerdir.

Dolaşımdaki artmış serbest yağ asitleri karaciğerde trigliserid sentezini uyarak plazmada trigliseritten zengin VLDL partiküllerinde artışa neden olabilmektedir (Sattar ve ark., 1996). Bununla birlikte gebelik sürecinde lipoproteinlerin trigliserit içeriğinin artma eğilimi gösterdiği bildirilmektedir (Endresen ve ark., 1992). Preeklampitik gebelerde hiperinsülinemi ve artmış plazma trigliserit konsantrasyonu endotel disfonksiyonunu ile ilişkilendirilmektedir (Villa ve ark., 2009). Çalışmamızda, preeklampitik gebelerde kontrol grubu gebelere göre ortalama TG düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu ($p<0,001$). Gohil ve ark. (2011), preeklampitik ve sağlıklı gebeleri karşılaştırdıkları çalışmalarında yine preeklampitik gebelerde TG düzeylerini sağlıklı gebelere göre istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bulmuşlardır. Preeklampitik gebelikte trigliserit düzeylerinin, azalmış hepatik β -oksidasyon, artmış insülin direnci

ve trigliserit katabolizmasının azalması nedeniyle yükselebileceği belirtilmektedir (Kaaaja ve ark., 1995; Kim ve ark., 2007). Çalışmamızda ayrıca preeklampsi grubunun VLDL-K düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksektir ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). Lima ve ark. (2011), benzer bir çalışmada preeklampsi gebelerde serum TG ve VLDL-K düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yükseldiğini bulmuşlardır ve TG düzeyi ile preeklampsi gelişim aşaması arasında ilişki olduğunu savunmuşlardır. Eprahim ve ark. (2014), çalışmalarında preeklampsi gebelerde maternal plazma TG ve yağ asitlerinin belirgin olarak arttığını saptamışlardır.

Preeklampside insülin düzeyinin ve insülin direncinin normal gebelere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (Kaaaja ve ark., 1995; Agarwal ve ark., 2014). Hiperinsülinemi, bu hastalarda karaciğer VLDL üretimini daha da artırmakta ve böylece serum trigliserit seviyesi yükselmektedir. Ayrıca bu hastalarda periferik dokularda insüline karşı gelişen direnç dolayısıyla, lipoprotein lipaz aktivitesi azalmakta ve sonuçta VLDL katabolizması azalmaktadır (Taskinen, 1990; Agarwal ve ark., 2014). Plazma trigliserit artışından sorumlu bir diğer faktörde gebeliğin son dönemlerinde artış gösteren östrojendir. Anne karaciğerinde serbest yağ asitlerinden trigliserit sentezindeki artışı sağlayan östrojen, VLDL sentezini de arttırmaktadır (Agarwal ve ark., 2014; Charlton ve ark., 2014).

Dolaşımdaki HDL partikül düzeyleriyle vasküler disfonksiyon ve komplikasyonlarının gelişimi arasındaki zıt ilişki uzun süredir bilinmektedir (Eren ve ark., 2014; Rye ve Borter, 2014). HDL'nin başlıca görevi, periferik dokulara potansiyel olarak zararlı olabilecek aşırı kolesterolü karaciğere taşıyarak atılımını sağlamaktır (Mineo ve ark., 2003; Shaul, 2003). HDL aynı zamanda çeşitli lipoproteinler arasında lipit ve proteinlerin değişimini de düzenlemektedir (Sulaiman ve ark., 2016). Düşük HDL düzeylerine sahip bireyler aterosklerozise daha duyarlı olduğu uzun süredir bilinmektedir (Rohatgi ve ark., 2014; Brunham ve Hayden, 2015). Kim ve ark. (2007), yaptıkları çalışmada preeklampsili gebelerde HDL-K düzeylerini kontrol grubu gebeler ile karşılaştırdıklarında anlamlı olarak düşük bulduklarını rapor etmişlerdir. Gohil ve ark. (2011), lipid profilini değerlendirdikleri çalışmalarında preeklampsili gebelerde kontrol grubu gebelere göre HDL-K

düzelelerini daha düşük bulmuşlar ve bu azalmanın istatikselle olarak anlamlı olduğunu göstermişlerdir. Bu araştırmacılar, preeklampitik gebelerdeki azalan HDL-K düzeylerinin, HDL-K'ün diğere lipoproteinlerin kompozisyonunu şekillendirme işlevini etkileyebileceğine işaret etmektedir.

Çalışmamızda preeklampitik grup da HDL-K değereeri ortalama $45,58 \pm 4,1$ mg/dL; kontrol grubunun HDL-K değereeri ortalama $50,30 \pm 5,4$ mg/dL olarak belirlendi. Preeklampitik gebelerde kontrol grubu gebelere göre ortalama HDL-K düzeylerinin istatistikselle olarak anlamlı derecede azaldığı bulundu ($p < 0,001$). Preeklampsili gebelerde kontrol grubu gebeler ile kıyaslandığında HDL-K düzeylerinde %9 azalma görülmüştür. Çalışmamız ile oldukça paralellik gösteren Sharami ve ark. (2012), 42 preeklampitik gebe ile 42 sağlıklı gebede yaptıkları çalışmada, preeklampside HDL-K düzeyinde kontrol grubuna göre azalma olduğunu ve bu azalmanın ise gruplar arasında istatiktikselle olarak anlamlı olduğunu belirtmişlerdir. Bu bulgular bize preeklampitik gebelerde saptanan hiperlipideminin normal gebelere kıyasla daha fazla olduğunu göstermektedir. Leon-Reyes ve ark. (2017), azalan HDL-K düzeylerinin, preeklampitik gebelerde gözlenen plasental damarlardaki aterosklerotik değışiklikler ile ilişkisinin olabileceğini bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızdan farklı olarak Siddigui (2014), preeklampsili gebeler ile kontrol grubu gebelerde lipid profilini değerelendirdiğı çalışmasının sonuçlarına göre preeklampsili gebelerde HDL-K düzeylerinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığını gözlemlemiştir. Benzer bir çalışmada Eprahim ve ark. (2014), yirminci gebelik haftasında sonra dahil ettikleri 60 preeklampitik gebe ile 50 kontrol grubunda yaptıkları çalışmada, preeklampsili gebelerde HDL-K düzeylerinde gruplar arasında istatistikselle olarak anlamlı bir farklılık olmadığını bulmuşlardır. Çalışmalarda HDL-K düzeylerinde görülen farklılığın sebebini ölçüm haftalarının farklı olmasına bağlamaktayız. Çünkü HDL-K düzeylerinin gebeliğın son haftalarında anlamlı olarak azaldığı bilinmektedir (Pusukuru ve ark., 2016).

Preeklampsili kadınlardan alınan plasental dokunun artmış ksantin oksidaz ve NADPH oksidaz ekspresyonu ve aktivitesi sergilediğı gösterilmiştir (Zusterzeel ve ark., 2001; Vanderlie ve ark., 2005). Preeklampside ksantin oksidaz aktivitesinde meydana gelen değışimlerin plasenta daiskemi ve inflamasyon gibi sorunlara neden

olan olayların başlamasına neden olduğu ileri sürülmektedir (Noyan ve ark., 2002). Bu durum oksidatif strese artışa yol açmaktadır. Oksidatif stres nedeniyle artmış serbest radikal oluşumu, lipid ve proteinlerde biyokimyasal değişikliklere neden olmakta ve preeklampsiye özgü yaygın endotel hasarı ve maternal komplikasyonlara yol açmaktadır (Noyan ve ark., 2002). Lipid peroksidasyonun, membran lipidleri üzerine olan olumsuz etkileri ile endotelde oluşturduğu hasar, vasküler reaktivitede bozulma ve koagülasyon metabolizmasının aktivasyonu gibi etkilerin preeklampsinin fizyopatolojik olaylarını tetiklediği düşünülmektedir.

Preeklampsiye bağlı artmış oksidatif stres nedeniyle konjugedienler, lipohidroperoksitler ve MDA gibi lipid peroksidasyon ürünleri oluşmaktadır. Biyolojik dokularda tespit edilebilen lipid peroksidasyon belirteçlerinden en önemlisi MDA'dır. Serbest ya da doku içerikleriyle kompleks halde bulunabilen MDA, lipoproteinlerle çapraz bağlar oluşturabilmektedir. LDL-K partikülleri ile bağlanan MDA, LDL-K'ün LDL reseptörüne bağlanmasını engelleyerek plazma LDL kolesterol düzeylerinde artmaya neden olmaktadır (Yin ve ark., 2001).

Çekmen ve ark. (2003), 32 preeklampitik gebe ile 34 kontrol grubu gebe ile yaptıkları çalışmalarında, preeklampsili gebelerde ortalama MDA düzeyini 3.79 µmol/L, kontrol grubunda ise 2.52 µmol/L bulmuşlardır. Preeklampitik gebelerde kontrol grubu gebelere göre ortalama MDA düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğunu belirtmişlerdir. Adiga ve ark. (2007), 25 preeklampitik gebe ile 25 kontrol grubu gebe ile yaptıkları çalışmalarında, preeklampsili gebelerde kontrol grubuna göre MDA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğunu bulmuşlardır. Bu araştırmacılar preeklampitik gebelikte artış gösteren aşırı lipid peroksidasyonunun sebebini hiperkolesterolemiye bağlamaktadırlar. Ayrıca, değişen lipid düzeylerinin preeklampside endotel disfonksiyonuna neden olan oksidatif stresin sebebi olabileceğini bildirmektedirler. Çalışmamızda preeklampitik gebelerde kontrol grubu gebelere göre ortalama MDA düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu ($p<0,05$).

Son yıllardaki çalışmalar, HDL'nin ters kolesterol transportu dışında çeşitli enzimler üzerinden de birçok etki mekanizmasıyla antioksidan ve anti-inflamatuvar özelliklere de sahip olduğunu bildirmektedir (Fialova ve ark., 2002; Ortiz-Munoz ve

ark., 2016). HDL partiküllerinin antioksidan ve anti-inflamatuvar etkilerinin, HDL’de bulunan Apo A-1, LCAT, PAF-AH ve PON1 gibi protein ve enzimlerle ilişkili olduğu belirtilmektedir (Rosenblat ve ark., 2006; Shi ve ark., 2007; Hang ve ark., 2017).

Dolaşımdaki HDL düzeylerini büyük ölçüde HDL'nin apoproteini olan Apo A-1'in katabolizma hızının belirlediği bildirilmiştir (Lowenstein ve Cameron, 2010). İnflamasyon süresince karaciğerdeki Apo A-1 sentezinde azalma olduğu, bununda HDL oluşumunda azalmaya neden olabileceği belirtilmektedir (Feingold ve Grunfeld, 2015). Plazmada HDL partikülünün bütünlüğünü devam ettirmede önemli roller üstlenen Apo A-1 düzeylerinde, çalışmamızda iki grup arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Demir ve ark. (2011), 35 preeklampitik gebe ile 35 sağlıklı gebeyi dahil ettikleri çalışmalarında Apo A-1 düzeylerini preeklampsili grupta anlamlı olarak düşük bulmuşlardır. Aynı araştırmacılar Apo A-1 düzeylerindeki azalmayı lipoprotein oksidasyonu ile ilişkilendirmektedir.

HDL'nin anti-aterojenik ve anti-inflamatuvar etkisinin, Apo A-1 yanında özellikle PON1 ve PAF-AH enzimleri ile de ilişkili olduğu düşünülmektedir (Calabresi ve ark., 2003; Podrez 2010). PON1'in plazmada HDL ile birlikte bulunduğu ve plazma lipoprotein partiküllerinin oksidasyonunu önlemede rolü olabileceği bildirilmektedir (Mackness ve ark., 2004; Rosenblat ve ark., 2006). Preeklampsisi sürecinde HDL metabolizmasında rol oynayan HDL'deki protein ve enzimlerin düzeylerinde de belirgin değişiklikler meydana gelebilir (Leon-Reyes ve ark., 2017). Çalışmamızda preeklampitik gebelerde sağlıklı gebelere göre PON1 aktivitesinin istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük olduğunu gösterdik ($p<0,05$). Çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde Aksoy ve ark. (2008), yaptıkları bir çalışmada preeklampitik gebelerde PON1 aktivitesini sağlıklı gebelere göre düşük bulmuşlardır. Bu araştırmacılar PON1 aktivitesindeki azalmayı, preeklampsiye bağlı HDL-K düzeyindeki azalmaya bağlamışlardır. Aynı araştırmacılar preeklampsili gebelerde PON1 aktivitesindeki azalmanın, artan oksidatif strese bağlı olabileceğini de belirtmişlerdir. HDL ile ilişkili bir enzim olan PON1'in düzeylerinde görülen bu azalma, HDL'nin diğer plazma lipoproteinlerini özellikle de LDL'yi oksidasyondan koruma etkisini sınırlayacaktır.

Oksidatif stres ve inflamasyon sürecinde sadece lipoproteinler değil hücrenin yapısındaki lipidler de lipid peroksidasyonuna uğramaktadır. Lipid ve lipoproteinlerin oksidasyonu sırasında sn-2 kalıntısı kısalmış okside fosfolipit ürünleri oluşmaktadır. Trombosit aktive edici faktörün (PAF) kontrollü sentezinin aksine sn-2 kalıntısı kısalmış okside fosfolipit ürünleri, kontrolsüz kimyasal tepkimeler sonucunda oluşmakta ve PAF agonisti gibi davranmaktadır (Perelman ve ark., 2014). Yapısal olarak PON1'e benzeyen PAF-AH, hem güçlü bir pro-inflamatuvar mediyatör olan PAF'ın sn-2 pozisyonundaki asetil grubunu, hem de sn-2 kalıntısı kısalmış okside fosfolipit ürünlerini hidroliz edici özelliği ile antioksidan ve anti-inflamatuvar etkide önemli rolü olduğu düşünülen bir enzimdir (Tsimihodimos ve ark., 2002).

Çalışmamızda preeklampitik gebelerde kontrol grubu gebelere göre ortalama PAF-AH aktivitesinin istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı bulundu ($p < 0,01$). Çalışmamızın aksine Kobayashi ve ark. (1994), çalışmalarında gebeliğin indüklediği hipertansif olgularda plazma PAF-AH düzeylerini sağlıklı gebelere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Aynı çalışmada gebelikle indüklenmiş hipertansif olgularda fetüsün umbilikal venöz plazma PAF-AH aktivitesini sağlıklı gebelerle karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Benzer şekilde Gu ve ark. (2006), preeklampsili gebeler ile kontrol grubu gebelerde yaptıkları çalışmada, preeklampitik gebelerde PAF-AH aktivitesini yüksek bulmuşlardır. PAF-AH'ın farklı lipoprotein partikülleri ile birlikteliği, PAF-AH ile ilgili çalışmaların yorumlanmasını zorlaştırmaktadır. PAF-AH'ın anti-inflamatuvar ve pro-inflamatuvar rolü, plazmadaki taşıyıcısına bağlıdır. Normal koşullarda plazma PAF-AH esas olarak pro-aterojenik LDL ile daha az oranda da anti-aterojenik HDL ile ilişkili bulunmaktadır (Gao ve ark., 2016). Plazmada farklı lipoprotein partikülleri ile etkileşen PAF-AH'ın hem yapısı hem de katalitik özellikleri değişir (Karasawa, 2006; Fan ve ark., 2012). Preeklampsisi sürecinde HDL-K düzeyleri azalırken LDL-K düzeylerinin artması, PAF-AH'ın LDL-K ile etkileşme olasılığını arttıracaktır. LDL-K ilişkili PAF-AH düzeylerinin artması, giderek oksitlenen LDL'nin oksidatif modifikasyonunda koruyucu etkisini yitirmesi, başta ateroskleroz olmak üzere çeşitli

inflamatuvar hastalıkların patogenezi ile ilişkilendirilmektedir (Grallert ve ark., 2011; Zhang ve ark., 2017).

Preeklampside bozulan lipid metabolizması ve artan oksidatif stres hem fonksiyonel bozukluklara yol açmakta, hem de nötrofil, monosit ve makrofaj gibi immün sistem hücrelerini harekete geçirerek oksidatif hasara uğramış molekül veya hücre bileşenlerini immün sistemin hedefi haline getirmektedir (Saito ve ark., 2007). Polimorfonükleer lökositler özellikle de nötrofiller inflamasyon sahasına ilk varan bağışıklık sistemi hücreleridir. Lökositlerin çeşitli agonistlerle aktivasyonu önemli biyokimyasal olayları başlatır ve salınan bazı spesifik proteinler ve metabolitler, patojenlere karşı korumada, infiltrasyonda ve doku hasarında etkili olmaktadır. Bu proteinlerin en önemlilerinden birisi de tetramerik yapıda bir glikoprotein olan miyeloperoksidaz enzimidir. Enzim nötrofil ve monositlerin primer granüllerinde bulunmaktadır. MPO, fagositoz sırasında hidrojen peroksite bağımlı olarak başta klor iyonu olmak üzere tiyosiyanat ve nitrit gibi bazı inorganik bileşiklerin oksidasyonunu katalizler (van Dalen ve ark., 2000; Bergt ve ark., 2001; Zhang ve ark., 2002). Oluşan toksik reaktif nitrojen ve oksijen türleri, MPO enziminin genel olarak toksik; özel olarak da sitotoksik etkisini göstermektedir (Watanabe ve ark., 2002; Tay ve Tamam, 2013). MPO endotelde üretilen nitrit oksidi (NO) substrat olarak kullanılmaktadır. MPO aktivitesinin artması, NO miktarını azaltmakta ve NO'nin endoteldeki vazodilatatör ve anti-inflamatuvar etkisini ortadan kaldırarak endotel disfonksiyonuna yol açmaktadır (Tay ve Tamam, 2013).

Bowen ve ark. (2001) ve Karacay ve ark. (2010), preeklampsili gebelerle kontrol grubu gebelerde MPO konsantrasyonunu karşılaştırdıkları çalışmalarında, gruplar arasında MPO konsantrasyonu açısından bir değişiklik saptamamışlardır. Çalışmamızda MPO düzeylerinde, preeklampsili gebelerde kontrol grubu gebelere göre yükseklik tespit edilmesine rağmen, istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir sonuç bulundu. Noyan ve ark. (2006), yaptıkları çalışmada MPO aktivitesinde preeklampsili gebeler ile kontrol grubu gebeler arasında bir fark bulmamışlardır. Ancak, MPO aktivitesini eklampsili gebelerde preeklampsili gebelere ve kontrol grubu gebelere göre yüksek bulmuşlardır. Fareed ve ark. (2015), ise preeklampsili ve sağlıklı gebelerde üç farklı gebelik haftasında (16-20, 21-28, 29-40) yaptıkları

ölçümlerde preeklampitik gebelerde normal gebelere kıyasla MPO düzeyini yüksek bulmuşlardır ve preeklampitik gebelerde en yüksek MPO konsantasyonunu 29-40. gebelik haftasında tespit etmişlerdir. Reena ve ark. (2016), preeklampitik ve kontrol grubu gebelerde yaptıkları çalışmalarında, preeklampitik gebelerde MPO düzeylerini anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Aynı araştırmacılar, yüksek MPO düzeylerinin reaktif/oksitleyici oksijen ve nitrojen türlerinin oluşmasına neden olarak preeklampisi patogeneze katkıda bulunabileceğine işaret etmişlerdir.

Çeşitli çalışmalar, yüksek MPO düzeylerini kardiyovasküler hastalıklarda risk faktörü olarak ortaya koymaktadır (Zhang ve ark., 2001). İmmüno histokimyasal çalışmalar insan aterosklerotik lezyonlarında MPO'nun varlığını göstermiştir (Peng ve ark., 2008). MPO'nun oluşturduğu reaktif oksijen ve azot türleri nedeniyle LDL oksidasyonuna neden olarak LDL'nin makrofajlar tarafından alınmasında ve köpük hücre oluşumunda rol aldığı gösterilmiştir (Carr ve ark., 2000; Astern ve ark., 2007; Peng ve ark., 2008).

In vivo ve in vitro çalışmalar, MPO'nun güçlü katyonik özelliği nedeniyle lipid ve proteinler gibi hücrenin temel makromolekülleri ile etkileşime girebildiğini göstermiştir. Bu etkileşim, hedef biyomoleküllerin yapı ve fonksiyonunda değişime neden olabilir (Tiruppathi ve ark., 2004; Salavej ve ark., 2006). Bununla birlikte MPO, HDL'nin en önemli apolipoproteini olan Apo A-1 ile etkileşime girerek nitrasyonuna ve klorinasyonuna neden olabilmektedir. HDL ile ilişkili Apo A-1'de meydana gelen bu modifikasyonlar, HDL partikülünde biyolojik işlev kaybına yol açmaktadır (Zhang ve ark., 2001; Astern ve ark., 2007). Aynı şekilde MPO'nun diğer lipoprotein partikülleri ile de etkileşime girdiği rapor edilmiştir (Carr ve ark., 2000). Tüm bu bulgular göz önüne alındığında, MPO'nun sitotoksik etkilerinin yanında kardiyovasküler hastalıklarda, dejeneratif nörolojik hastalıklarda ve diğer inflamatuvar hastalıkların patogenezi ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Erişkin bir insan serumunda çok düşük düzeylerde bulunan SAA'nın biyolojik işlevi henüz bilinmemektedir (Kisilevsky ve Manley, 2012). Büyük oranda karaciğerde sentezlenen SAA'nın inflamasyon sürecinde düzeyleri 1000 kat artmaktadır (De Buck ve ark., 2016). Preeklampsili kadınlarda SAA düzeyleri sınırlı sayıda çalışma ile değerlendirilmiş ve çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Erdoğan ve ark.

(2012), preeklampitik gebeler ile sağlıklı gebelerde SAA düzeylerini inceledikleri araştırmalarında, gruplar arasında SAA düzeyleri açısından bir değişiklik saptamamışlardır. Benzer şekilde Kristensen ve ark. (2009), preeklampitik gruptaki SAA değerleriyle kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmamışlardır. Ancak Engin-Ustun ve ark. (2007), preeklampsili gebeler ile kontrol grubu gebelerde yaptıkları bir pilot çalışmada, preeklampsili gebelerde SAA düzeylerinin belirgin olarak daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Araştırmacılar, artmış SAA düzeylerinin preeklampsiye özğün bir inflamasyon belirteci olabileceğine işaret etmişlerdir.

Benzer bir çalışmada Can ve ark. (2011), hem şiddetli preeklampsi hem de hafif preeklampside SAA düzeylerini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır ve yüksek SAA düzeylerinin preeklampsi için risk faktörü olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Çalışmamızda SAA düzeyi preeklampsili gebelerde ortalama $21,50 \pm 17,0$ $\mu\text{g/mL}$ iken, kontrol grubu gebelerde $11,30 \pm 12,0$ $\mu\text{g/mL}$ olarak bulduk. Preeklampitik gebelerde kontrol grubu gebelere göre ortalama SAA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulundu ($p < 0,001$).

Çalışmamızda yaptığımız çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda artmış SAA düzeyleri, preeklampsi riskiyle ilişkili bulunmuştur. Çeşitli alışmalar, preeklampsi sürecinde artmış SAA düzeylerini, HDL partikülleri ile ilişkilendirmişlerdir (Navab ve ark., 2001; Annema ve ark., 2010). Preeklampsiye eşlik eden inflamasyonda aşırı artmış SAA düzeylerinin, HDL'nin majör apolipoproteini olan Apo A-1 ile yer değiştirmesine yol açabilecek değişime neden olabileceği üzerinde durulmaktadır. Günümüzde, inflamasyon sırasında HDL'nin hem metabolizması hem de apolipoprotein ieğirinin önemli ölçüde değiştiği artık bilinmektedir (Vaisar ve ark., 2007; Lowenstein ve Cameron, 2010). Artan SAA ve azalan Apo A-1 nedeniyle yeniden yapılanan HDL'de lesitin kolesteol açıl transferaz enzimini inhibe olmaktadır. Tüm bu veriler göz önüne alındığında, preeklampsi ve eşlik eden inflamasyonda SAA konsantrasyonlarındaki değişiklikler, ters kolesterol taşıyımının azalması ve lipidlerin oksidasyonunun artması dahil olmak üzere

lipoproteinlerin özellikle de HDL'nin bileşiminde ve fonksiyonunda değişikliklere neden olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Preeklampsi hipertansiyon, proteinüri ve sistemik endotel disfonksiyonu ile karakterize gebeliğe özgü bir hastalıktır. Preeklampsi, anne ölümlerine neden olabilen en ciddi gebelik komplikasyonları arasında olması nedeniyle erken evrelerde saptanıp tedavi edilmelidir. Preeklampsinin semptom ve bulguları çok iyi bilinmesine rağmen, gelişiminin temel mekanizmaları ve etyolojisi halen bilinmemektedir.

Preeklampsinin önceden belirlenmesi ve erken yakalanması için sayısız klinik ve biyokimyasal testler önerilmiştir. Ancak ne yazık ki bu testlerin hiçbiri tek başına güvenilir, uygulanabilir ve mali açıdan etkin bulunmamıştır. Son zamanlarda gebelik süresince anormal değişen lipid ve lipoprotein metabolizmasının preeklampsinin oluşumu ve ortaya çıkmasındaki rolü konusuna büyük ilgi vardır. Bozulmuş lipid profili ile beraber artan oksidatif strese eşlik eden endotel disfonksiyonun preeklampsi patofizyolojisinde major rol oynadığı ileri sürülmektedir. Bu çalışmada preeklampitik ve sağlıklı gebelerde lipid profili ile SAA, MDA, MPO, PAF-AH, Apo A-1 ve PON1 gibi çeşitli oksidan-antioksidan parametrelerin düzeyini karşılaştırarak bu parametrelerin preeklampsi gelişimine olası katkısını ve ilişkisini araştırdık.

Çalışmamızın sonuçları, preeklampitik gebelerde kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğu bilinen TK, TG ile LDL-K ve VLDL-K düzeylerinin, normal sağlıklı gebelere göre artmış olduğunu ortaya koymuştur. Bununla birlikte anti-inflamatuvar ve antioksidan etkilere sahip olduğu düşünülen HDL-K düzeylerin preeklampitik gebelerde normal sağlıklı gebelere göre ortalama %9 oranında azalma olduğunu tespit ettik.

Günümüzde, sistemik inflamasyon veya metabolik bozukluklar sırasında HDL'nin hem metabolizması hem de apolipoprotein içeriğinin önemli ölçüde değiştiği artık bilinmektedir. HDL partikülünün antioksidan ve anti-inflamatuvar etkilerinin, HDL'de bulunan Apo- A-1, LCAT, PAF-AH ve PON1 gibi protein ve enzimlerle ilişkili olduğu belirtilmektedir. Çalışmamızda preeklampitik gebelerde SAA düzeylerinin (oksidatif stres göstergesi) belirgin olarak attığı, fakat PON1 ve PAF-AH (antioksidan göstergeler) düzeylerinin ise belirgin olarak azaldığı bulundu.

Ayrıca, literatürde preeklampitik olgularda PAFAH düzeylerinin anlamlı olarak arttığı gösterilmekle birlikte bizim çalışmamızda PAFAH düzeylerini preeklampitik gebelerde sağlıklı gebelere göre azalmış bulduk. Bununla birlikte preeklampitik gebelerde Apo A-I düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı pekçok çalışmada bildirilmekle birlikte bizim çalışmamızda Apo A-I düzeyleri her iki grupta da benzer bulundu. Literatürde lipit profili, oksidan-antioksidan sistem preeklampsi ilişkisi ile ilgili olarak bizim bulgularımızı destekleyen çalışmalar olduğu gibi, desteklemeyen çalışmalar da mevcuttur.

HDL bileşiminde yer alan çeşitli enzim ve proteinlerin değişen düzeylerinin preeklampsi sürecine etkisi karanlıktır. Preeklampsi sürecinde aşırı artmış SAA düzeylerinin, HDL'nin majör apolipoproteini olan Apo A-1 ile yer değiştirmesine yol açabilecek değişime neden olabileceği üzerinde durulmaktadır. Bu durumun azalan PON1 düzeyleride eklendiğinde HDL, pro-aterojenik/pro-inflamatuvar fonksiyon kazanmaktadır. HDL bileşiminde ve metabolizmasında meydana gelen bu değişikliklerin preeklampsi patogenezindeki yeri açık değildir.

Preeklampsinin önceden belirlenmesine yönelik yapılan girişimlerin hemen hepsi düşük sensitivitelidir. Çalışmamızdaki istatistiksel (regresyon analizi) sonuçlara göre; SAA düzeylerinin artışı preeklampsi riski ile ilişkili bulunmuştur. Bu sonuçlar bize preeklampsinin erken tanısında SAA'nın bir biyomarker olarak kullanılma potansiyeline işaret etmektedir.

İnflamasyon ve oksidan stres nedeniyle oluşabilen okside fosfolipidlerin hidrolizini katalize eden PAF-AH'ın farklı lipoprotein partikülleri ile birlikteliği, PAF-AH ile ilgili çalışmaların yorumlanmasını zorlaştırmaktadır. PAF-AH'ın anti-inflamatuvar ve pro-inflamatuvar rolü, plazmadaki taşıyıcısına bağlıdır. Normal koşullarda plazma PAF-AH esas olarak pro-aterojenik LDL ile daha az oranda da anti-aterojenik HDL ile ilişkili bulunmaktadır. Plazmada farklı lipoprotein partikülleri ile etkileşen PAF-AH'ın hem yapısı hem de katalitik özellikleri değişebilir. Proaterojenik LDL ve antiaterojenik HDL partikülleri arasında lokalize olan PAFAH düzeylerindeki değişikliklere etken olan faktörlerin belirlenmesi preeklampsi patofizyolojisinin ortaya konmasında önemli rol oynayabilir ve risk altındaki gebelikleri belirlemede prediktif olabilir.

Sonuç olarak, HDL'nin yapısı ve içeriğinde görülen heterojenlik ve fonksiyonel çeşitliliği nedeniyle preeklampside sadece HDL-K'n plazmadaki miktarına değil aynı zamanda HDL'nin enzim ve protein kompozisyonu ve bunların etkinliğinin de gözden geçirilmesi, preeklampsisi risk değerlendirilmesinde daha belirleyici olacağı inancındayız.

KAYNAKLAR

Abelló D, Sancho E, Camps J, Joven J. (2014). Exploring the role of paraoxonases in the pathogenesis of coronary artery disease: a systematic review. *International journal of molecular sciences*, 15(11), 20997-21010.

Abu-Soud HM, Hazen SL. (2000). Nitric oxide is a physiological substrate for mammalian peroxidases. *Journal of biological chemistry*, 275(48), 37524-37532.

Adiga U, D'souza V, Kamath A, Mangalore N. (2007). Antioxidant activity and lipid peroxidation in preeclampsia. *Journal of the chinese medical association*, 70(10), 435-438.

Agarwal MK, Iqbal M, Athar M. (2005). Vitamin E inhibits hepatic oxidative stress, toxicity and hyperproliferation in rats treated with the renal carcinogen ferric nitrilotriacetate. *Redox report*, 10(2), 62-70.

Agarwal V, Gupta BK, Vishnu A. (2014). Association of lipid profile and uric acid with pre-eclampsia of third trimester in nullipara women. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 8(7), CC04-7.

Aguilera JJ, Zhang F, Beudet JM, Linhardt RJ, Colón W. (2014). Divergent effect of glycosaminoglycans on the in vitro aggregation of serum amyloid A. *Biochimie*, 104, 70-80.

Aires MB, dos Santos ACV. (2015). Effects of maternal diabetes on trophoblast cells. *World journal of diabetes*, 6(2), 338-344.

Akgün N. (2013). Maternal beden kütle indeksi ve gebelikte vücut ağırlığı artışı takibinin perinatal sonuçlar ile ilişkisi. Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

Aksoy AN, Ozturk N, Aksoy H, Akcay F. (2008). Paraoxonase and arylesterase activities in patients with preeclampsia. *The eurasian journal of medicine*, 40(1), 10-13.

Aldridge WN. (1953). Serum esterases. 2. An enzyme hydrolysing diethyl p-nitrophenyl phosphate (E 600) and its identity with the A-esterase of mammalian sera. *Biochemical journal*, 53(1), 117.

Altner A, Altınay H, Bilal T. (2018). Serbest radikaller ve stres ile ilişkisi. *Bahkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 7(1), 51-55.

Andrews PC, Krinski NI. (1982). Quantitative determination of myeloperoxidase using tetramethylbenzidine as substrate. *Analytical biochemistry*, 127,346-350.

Annema W, Nijstad N, Tolle M, de Boer JF, Buijs RV, Heeringa P, ve ark. (2010). Myeloperoxidase and serum amyloid A contribute to impaired in vivo reverse cholesterol transport during the acute phase response, but not group IIA secretory phospholipase A2. *Journal of lipid research*, 51(4), 743-754.

Artl A, Marsche G, Lestavel S, Sattler W, Malle E. (2000). Role of serum amyloid A during metabolism of acute-phase HDL by macrophages. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 20(3), 763-772.

Astern JM, Pendergraft III WF, Falk RJ, Jennette JC, Schmaier AH, Mahdi F, Preston GA. (2007). Myeloperoxidase interacts with endothelial cell-surface cytokeratin 1 and modulates bradykinin production by the plasma Kallikrein-Kinin system. *The american journal of pathology*, 171(1), 349-360.

Ata KK, ve Şahin NH. (2015). Gebelik öncesi beden kitle indeksinin perinatal ve neonatal sonuçlara etkisi. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*, 46(4), 112-117.

Atalay YO, Şahin S, Eroğlu M. (2014). Obez ve morbid obez gebelerde obstetrik anestezi. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*, 45(1), 14-21.

Atiba AS, Abbiyesuku FM, Oparinde DP, Ajose OA. (2014). Free radical attack on membrane lipid and antioxidant vitamins in the course of pre-eclamptic pregnancy. *Ethiopian journal of health sciences*, 24(1), 35-42.

Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. (2014). Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 360438.

Azevedo CH, Wajngarten M, Prete ACL, Diament J, Maranhão RC. (2011). Simultaneous transfer of cholesterol, triglycerides, and phospholipids to high-density lipoprotein in aging subjects with or without coronary artery disease. *Clinics*, 66(9), 1543-1548.

Bajaj P, Tripathy RK, Aggarwal G, Pande AH. (2014). Human paraoxonase 1 as a pharmacologic agent: limitations and perspectives. *The scientific world journal*, 854391.

Bayrak A. (2008). İnsan Serum Paraoksonaz Enziminin Saflaştırılarak Kinetik Özellikleri, Endojen Substratları ve Antioksidan Özelliklerinin Araştırılması. Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

Bayrak T, Bayrak A, Demirpençe E, Kılınç, K. (2005). Yeni bir kardiyovasküler belirteç adayı: Paraoksonaz. *Hacettepe Medical Journal*, 136-147.

Bergt C, Marsche G, Panzenboeck U, Heinecke JW, Malle E, Sattler W. (2001). Human neutrophils employ the myeloperoxidase/hydrogen peroxide/chloride system to oxidatively damage apolipoprotein A- I. *European journal of biochemistry*, 268(12), 3523-3531.

Berköz M, Yalın S. (2009). Normal ve preeklampitik gebelerde lipid peroksidasyonu ve antioksidan aktivite. *Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 10(2), 53-58.

Billecke S, Draganov D, Counsell R, Stetson P, Watson C, Hsu C, La Du BN. (2000). Human serum paraoxonase (PON1) isozymes Q and R hydrolyze lactones and cyclic carbonate esters. *Drug metabolism and disposition*, 28(11), 1335-1342.

Boes E, Coassin S, Kollerits B, Heid IM, Kronenberg F. (2009). Genetic-epidemiological evidence on genes associated with HDL cholesterol levels: a systematic in-depth review. *Experimental gerontology*, 44(3), 136-160.

Borzychowski AM, Sargent IL, Redman CWG. (2006, October). Inflammation and pre-eclampsia. *In seminars in fetal and neonatal medicine*, 11(5), 309-311.

Bounafaa A, Berrougui H, Ghalim N, Nasser B, Bagri A, Moujahid A, ve ark. (2015). Association between paraoxonase 1 (PON1) polymorphisms and the risk of acute coronary syndrome in a North African population. *Plos one*, 10(8), e0133719.

Bourens M, Fontanesi F, Soto IC, Liu J, Barrientos A. (2013). Redox and reactive oxygen species regulation of mitochondrial cytochrome c oxidase biogenesis. *Antioxidants & redox signaling*, 19(16), 1940-1952.

Brunham LR, Hayden MR. (2015). Human genetics of HDL: insight into particle metabolism and function. *Progress in lipid research*, 58, 14-25.

Burton GJ, & Fowden AL. (2015). The placenta: a multifaceted, transient organ. *Philosophical transactions of the royal society B:biological sciences*, 370(1663), 20140066.

Cabana VG, Feng N, Reardon CA, Lukens J, Webb NR, de Beer FC, Getz GS. (2004). Influence of apoA-I and apoE on the formation of serum amyloid A-containing lipoproteins in vivo and in vitro. *Journal of lipid research*, 45(2), 317-325.

Cabana VG, Reardon CA, Wei B, Lukens JR, Getz GS. (1999). SAA-only HDL formed during the acute phase response in ApoA-I^{+/+} and apoA-I^{-/-} mice. *Journal of lipid research*, 40(6), 1090-1103.

Calabresi L, Gomaschi M, Franceschini G. (2003). Endothelial protection by high-density lipoproteins: from bench to bedside. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 23(10), 1724-1731.

Can M, Sancar E, Harma M, Guven B, Mungan G, Acikgoz S. (2011). Inflammatory markers in preeclamptic patients. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 49(9), 1469-1472.

Carr AC, Myzak MC, Stocker R, McCall MR, Frei B. (2000). Myeloperoxidase binds to low-density lipoprotein: potential implications for atherosclerosis. *Federation of european biochemical societies letters*, 487(2), 176-180.

Castro Faria Neto HC, Stafforini DM, Prescott SM, Zimmerman GA. (2005). Regulating inflammation through the anti-inflammatory enzyme platelet-activating factor-acetylhydrolase. *Memórias do instituto oswaldo cruz*, 100, 83-91.

Catania AS, Barros CRD, Ferreira SRG. (2009). Vitamins and minerals with antioxidant properties and cardiometabolic risk: controversies and perspectives. *Arquivos brasileiros de endocrinologia & metabologia*, 53(5), 550-559.

Cekmen MB, Erbagci AB, Balat A, Duman C, Maral H, Ergen K, Kuskay S. (2003). Plasma lipid and lipoprotein concentrations in pregnancy induced hypertension. *Clinical biochemistry*, 36(7), 575-578.

Ceron JJ, Tecles F, Tvarijonaviciute A. (2014). Serum paraoxonase 1 (PON1) measurement: an update. *BMC veterinary research*, 10(1), 74-85.

Chait A, Han CY, Oram JF, Heinecke JW. (2005). Thematic review series: the immune system and atherogenesis. Lipoprotein-associated inflammatory proteins: markers or mediators of cardiovascular disease?. *Journal of lipid research*, 46(3), 389-403.

Chang JJ, Strauss III JF, Deshazo JP, Rigby FB, Chelmow DP, Macones G.A. (2014). Reassessing the impact of smoking on preeclampsia/eclampsia: are there age and racial differences?. *Plos one*, 9(10), e106446.

Charlton F, Tooher J, Rye KA, Hennessy A. (2014). Cardiovascular risk, lipids and pregnancy: preeclampsia and the risk of later life cardiovascular disease. *Heart, lung and circulation*, 23(3), 203-212.

Chen CW, Jaffe IZ, Karumanchi S.A. (2014). Pre-eclampsia and cardiovascular disease. *Cardiovascular research*, 101(4), 579-586.

Chen K, Suh J, Carr AC, Morrow JD, Zeind J, Frei B. (2000). Vitamin C suppresses oxidative lipid damage in vivo, even in the presence of iron overload. *American journal of physiology-endocrinology and metabolism*, 279(6), 1406-1412.

Ching T, Ha J, Song MA, Tiirikainen M, Molnar J, Berry MJ. Ve ark. (2015). Genome-scale hypomethylation in the cord blood DNAs associated with early onset preeclampsia. *Clinical epigenetics*, 7(1), 21-36.

Cohen DE, Fisher EA. (2013, November). Lipoprotein metabolism, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *In Seminars in liver disease*, 33(4), 380-388.

Cohen JM, Beddaoui M, Kramer MS, Platt RW, Basso O, Kahn SR. (2015). Maternal antioxidant levels in pregnancy and risk of preeclampsia and small for gestational age birth: A systematic review and meta-analysis. *Plos one*, 10(8), e0135192.

Cornelius DC. (2018). Preeclampsia: From Inflammation to Immunoregulation. *Clinical medicine insights: blood disorders*, 11, 1-6.

Dag ZO, Isik Y, Turkel Y, Alpua M, Simsek Y. (2015). Atypical eclampsia and postpartum status epilepticus. *Pan african medical journal*, 20(1), 17-28.

Davies MJ. (2016). Protein oxidation and peroxidation. *The Biochemical journal*, 473(7), 805-25.

De Beer MC, Webb NR, Wroblewski JM, Noffsinger VP, Rateri DL, Ji A, ve ark. (2010). Impact of serum amyloid A on high density lipoprotein composition and levels. *Journal of lipid research*, 51(11), 3117-3125.

De Buck M, Gouwy M, Ming Wang J, Van Snick J, Opdenakker G, Struyf S, Van Damme J. (2016). Structure and expression of different serum amyloid A (SAA) variants and their concentration-dependent functions during host insults. *Current medicinal chemistry*, 23(17), 1725-1755.

De Franco YP, Velazquez K, Segovia N, Acosta C, Yanosky D, Palacios Y VF, ve ark. (2014). Urinary podocalyxin as a marker of preeclampsia in a Hispanic population. *International journal of physiology, pathophysiology and pharmacology*, 6(2), 115-124.

De Lucca L, Rodrigues F, Jantsch LB, Neme WS, Gallarreta FM, Gonçalves TL. (2016). Oxidative Profile and δ -Aminolevulinate Dehydratase Activity in Healthy Pregnant Women with Iron Supplementation. *International journal of environmental research and public health*, 13(5), 463-473.

Demir B, Demir S, Atamer Y, Guven S, Atamer A, Kocyigit Y, ve ark. (2011). Serum levels of lipids, lipoproteins and paraoxonase activity in pre-eclampsia. *Journal of international medical research*, 39(4), 1427-1431.

Demircan PÇ. (2018). Obez kadınlarda HDL'nin oksidasyona karşı koruyuculuğunun değerlendirilmesi. Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

Deponte M. (2013). Glutathione catalysis and the reaction mechanisms of glutathione-dependent enzymes. *Biochimica et biophysica acta (BBA)-general subjects*, 1830(5), 3217-3266.

Devarajan A, Shih D, Reddy ST. (2014). Inflammation, infection, cancer and all that the role of paraoxonases. *Advances in experimental medicine and biology*, 824, 33-41.

Du J, Cullen JJ, Buettner GR. (2012). Ascorbic acid: chemistry, biology and the treatment of cancer. *Biochimica et biophysica acta (BBA)-reviews on cancer*, 1826(2), 443-457.

Duhig KE, Shennan AH. (2015). Recent advances in the diagnosis and management of pre-eclampsia. *F1000 prime reports*, 7, 24-30.

Eiland E, Nzerue C, Faulkner M. (2012). Preeclampsia 2012. *Journal of pregnancy*, 586578.

Eisaf M, Tselepis AD. (2003). Effect of hypolipidemic drugs on lipoprotein-associated platelet activating factor acetylhydrolase: implication for atherosclerosis. *Biochemical pharmacology*, 66(11), 2069-2073.

El-Lebedy D, Kafoury M, Abd-El Haleem D, Ibrahim A, Awadallah E, Ashmawy I. (2014). Paraoxonase-1 gene Q192R and L55M polymorphisms and risk of cardiovascular disease in Egyptian patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of diabetes & metabolic disorders*, 13(1), 125-132.

Emet T, Üstüner I, Güven SG, Balık G, Ural ÜM, Tekin YB ve ark. (2013). Plasma lipids and lipoproteins during pregnancy and related pregnancy outcomes. *Archives of gynecology and obstetrics*, 288(1), 49-55.

Endresen MJ, Lorentzen B, Henriksen T. (1992). Increased lipolytic activity and high ratio of free fatty acids to albumin in sera from women with preeclampsia leads to triglyceride accumulation in cultured endothelial cells. *American journal of obstetrics & gynecology*, 167(2), 440-447.

Engin KN. (2009). Alpha-tocopherol: looking beyond an antioxidant. *Molecular vision*, 15, 855-860.

Engin-Üstün Y, Üstün Y, Karabulut AB, Özkaplan E, Meydanlı MM, Kafkaslı A. (2007). Serum amyloid A levels are increased in pre-eclampsia. *Gynecologic and obstetric investigation*, 64(2), 117-120.

English FA, Kenny LC, McCarthy FP. (2015). Risk factors and effective management of preeclampsia. *Integrated blood pressure control*, 8, 7-12.

Ephraim RK, Doe PA, Amoah S, Antoh EO. (2014). Lipid profile and high maternal body mass index is associated with preeclampsia: A case-control study of the Cape Coast Metropolis. *Annals of medical and health sciences research*, 4(5), 746-750.

Erdoğan Ö, Devran F, Tosun M, Alper T, Sakıncı M, Mehmet B, Çelik H. (2012). Assessment of serum amyloid A levels in preeclamptic women and healthy pregnant women. *Obstetrics*, 27, 18-26.

Eren E, Yilmaz N, Aydin O, Ellidağ HY. (2014). Anticipatory role of high density lipoprotein and endothelial dysfunction: an overview. *The open biochemistry journal*, 8, 100-106.

Eren E, Yilmaz N, Aydin O. (2012). High density lipoprotein and it's dysfunction. *The open biochemistry journal*, 6, 78-93.

Fan P, Liu XH, He GL, Zhang S, Zhang JX, BaiH. (2012). Maternal and fetal plasma platelet-activating factor acetylhydrolase activity and distribution in pre-eclampsia. *Pediatric research*, 72(4), 426.

Fan X, Rai A, Kambham N, Sung JF, Singh N, Petitt M, ve ark. (2014). Endometrial VEGF induces placental sFLT1 and leads to pregnancy complications. *The journal of clinical investigation*, 124(11), 4941-4952.

Fareed YYZ, Al-Ghazali B, Mankhi KH. (2015). Assessment of the relationship between Myeloperoxidase and paraoxonase levels in prediction of preeclampsia. *International journal pharmaceutinal sciences review and research*, 31(2), 186-191.

Faty A, Ferré P, Commans S. (2012). The acute phase protein serum amyloid A induces lipolysis and inflammation in human adipocytes through distinct pathways. *Plos one*, 7(4), e34031.

Feingold KR, Grunfeld C. ve ark. (2015). The effect of inflammation and infection on lipids and lipoproteins. *National Institutes of Health*, 2000, 94121.

Feingold, K. R., & Grunfeld, C. 2015. "Obesity and dyslipidemia". *National Institutes of Health*, 94121.

Fialová L, Mikulikova L, Malbohan I, Benesová O, Stipek S, Zim T, & Zwinger A. (2002). Antibodies against oxidised low density lipoproteins in pregnant women. *Physiological research*, 51(4), 355-362.

Fiore G, Florio P, Micheli L, Nencini C, Rossi M, Cerretani D, ve ark. (2005). Endothelin-1 triggers placental oxidative stress pathways: putative role in

preeclampsia. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*, 90(7), 4205-4210.

Fisher EA, Feig JE, Hewing B, Hazen SL, Smith JD. (2012). High-density lipoprotein function, dysfunction, and reverse cholesterol transport. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 32(12), 2813-2820.

Fisher SJ. (2004). The placental problem: linking abnormal cytotrophoblast differentiation to the maternal symptoms of preeclampsia. *Reproductive biology and endocrinology*, 2(1), 53-57.

Gaidukov L, Tawfik DS. (2005). High affinity, stability, and lactonase activity of serum paraoxonase PON1 anchored on HDL with ApoA-I. *Biochemistry*, 44(35), 11843-11854.

Gan KN, Smolen ANDREW, Eckerson HW, La Du BN. (1991). Purification of human serum paraoxonase/arylesterase. Evidence for one esterase catalyzing both activities. *Drug metabolism and disposition*, 19(1), 100-106.

Gao Q, He GL, Zhang L, Bai H, Liu XH, Fan P. (2016). Activity and distribution of plasma platelet-activating factor acetylhydrolase in women with gestational diabetes mellitus and their neonates. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 32(6), 634-642.

Garelnabi M, Younis A. (2015). Paraoxonase-1 enzyme activity assay for clinical samples: validation and correlation studies. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 21, 902-908.

Gathiram P, Moodley J. (2016). Pre-eclampsia: its pathogenesis and pathophysiology. *Cardiovascular journal of africa*, 27(2), 71-78.

Giorgio M. (2015). Oxidative stress and the unfulfilled promises of antioxidant agents. *Ecancermedicalscience*, 9, 556-565.

Gohil JT, Patel PK, Gupta P. (2011). Estimation of lipid profile in subjects of preeclampsia. *The journal of obstetrics and gynecology of india*, 61(4), 399-403.

Gohil JT, Patel PK, Gupta P. (2011). Evaluation of oxidative stress and antioxidant defence in subjects of preeclampsia. *The journal of obstetrics and gynecology of india*, 61(6), 638-640.

Grallert H, Dupuis J, Bis JC, Dehghan A, Barbalic M, Baumert, J, ve ark. (2011). Eight genetic loci associated with variation in lipoprotein-associated phospholipase A2 mass and activity and coronary heart disease: meta-analysis of genome-wide association studies from five community-based studies. *European heart journal*, 33(2), 238-251.

Gratacós E, Casals E, Gómez O, Llurba E, Mercader I, Cararach V. (2003). Increased susceptibility to low density lipoprotein oxidation in women with a history of pre-eclampsia. *BJOG:An international journal of obstetrics&gynaecology*, 110(4), 400-404.

Gratacos E. (2000). Lipid-mediated endothelial dysfunction: a common factor to preeclampsia and chronic vascular disease. *European journal of obstetrics&gynecology and reproductive biology*, 92(1), 63-66.

Gu Y, Burlison SA, Wang Y. (2006). PAF Levels and PAF-AH Activities in Placentas from Normal and Preeclamptic Pregnancies. *Placenta*, 27(6-7), 744-749.

Gu Y, Burlison SA, Wang Y. (2006). PAF Levels and PAF-AH Activities in Placentas from Normal and Preeclamptic Pregnancies. *Placenta*, 27(6-7), 744-749.

Guerby P, Vidal F, Garoby-Salom S, Vayssiere C, Salvayre R, Parant O, Negre-Salvayre A. (2015). Oxidative stress and preeclampsia: A review. *Gynecologie, obstetrique & fertilité*, 43(11), 751-756.

Guerra R, Zhao B, Mooser V, Stafforini D, Johnston JM, Cohen JC. (1997). Determinants of plasma platelet-activating factor acetylhydrolase: heritability and relationship to plasma lipoproteins. *Journal of lipid research*, 38(11), 2281-2288.

Hafiane A, Genest J. (2013). HDL, atherosclerosis, and emerging therapies. *Cholesterol*, 891403.

Han JM, Jeong TS, Lee WS, Choi I, Cho KH. (2005). Structural and functional properties of V156K and A158E mutants of apolipoprotein AI in the lipid-free and lipid-bound states. *Journal of lipid research*, 46(3), 589-596.

Hansson, SR, Nääv Å, Erlandsson L. (2015). Oxidative stress in preeclampsia and the role of free fetal hemoglobin. *Frontiers in physiology*, 5, 516.

Harel M, Aharoni A, Gaidukov L, Brumshtein B, Khersonsky O, Megeed R, ve ark. (2004). Structure and evolution of the serum paraoxonase family of detoxifying and anti-atherosclerotic enzymes. *Nature structural and molecular biology*, 11(5), 412.

Harisa GI, Alanazi FK. (2014). Low density lipoprotein bionanoparticles: From cholesterol transport to delivery of anti-cancer drugs. *Saudi pharmaceutical journal*, 22(6), 504-515.

Hazen SL, Zhang R, Shen Z, Wu W, Podrez EA, MacPherson JC, ve ark. (1999). Formation of nitric oxide-derived oxidants by myeloperoxidase in monocytes: pathways for monocyte-mediated protein nitration and lipid peroxidation in vivo. *Circulation research*, 85(10), 950-958.

Hillesund ER, Seland S, Bere E, Sagedal LR, Torstveit MK, Lohne-Seiler H, ve ark. (2018). Preeclampsia and gestational weight gain in the Norwegian Fit for Delivery trial. *BMC research notes*, 11(1), 282.

Hosoai H, Webb NR, Glick JM, Tietge UJ, Purdom MS, de Beer FC, Rader DJ. (1999). Expression of serum amyloid A protein in the absence of the acute phase response does not reduce HDL cholesterol or apoA-I levels in human apoA-I transgenic mice. *Journal of lipid research*, 40(4), 648-653.

Hu W, Abe-Dohmae S, Tsujita M, Iwamoto N, Ogikubo O, Otsuka T, ve ark. (2008). Biogenesis of HDL by SAA is dependent on ABCA1 in the liver in vivo. *Journal of lipid research*, 49(2), 386-393.

Huang Y, DiDonato JA, Levison BS, Schmitt D, Li L, Wu Y, ve ark. (2014). An abundant dysfunctional apolipoprotein A1 in human atheroma. *Nature medicine*, 20(2), 193.

Huang Y, Wu Z, Riwanto M, Gao S, Levison BS, Gu X, ve ark. (2013). Myeloperoxidase, paraoxonase-1, and HDL form a functional ternary complex. *The journal of clinical investigation*, 123(9), 3815-3828.

Hubel CA, Lyall F, Weissfeld L, Gandley RE, Roberts JM. (1998). Small low-density lipoproteins and vascular cell adhesion molecule-1 are increased in association with hyperlipidemia in preeclampsia. *Metabolism-clinical and experimental*, 47(10), 1281-1288.

Hung TH, Chen SF, Lo LM, Li MJ, Yeh YL, Hsieh TT. (2012). Myeloperoxidase in the plasma and placenta of normal pregnant women and women with pregnancies complicated by preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Placenta*, 33(4), 294-303.

Hussain MM. (2014). Intestinal lipid absorption and lipoprotein formation. *Current opinion in lipidology*, 25(3), 200.

Jain A, Schneider H, Aliyev E, Soydemir F, Baumann M, Surbek D, ve ark. (2014). Hypoxic treatment of human dual placental perfusion induces a preeclampsia-like inflammatory response. *Laboratory investigation*, 94(8), 873.

James RW, Deakin SP. (2004). The importance of high-density lipoproteins for paraoxonase-1 secretion, stability, and activity. *Free radical biology and medicine*, 37(12), 1986-1994.

Jansson T, Powell TL. (2013). Role of placental nutrient sensing in developmental programming. *Clinical obstetrics and gynecology*, 56(3), 591.

Josse D, Xie W, Renault F, Rochu D, Schopfer LM, Masson P, Lockridge O. (1999). Identification of residues essential for human paraoxonase (PON1) arylesterase/organophosphatase activities. *Biochemistry*, 38(9), 2816-25.

Kaaja R, Tikkanen MJ, Viinikka L, Ylikorkala O. (1995). Serum lipoproteins, insulin, and urinary prostanoid metabolites in normal and hypertensive pregnant women. *Obstetrics & gynecology*, 85(3), 353-356.

Kameda T, Ohkawa R, Yano K, Usami Y, Miyazaki A, Matsuda K, ve ark. (2015). Effects of myeloperoxidase-induced oxidation on antiatherogenic functions of high-density lipoprotein. *Journal of lipids*, 592594.

Karacay Ö, Sepici-Dincel A, Karcaaltincaba D, Sahin D, Yalvaç S, Akyol M, ve ark., (2010). A quantitative evaluation of total antioxidant status and oxidative stress markers in preeclampsia and gestational diabetic patients in 24–36 weeks of gestation. *Diabetes research and clinical practice*, 89(3), 231-238.

Karasawa K. (2006). Clinical aspects of plasma platelet-activating factor-acetylhydrolase. *Biochimica et biophysica acta (BBA)-molecular and cell biology of lipids*, 1761(11), 1359-1372.

Kayataş Eser S, Mega E, Demirdöven G, Koç A, Kanadıkırık F. (2002). The Level of Serum Lipid in Preeclamptic Women. *Medeniyet medical journal*, 17(2), 99-101.

Kettle AJ, Winterbourn CC. (1991). Mechanism of inhibition of myeloperoxidase by anti-inflammatory drugs. *Biochemical pharmacology*, 41(10), 1485-1492.

Kharb S, Nanda S. (2017). Patterns of biomarkers in cord blood during pregnancy and preeclampsia. *Current hypertension reviews*, 13(1), 57-64.

Kharb S. (2000). Vitamin E and C in preeclampsia. *European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology*, 93(1), 37-39.

Khodzhaeva ZS, Kogan YA, Shmakov RG, Klimenchenko, NI, Akatyeva AS, Vavina OV, ve ark. (2016). Clinical and pathogenetic features of early-and late-onset pre-eclampsia. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine*, 29(18), 2980-2986.

Kim YJ, Park H, Lee HY, Ahn YM, Ha EH, Suh SH, Pang MG. (2007). Paraoxonase gene polymorphism, serum lipid, and oxidized low-density lipoprotein in preeclampsia. *European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology*, 133(1), 47-52.

Kisic B, Miric D, Dragojevic I, Rasic J, Popovic L. (2016). Role of myeloperoxidase in patients with chronic kidney disease. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 1069743.

Kisilevsky R, Manley PN. (2012). Acute-phase serum amyloid A: perspectives on its physiological and pathological roles. *Amyloid*, 19(1), 5-14.

Kobayashi F, Sagawa N, Ihara Y, Kitagawa K, Yano J, Mori T. (1995). Platelet-activating factor-acetylhydrolase activity in maternal and umbilical venous plasma obtained from normotensive and hypertensive pregnancies. *International journal of gynecology & obstetrics*, 49(2), 225-226.

Koivuniemi A, Sysi-Aho M, Orešič M, Ollila S. (2013). Interfacial properties of high-density lipoprotein-like lipid droplets with different lipid and apolipoprotein AI compositions. *Biophysical journal*, 104(10), 2193-2201.

Kontush A, Chapman MJ. (2006). Functionally defective high-density lipoprotein: a new therapeutic target at the crossroads of dyslipidemia, inflammation, and atherosclerosis. *Pharmacological reviews*, 58(3), 342-374.

Korkes HA, Sass N, Moron AF, Câmara NOS, Bonetti T, Cerdeira AS, et al. (2014). Lipidomic assessment of plasma and placenta of women with early-onset preeclampsia. *Plos one*, 9(10), e110747.

Kowalska K, Socha E, Milnerowicz H. (2015). The role of paraoxonase in cardiovascular diseases. *Annals of clinical & laboratory science*, 45(2), 226-233.

Krishna MS, Venkataramana G. (2007). Status of lipid peroxidation, glutathione, ascorbic acid, vitamin E and antioxidant enzymes in patients with pregnancy-induced hypertension. *Indian journal of physiology and pharmacology*, 51(3), 284-288.

Kristensen K, Wide-Svensson D, Lindström V, Schmidt C, Grubb A, Strevens H. (2009). Serum amyloid a protein and C-reactive protein in normal pregnancy and preeclampsia. *Gynecologic and obstetric investigation*, 67(4), 275-280.

Kujiraoka T, Iwasaki T, Ishihara M, Ito M, Nagano M, Kawaguchi A, ve ark. (2003). Altered distribution of plasma PAF-AH between HDLs and other lipoproteins in hyperlipidemia and diabetes mellitus. *Journal of lipid research*, 44(10), 2006-2014.

Kumar D, Rizvi SI. (2014). Age-dependent paraoxonase 1 (PON1) activity and LDL oxidation in Wistar rats during their entire lifespan. *The scientific world journal*, 538049.

Kuo CL, La Du BN. (1998). Calcium binding by human and rabbit serum paraoxonases: structural stability and enzymatic activity. *Drug metabolism and disposition*, 26(7), 653-660.

Kurutaş EB, Şahan A, Altun T. (2009). Oxidative stress biomarkers in liver and gill tissues of spotted barb (*Capoeta Barroisi* Lortet, 1894) living in Ceyhan river, Adana-Turkey. *Turkish journal of biology*, 33(4), 275-282.

LaMarca B. (2010). The role of immune activation in contributing to vascular dysfunction and the pathophysiology of hypertension during preeclampsia. *Minerva ginecologica*, 62(2), 105.

León-Reyes G, Maida-Claros RF, Urrutia-Medina AX, Jorge-Galarza E, Guzmán-Grenfell AM, Fuentes-García S, ve ark. (2017). Oxidative profiles of LDL and HDL isolated from women with preeclampsia. *Lipids in health and disease*, 16(1), 90.

Lima VJD, Andrade CRD, Ruschi GE, Sass N. (2011). Serum lipid levels in pregnancies complicated by preeclampsia. *Sao paulo medical journal*, 129(2), 73-76.

Lou-Bonafonte JM, Gabás-Rivera C, Navarro MA, Osada J. (2015). PON1 and Mediterranean diet. *Nutrients*, 7(6), 4068-4092.

Lowenstein CJ, ve Cameron SJ. (2010). Yüksek-Dansiteli Lipoprotein Metabolizması ve Endotel Fonksiyonu. *Turkiye klinikleri journal of endocrinology*, 5(1), 11-17.

Lu M, Gursky O. (2013). Aggregation and fusion of low-density lipoproteins in vivo and in vitro. *Biomolecular concepts*, 4(5), 501-518.

Lubrano V, Balzan S. (2015). Enzymatic antioxidant system in vascular inflammation and coronary artery disease. *World journal of experimental medicine*, 5(4), 218.

Mackness M, Durrington P, Mackness B. (2004). Kardiyovasküler hastalıkta paraoksonaz 1 aktivitesi, konsantrasyon ve genotip. *Lipidolojide güncel görüş*, 15 (4), 399-404.

Mackness MI, Walker CH. (1988). Multiple forms of sheep serum A-esterase activity associated with the high-density lipoprotein. *Biochemical journal*, 250(2), 539-545.

Mackness MI, Arrol S, Durrington PN. (1991). Paraoksonase prevents accumulation of lipoperoxides in low- density lipoprotein. *Federation of european biochemical societies letters*, 286(1-2), 152-154.

Mackness MI, Durrington PN, Mackness B. (2004). The role of paraoksonase 1 activity in cardiovascular disease. *American journal of cardiovascular drugs*, 4(4), 211-217.

Mackness MI, Hallam SD, Peard T, Warner S, Walker CH. (1985). The separation of sheep and human serum "A"-esterase activity into the lipoprotein fraction by ultracentrifugation. *Comparative biochemistry and physiology part B: Comparative biochemistry*, 82(4), 675-677.

Maitra D, Shaeib F, Abdulhamid I, Abdulridha RM, Saed GM, Diamond MP, ve ark. (2013). Myeloperoxidase acts as a source of free iron during steady-state catalysis by a feedback inhibitory pathway. *Free radical biology and medicine*, 63, 90-98.

Malle E, Furtmüller PG, Sattler W, Obinger C. (2007). Myeloperoxidase: a target for new drug development?. *British journal of pharmacology*, 152(6), 838-854.

Marquez LA, Dunford HB. (1997). Mechanism of the oxidation of 3,5,3',5'-tetramethylbenzidine by myeloperoxidase determined by transient-and steady-state kinetics. *Biochemistry*, 36(31), 9349-9355.

Mashiyama ST, Malabanan MM, Akiva E, Bhosle R, Branch MC, Hillerich B, ve ark. (2014). Large-scale determination of sequence, structure, and function relationships in cytosolic glutathione transferases across the biosphere. *Plos biology*, 12(4), e1001843.

Mathew V, Hasdai D, Lerman A. (1996). The role of endothelin in coronary atherosclerosis. *Mayo clinic proceedings* 71(8),769-777.

Matsubara K, Higaki T, Matsubara Y, Nawa A. (2015). Nitric oxide and reactive oxygen species in the pathogenesis of preeclampsia. *International journal of molecular sciences*, 16(3), 4600-4614.

Mazur A. (1946). An enzyme in animal tissues capable of hydrolyzing the phosphorus-fluorine bond of alkyl fluorophosphates. *Journal of biological chemistry*, 164(1), 271-289.

Meek RL, Urieli-Shoval S, Benditt EP. (1994). Expression of apolipoprotein serum amyloid A mRNA in human atherosclerotic lesions and cultured vascular cells: implications for serum amyloid A function. *Proceedings of the national academy of sciences*, 91(8), 3186-3190.

Meotti FC, Jameson GN, Turner R, Harwood DT, Stockwell S, Rees MD, ve ark. (2011). Urate as a physiological substrate for myeloperoxidase: implications for hyperuricemia and inflammation. *Journal of biological chemistry*, jbc-M110.

Mihu D, Razvan C, Malutan A, Mihaela C. (2015). Evaluation of maternal systemic inflammatory response in preeclampsia. *Taiwanese journal of obstetrics and gynecology*, 54(2), 160-166.

Milne GL, Seal JR, Havrilla CM, Wijtmans M, Porter NA. (2005). Identification and analysis of products formed from phospholipids in the free radical oxidation of human low density lipoproteins. *Journal of lipid research*, 46(2), 307-319.

Mineo C, Yuhanna IS, Quon MJ, Shaul PW. (2003). High density lipoprotein-induced endothelial nitric-oxide synthase activation is mediated by Akt and MAP kinases. *Journal of biological chemistry*, 278(11), 9142-9149.

Mitsche MA, Small DM. (2011). C-terminus of apolipoprotein AI removes phospholipids from a triolein/phospholipids/water interface, but the N-terminus does not: a possible mechanism for nascent HDL assembly. *Biophysical journal*, 101(2), 353-361.

Mitsios JV, Vini MP, Stengel D, Ninio E, Tselepis AD. (2006). Human platelets secrete the plasma type of platelet-activating factor acetylhydrolase primarily associated with microparticles. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 26(8), 1907-1913.

Miyazaki O, Ogihara J, Fukamachi I, Kasumi T. (2014). Evidence for the presence of lipid-free monomolecular apolipoprotein A-1 in plasma. *Journal of lipid research*, 55(2), 214-225.

Molvarec A, Szarka A, Walentin S, Bekő G, Karádi I, Prohászka Z, Rigó J. (2011). Serum leptin levels in relation to circulating cytokines, chemokines, adhesion molecules and angiogenic factors in normal pregnancy and preeclampsia. *Reproductive biology and endocrinology*, 9(1), 124-132.

Müller-Deile J, Schiffer M. (2014). Preeclampsia from a renal point of view: Insides into disease models, biomarkers and therapy. *World journal of nephrology*, 3(4), 169-181.

Naidu KA. (2003). Vitamin C in human health and disease is still a mystery? An overview. *Nutrition journal*, 2(1), 2-7.

Nakamura A, Niimura H, Kuwabara K, Takezaki T, Morita E, Wakai K, Ohnaka K. (2013). Gene-gene combination effect and interactions among ABCA1, APOA1,

SR-B1, and CETP polymorphisms for serum high-density lipoprotein-cholesterol in the Japanese population. *Plos one*, 8(12), e82046.

Navab M, Anantharamaiah GM, Reddy ST, Van Lenten BJ, Ansell BJ, Fogelman AM. (2006). Mechanisms of disease: proatherogenic HDL—an evolving field. *Nature reviews endocrinology*, 2(9), 504-511.

Navab M, Berliner JA, Subbanagounder G, Hama S, Lusis AJ, Castellani LW ve ark. (2001). HDL and the inflammatory response induced by LDL-derived oxidized phospholipids. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 21(4), 481-488.

Niki E. (2015). Evidence for beneficial effects of vitamin E. *The korean journal of internal medicine*, 30(5), 571.

Noto H, Hara M, Karasawa K, Iso-o N, Satoh H, Togo M, ve ark. (2003). Human plasma platelet-activating factor acetylhydrolase binds to all the murine lipoproteins, conferring protection against oxidative stress. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 23(5), 829-835.

Noyan T, Güler A, Şekeroğlu MR, Kamacı M. (2006). Serum advanced oxidation protein products, myeloperoxidase and ascorbic acid in pre- eclampsia and eclampsia. *Australian and new zealand journal of obstetrics and gynaecology*, 46(6), 486-491.

Noyan T, Şekeroğlu MR, Dülger H, Kamacı M. (2002). Preeklampsi Ve Sağlıklı Gebelikte Lipid Peroksidasyonu Ve Antioksidan Durum. *Turkiye klinikleri journal of medical sciences*, 22(5), 461-465.

Ortiz-Munoz G, Couret D, Lapergue B, Bruckert E, Meseguer E, Amarenco P, Meilhac O. (2016). Dysfunctional HDL in acute stroke. *Atherosclerosis*, 253, 75-80.

Ossoli A, Pavanello C, Calabresi L. (2016). High-density lipoprotein, lecithin: Cholesterol acyltransferase, and atherosclerosis. *Endocrinology and metabolism*, 31(2), 223-229.

Otocka-Kmiecik A, Orłowska-Majdak M. (2009). The role of genetic (PON1 polymorphism) and environmental factors, especially physical activity, in antioxidant function of paraoxonase. *Postepy hig med dosw* (Online), 63, 668-77.

Pannopnut P, Kitporntheranunt M, Paritakul P, Kongsomboon K. (2015). Correlation of ultrasound estimated placental volume and umbilical cord blood volume in term pregnancy. *Journal of the turkish german gynecological association*, 16(2), 64.

Park JH, Chung D, Cho HY, Kim YH, Son GH, Park YW, Kwon J.Y. (2013). Random urine protein/creatinine ratio readily predicts proteinuria in preeclampsia. *Obstetrics & gynecology science*, 56(1), 8-14.

Pavlov N, Frendo JL, Guibourdenche J, Degrelle SA, Evain-Brion D, Badet J. (2014). Angiogenin expression during early human placental development; association with blood vessel formation. *Bio med research international*, 781632.

Peng C, Wang X, Chen J, Jiao R, Wang L, Li YM, ve ark. (2014). Biology of ageing and role of dietary antioxidants. *Bio med research international*, 831841.

Peng DQ, Brubaker G, Wu Z, Zheng L, Willard B, Kinter M, ve ark., (2008). Apolipoprotein AI tryptophan substitution leads to resistance to myeloperoxidase-mediated loss of function. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 28(11), 2063-2070.

Perelman B, Adil A, Vadas P. (2014). Relationship between platelet activating factor acetylhydrolase activity and apolipoprotein B levels in patients with peanut allergy. *Allergy, asthma & clinical immunology*, 10(1), 20.

Perez-Sepulveda A, Monteiro L J, Dobierzewska A, España-Perrot PP, Venegas-Araneda P, Guzmán-Rojas AM. Ve ark. (2015). Placental aromatase is deficient in placental ischemia and preeclampsia. *Plos one*, 10(10), e0139682.

Phaniendra A, Jestadi DB, Periyasamy L. (2015). Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian journal of clinical biochemistry*, 30(1), 11-26.

Phipps E, Prasanna D, Brima W, Jim, B. (2016). Preeclampsia: updates in pathogenesis, definitions, and guidelines. *Clinical journal of the american society of nephrology*, 11(6), 1102-1113.

Podrez EA, Abu-Soud HM, Hazen SL. (2000). Myeloperoxidase-generated oxidants and atherosclerosis. *Free radical biology and medicine*, 28(12), 1717-1725.

Podrez EA. (2010). Anti-oxidant properties of high-density lipoprotein and atherosclerosis. *Clinical and experimental pharmacology and physiology*, 37(7), 719-725.

Pollard RD, Fulp B, Samuel MP, Sorci-Thomas MG, Thomas MJ. (2013). The conformation of lipid-free human apolipoprotein AI in solution. *Biochemistry*, 52(52), 9470-9481.

Poston L, Igosheva N, Mistry HD, Seed PT, Shennan AH, Rana S, et al. (2011). Role of oxidative stress and antioxidant supplementation in pregnancy disorders. *The american journal of clinical nutrition*, 94, 1980-1985.

Possomato-Vieira JS, et al. Khalil R.A. (2016). Mechanisms of endothelial dysfunction in hypertensive pregnancy and preeclampsia. *In advances in pharmacology*, 77, 361-431.

Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. (2011). Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation*, 123(24), 2856-2869.

Purde MT, Baumann MU, Wiedemann U, Nydegger UE, Risch L, Surbek D, Risch M. (2015). Incidence of preeclampsia in pregnant Swiss women. *Swiss medical weekly*, 145(w14175), w14175.

Pusukuru R, Shenoi AS, Kyada PK, Ghodke B, Mehta V, Bhuta K, Bhatia A. (2016). Evaluation of lipid profile in second and third trimester of pregnancy. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 10(3), QC12.

Qu H, Yu Y, Qin SC, Song GH. (2017). Changes in biological functions of high-density lipoprotein after abnormal modification. *Sheng li xue bao:[Acta physiologica Sinica]*, 69(2), 225-234.

Rafieian-Kopaei M, Setorki M, Douidi M, Baradaran A, Nasri H. (2014). Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes. *International journal of preventive medicine*, 5(8), 927.

Raghupathy R. (2013). Cytokines as key players in the pathophysiology of preeclampsia. *Medical principles and practice*, 22 (Suppl. 1), 8-19.

Raijmakers MT, Tits BJV, Hak-Lemmers HL, Roes EM, Steegers EA, Peters WH. (2004). Low plasma levels of oxidized low density lipoprotein in preeclampsia. *Acta obstetrica et gynecologica scandinavica*, 83(12), 1173-1177.

Ray A, Schatten H, Ray B K. (1999). Activation of Sp1 and its functional cooperation with serum amyloid A-activating sequence binding factor in synoviocyte cells trigger synergistic action of interleukin-1 and interleukin-6 in serum amyloid A gene expression. *Journal of biological chemistry*, 274(7), 4300-4308.

Redman CWG. (2014). Diagnostic and predictive accuracy of placental growth factor in suspected pre-eclampsia. *Pregnancy hypertension: An international journal of women's cardiovascular health*, 4(3), 241.

Reena R, SMR Usha, BM Rupakala, HV Shetty. (2016). Role of Pro-oxidant Myeloperoxidase and an Oxidative Stress Marker Malondialdehyde in Prediction of Preeclampsia. *International journal of biochemistry research & review*, 13(1): 1-7.

Roberts JM, Hubel CA. (2009). The two stage model of preeclampsia: variations on the theme. *Placenta*, 30, 32-37.

Rodrigo L, Mackness B, Durrington PN, Hernandez A, Mackness MI. (2001). Hydrolysis of platelet-activating factor by human serum paraoxonase. *Biochemical journal*, 354(1), 1-7.

Rohatgi A, Khera A, Berry JD, Givens EG, Ayers CR, Wedin KE, ve ark. (2014). HDL cholesterol efflux capacity and incident cardiovascular events. *New england journal of medicine*, 371(25), 2383-2393.

Rosenblat M, Karry R, Aviram M. (2006). Paraoxonase 1 (PON1) is a more potent antioxidant and stimulant of macrophage cholesterol efflux, when present in HDL than in lipoprotein-deficient serum: relevance to diabetes. *Atherosclerosis*, 187(1), 74-e1.

Rosenson RS, Brewer JrHB, Ansell BJ, Barter P, Chapman MJ, Heinecke JW, ve ark. (2016). Dysfunctional HDL and atherosclerotic cardiovascular disease. *Nature reviews cardiology*, 13(1), 48.

Rye KA, Barter PJ. (2014). Cardioprotective functions of HDLs. *Journal of lipid research*, 55(2), 168-179.

S Bowen J, Moodley MF, Dutton H, Fickl R. (2001). Systemic inflammatory indices in pre-eclampsia and eclampsia. *Journal of obstetrics and gynaecology*, 21(6), 563-569.

Saito S, Shiozaki A, Nakashima A, Sakai M, Sasaki Y. (2007). The role of the immune system in preeclampsia. *Molecular aspects of medicine*, 28(2), 192-209.

Salas-Pacheco JM, Lourenco-Jaramillo DL, Mendez-Hernandez EM, Sandoval-Carrillo AA, Hernandez Rayon YI, Llave-Leon OL, ve ark. (2017). Oxidative stress equilibrium during obstetric event in normal pregnancy. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine*, 30(15), 1836-1840.

Salavej P, Spalteholz H, Arnhold J. (2006). Modification of amino acid residues in human serum albumin by myeloperoxidase. *Free radical biology and medicine*, 40(3), 516-525.

Sandoval-Carrillo A, Méndez-Hernández EM, Antuna-Salcido EI, Salas-Pacheco S M, Vázquez-Alaniz F, Téllez-Valencia A, ve ark. (2016). Arsenic exposure and risk of preeclampsia in a Mexican mestizo population. *BMC pregnancy and childbirth*, 16(1), 153.

Sattar N, Gaw A, Packard CJ, Greer I A. (1996). Potential pathogenic roles of aberrant lipoprotein and fatty acid metabolism in pre- eclampsia. *BJOG:An international journal of obstetrics & gynaecology*, 103(7), 614-620.

Schramm AM, Clowse ME. (2014). Aspirin for prevention of preeclampsia in lupus pregnancy. *Autoimmune diseases*, 920467.

Seo JW, Yang EJ, Yoo KH, Choi IH. (2015). Macrophage differentiation from monocytes is influenced by the lipid oxidation degree of low density lipoprotein. *Mediators of inflammation*, 2015.

Sezer K, Keskin, M. (2014). Serbest Oksijen radikallerinin hastalıkların patogenezisindeki rolü. *Firat üniversitesi sağlık bilimleri veteriner dergisi*, 28(1), 49-56.

Shao B, Heinecke JW. (2011). Impact of HDL oxidation by the myeloperoxidase system on sterol efflux by the ABCA1 pathway. *Journal of proteomics*, 74(11), 2289-2299.

Shao B, Tang C, Heinecke JW, Oram JF. (2010). Oxidation of apolipoprotein AI by myeloperoxidase impairs the initial interactions with ABCA1 required for signaling and cholesterol export. *Journal of lipid research*, 51(7), 1849-1858.

Sharami SH, Tangestani A, Faraji R, Zahiri Z, Amiri A. (2012). Role of dyslipidemia in preeclamptic overweight pregnant women. *Iranian journal of reproductive medicine*, 10(2), 105-112.

Shaul PW. (2003). Endothelial nitric oxide synthase, caveolae and the development of atherosclerosis. *The Journal of physiology*, 547(1), 21-33.

Shi Y, Zhang P, Zhang L, Osman H, Mohler III ER, Macphee C, Wilensky RL. (2007). Role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in leukocyte activation and inflammatory responses. *Atherosclerosis*, 191(1), 54-62.

Siddiqui I A. (2014). Maternal Serum Lipids in Women with Pre-eclampsia. *Annals of medical and health sciences research*, 4(4), 638-641.

Singh M, Pathak MS, Paul A. (2015). A study on atherogenic indices of pregnancy induced hypertension patients as compared to normal pregnant women. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 9(7), BC05-08.

Soma-Pillay P, Catherine NP, Tolppanen H, Mebazaa A, Tolppanen H, Mebazaa A. (2016). Physiological changes in pregnancy. *Cardiovascular journal of Africa*, 27(2), 89-94.

Souparnika S, D'Souza B, D'Souza V, Kumar S, Manjrekar P, Bairy M, ve ark. (2015). Emerging Role of Myeloperoxidase in the Prognosis of Nephrotic Syndrome Patients Before and After Steroid Therapy. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 9(7), BC01-04.

Spracklen CN, Smith CJ, Saftlas AF, Robinson JG, Ryckman KK. (2014). Maternal hyperlipidemia and the risk of preeclampsia: a meta-analysis. *American journal of epidemiology*, 180(4), 346-358.

Stafforini DM, McIntyre TM, Prescott SM. (1990). Platelet-activating factor acetylhydrolase from human plasma. *Methods enzymol*, 187,344-57.

Steiner N, Weintraub AY, Madi Y, Barski L, Sheiner E. (2013). The unfavorable slope from mild preeclampsia through severe preeclampsia, to eclampsia. *Pregnancy hypertension: An international journal of women's cardiovascular health*, 3(2), 146-150.

Sulaiman WNW, Caslake MJ, Delles C, Karlsson H, Mulder MT, Graham D, Freeman D.J. (2016). Does high-density lipoprotein protect vascular function in healthy pregnancy?. *Clinical science*, 130(7), 491-497.

Suzuki K, Ota H, Sasagawa S, Sakatani T, Fujikura T. (1983). Assay method for myeloperoxidase in human polymorphonuclear leucocytes. *Analytical biochemistry*, 132(2), 345-352.

Tamatsu Y, Kyoya K, Toshia S, Malika M. (1979). Lipid peroxidation in maternal and cord blood and protective mechanism against activated-oxygen toxicity in the blood. *American journal of obstetrics and gynecology*, 135,372-377.

Taskinen MR. (1990). Hyperlipidaemia in diabetes. *Bailliere's clinical endocrinology and metabolism*, 4(4), 743-775.

Tay A, Tamam Y. (2013). İnmede Myeloperoksidazın Rolü. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 22(1), 1-11.

Thamilselvan V, Menon M, Thamilselvan S. (2014). Oxalate at physiological urine concentrations induces oxidative injury in renal epithelial cells: effect of α -tocopherol and ascorbic acid. *British journal urology international*, 114(1), 140-150.

Tiruppathi C, Naqvi T, Wu Y, Vogel SM, Minshall RD, Malik A.B. (2004). Albumin mediates the transcytosis of myeloperoxidase by means of caveolae in endothelial cells. *Proceedings of the national academy of sciences*, 101(20), 7699-7704.

Torisu K, Singh KK, Torisu T, Lovren F, Liu J, Pan Y, ve ark. (2016). Intact endothelial autophagy is required to maintain vascular lipid homeostasis. *Aging cell*, 15(1), 187-191.

Tselepis AD, Chapman MJ. (2002). Inflammation, bioactive lipids and atherosclerosis: potential roles of a lipoprotein-associated phospholipase A2, platelet activating factor-acetylhydrolase. *Atherosclerosis supplements*, 3(4), 57-68.

Tsimihodimos V, Karabina SAP, Tambaki AP, Bairaktari E, Miltiados G, Goudevenos JA, ve ark. (2002). Altered distribution of platelet-activating factor-acetylhydrolase activity between LDL and HDL as a function of the severity of hypercholesterolemia. *Journal of lipid research*, 43(2), 256-263.

Tuten A, Oncul M, Kucur M, Imamoglu M, Ekmekci OB, Acikgoz AS, ve ark. (2015). Maternal serum copeptin concentrations in early-and late-onset pre-eclampsia. *Taiwanese journal of obstetrics and gynecology*, 54(4), 350-354.

Undurti A, Huang Y, Lupica JA, Smith JD, DiDonato JA, Hazen SL. (2009). Modification of high density lipoprotein by myeloperoxidase generates a pro-inflammatory particle. *Journal of biological chemistry*, 284(45), 30825-30835.

Upston JM, Kritharides L, Stocker R. (2003). The role of vitamin E in atherosclerosis. *Progress in lipid research*, 42(5), 405-422.

Uzan J, Carbonnel M, Piconne O, Asmar R, Ayoubi J M. (2011). Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. *Vascular health and risk management*, 7, 467-474.

Vaisar T, Pennathur S, Green PS, Gharib SA, Hoofnagle AN, Cheung MC, ve ark. (2007). Shotgun proteomics implicates protease inhibition and complement activation in the antiinflammatory properties of HDL. *The journal of clinical investigation*, 117(3), 746-756.

Van Dalen CJ, Winterbourn CC, Senthilmohan R, Kettle AJ. (2000). Nitrite as a Substrate and Inhibitor of Myeloperoxidase implications for nitration and hypochlorous acid production at sites of inflammation. *Journal of biological chemistry*, 275(16), 11638-11644.

Van Der Vliet A, Eiserich JP, Halliwell B, Cross CE. (1997). Formation of reactive nitrogen species during peroxidase-catalyzed oxidation of nitrite a potential additional mechanism of nitric oxide-dependent toxicity. *Journal of biological chemistry*, 272(12), 7617-7625.

Vanderlelie J, Venardos K, Clifton VL, Gude NM, Clarke FM, Perkins AV. (2005). Increased biological oxidation and reduced anti-oxidant enzyme activity in pre-eclamptic placentae. *Placenta*, 26(1), 53-58.

Verdier C, Martinez LO, Ferrières J, Elbaz M, Genoux A, Perret B. (2013). Targeting high-density lipoproteins: update on a promising therapy. *Archives of cardiovascular diseases*, 106(11), 601-611.

Villa PM, Laivuori H, Kajantie E, Kaaja R. (2009). Free fatty acid profiles in preeclampsia. *Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids*, 81(1), 17-21.

Wang Q, Xie Z, Zhang W, Zhou J, Wu Y, Zhang M, ve ark. (2014). Myeloperoxidase deletion prevents high-fat diet-induced obesity and insulin resistance. *Diabetes*, 63(12), 4172-4185.

Watanabe KI, Jinnouchi K, Yagi T. (2002). Immunoreactivity for myeloperoxidase (MPO) in the vestibule after the injection of bacterial lipopolysaccharide into the middle ear. *Auris nasus larynx*, 29(3), 241-245.

Weiss SJ, Klein R, Slivka A, Wei M. (1982). Chlorination of taurine by human neutrophils: evidence for hypochlorous acid generation. *The journal of clinical investigation*, 70(3), 598-607.

White CR, Datta G, Zhang Z, Gupta H, Garber D W, Mishra VK, ve ark. (2008). HDL therapy for cardiovascular diseases: the road to HDL mimetics. *Current atherosclerosis reports*, 10(5), 405-412.

Winkler K, Wetzka B, Hoffmann MM, Friedrich I, Kinner M, Baumstark MW, ve ark. (2000). Low density lipoprotein (LDL) subfractions during pregnancy: accumulation of buoyant LDL with advancing gestation. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*, 85(12), 4543-4550.

Winn VD, Gormley M, Fisher SJ. (2011). The impact of preeclampsia on gene expression at the maternal–fetal interface. *Pregnancy hypertension: An international journal of women's cardiovascular health*, 1(1), 100-108.

Yanikkerem E, Mutlu S. (2012). Maternal obezitenin sonuçları ve önleme stratejileri. *TAF preventive medicine bulletin*, 11(3), 353-364.

Yao S, Miao C, Tian H, Sang H, Yang N, Jiao P, ve ark. (2014). Endoplasmic reticulum stress promotes macrophage-derived foam cell formation by up-regulating cluster of differentiation 36 (CD36) expression. *Journal of biological chemistry*, 289(7), 4032-4042.

Yassine HN, Trenchevska O, He H, Borges CR, Nedelkov D, Mack W, ve ark. (2015). Serum amyloid a truncations in type 2 diabetes mellitus. *PloS one*, 10(1), e0115320.

Yin H, Xu L, Porter NA. (2011). Free radical lipid peroxidation: mechanisms and analysis. *Chemical reviews*, 111(10), 5944-5972.

Zengin H. (2012). Ateroskleroz patogenezi. *Journal of experimental and clinical medicine*, 29, 101-106.

Zeteroğlu Ş, Üstün Y-E, Üstün Y, Güvercinci M, Kamacı M, Dülger H. (2004). Preeklampsi ve eklampsilerde plasental lipid peroksidasyon hasarı ve klinikle ilişkisi. *Artemis*, 5(1), 38-41.

Zewinger S, Drechsler C, Kleber ME, Dressel A, Riffel J, Triem S, ve ark. (2015). Serum amyloid A: high-density lipoproteins interaction and cardiovascular risk. *European heart journal*, 36(43), 3007-3016.

Zhang B, Fan P, Shimoji E, Itabe H, Miura SI, Uehara Y, ve ark. (2006). Modulating effects of cholesterol feeding and simvastatin treatment on platelet-activating factor acetylhydrolase activity and lysophosphatidylcholine concentration. *Atherosclerosis*, 186(2), 291-301.

Zhang R, Brennan ML, Fu X, Aviles RJ, Pearce GL, Penn MS. Ve ark. (2001). Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease. *The journal of the american medical association*, 286(17), 2136-2142.

Zhang R, Shen Z, Nauseef WM, Hazen SL. (2002). Defects in leukocyte-mediated initiation of lipid peroxidation in plasma as studied in myeloperoxidase-deficient subjects: systematic identification of multiple endogenous diffusible substrates for myeloperoxidase in plasma. *Blood*, 99(5), 1802-1810.

Zhang R, Song Q, Liu H, Bai H, Zhang Y, Liu Q, ve ark. (2017). Effect of the R92H and A379V genotypes of platelet-activating factor acetylhydrolase on its enzyme activity, oxidative stress and metabolic profile in Chinese women with polycystic ovary syndrome. *Lipids in health and disease*, 16(1), 57-66.

Zheng L, Nukuna B, Brennan ML, Sun M, Goormastic M, Settle M, ve ark. (2004). Apolipoprotein AI is a selective target for myeloperoxidase-catalyzed oxidation and functional impairment in subjects with cardiovascular disease. *The Journal of clinical investigation*, 114(4), 529-541.

Zusterzeel PLM, Rütten H, Roelofs HMJ, Peters WHM, Steegers EAP. (2001). Protein carbonyls in decidua and placenta of pre-eclamptic women as markers for oxidative stress. *Placenta*, 22(2), 213-219.

,

EKLER

Ek 1: Etik Kurul İzin Belgesi



T.C.
ORDU ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARLARI

KARAR TARİHİ	TOPLANTI SAYISI	KARAR SAYISI
16.04.2015	04	2015 / 15

Ordu Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 16.04.2015 tarihinde, saat 15.30'da aşağıda imzası bulunan üyelerin katılımıyla Ordu Üniversitesi Araştırma hastanesi toplantı seminer Salonunda toplanarak bir araya geldi.

Doç. Dr. Ahmet BAYRAK'ın sorumluluğunda yürütülecek olan "Preeklampside Trombosit Aktive Edici Faktör Asetil Hidrolaz, Paraoksonaz, Myeloperoksidaz ile Serum Amiloid A Düzeylerinin Belirlenmesi ve Aralarındaki İlişkinin İncelenmesi" Başlıklı Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar için başvuru dosyası incelendi. Araştırma protokolüne uyulmak, Sağlık Bakanlığı'nın 13.04.2013 tarih 28617 sayılı Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmeliği ve yayımlanan kılavuzlarında belirtilen hususlar dikkate alınarak, sorumluluk araştırmacılara ait olmak üzere araştırmanın yapılmasında **etik sakınca olmadığına** toplantıya katılan aşağıda imzası bulunan üyelerin **oy birliği** ile karar verildi.

Doç. Dr. Canan EREN DAĞLI
Başkan

Yrd. Doç. Dr. Emine YURDAKUL ERTÜRK
Başkan Yrd.

Yrd. Doç. Dr. Arzu ŞAHİN
Üye

Doç. Dr. Havva ERDEM
Üye

Uzm. Dr. Emre MUTLU
Üye

Av. Kemal ANGIN
Üye

Yrd. Doç. Dr. Ali Bekir KURT
Üye

Yrd. Doç. Dr. Cüdem GÜLER
Üye

Doç. Dr. Nurten Turhan HAKTANIR
Üye

Yrd. Doç. Dr. Leman TOMAK
Üye

Uzm. Öğr. Eyyübi KILIÇ
Üye

Ek 2: İzin Belgesi



TSE ISO 9001 : 2000
KALİTE YÖNETİM SİSTEMİ

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
Kocaeli İli Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Sayı : 30278912
Şube : EPK
Konu : Eğitim Planlama Kurulu Toplantı Kararı

05-02-2015/387

Doç. Dr. Ahmet BAYRAK

Hastanemiz Eğitim Planlama ve Koordinasyon Kuruluna intikal ettirdiğiniz dilekçeniz kurumumuz tarafından 03.02.2015 tarihli toplantıda değerlendirilmiş olup alınan karar aşağıda belirtilmiştir.

Karar no 8: Doç. Dr. Ahmet BAYRAK'ın 27.01.2015 tarih ve 1539 sayılı dilekçesinde belirttiği Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya-Klinik Biyokimya Kliniği Eğitim Görevlisi Doç.Dr.Ebru KALE ile birlikte yapmayı planladığı "Preeklampside Trombosit Aktive Edici Faktör Asetil Hidrolaz, Paraoksonaz, Myeloperoksidaz ile Serum Amiloid A Düzeylerinin Belirlenmesi ve Aralarındaki İlişkinin İncelenmesi" isimli bilimsel çalışma talebi değerlendirilmiş olup mali bütçenin Ordu Üniversitesi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi tarafından karşılanması koşuluyla uygun görülmüştür.

Gereğini bilgilerinize rica ederim.

Doç. Dr. Soner ŞAHİN
EPK Kurul Başkanı

Ek 3: Anket**GEBELİK DEĞERLENDİRME FORMU**

Adı-Soyadı:	
Yaş :	
Boy/Kilo :	

Aile Öyküsü (annede hipertansiyon, diyabet gibi):	
Ailenin Sosyo-ekonomik Durumu:	
Akraba Evliliği:	

Gebelik Sayısı (Gravida):	
Doğum Sayısı (Parite):	
Gebelik haftası:	
Önceki gebeliklerde ölü doğum veya yeni doğan kaybı:	
Üç veya daha fazla ardı ardına spontan düşük öyküsü:	
Erken doğum öyküsü (22-37 hf. arası):	
Daha önceki gebeliklerde; Yüksek tansiyon veya pre-eklampsi/eklampsi öyküsü:	
Gebelik BMI:	

	EVET	HAYIR
Diyabet :		
Kronik Hipertansiyon (20. gebelik haftasından önce doğan hipertansiyon):		
Kronik böbrek hastalığı:		
Kardiyovasküler hastalık:		
Tiroid hastalığı:		
Obezite (BMI≥30.0):		
Düşük Kilo (BMI<18.5):		
Hepatit B enfeksiyonu:		
HIV enfeksiyonu:		
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH):		
Çoğul Gebelik:		
Polihidroamniyoz:		
Polikistikoversendromu (PKOS):		
Eklampsi için tedavi edilen:		
Molar gebelik:		
Sigara, alkol veya diğer madde bağımlılığı:		
Hiperlipidemi:		

Kullandığı İlaçlar	SÜRE	DOZ
1.		
2.		
3.		

Gebelik öncesi/.....
Diastolik/Sistolik Kan Basıncı :	
Gebelik Diastolik/Sistolik Kan Basıncı/.....
Açlık kan Şekeri :	
Üre :	
Kreatinin :	
Total Kolesterol :	
Trigliserid :	
HDL-K :	
LDL-K :	
VLDL-K:	
Total kolesterol/HDL :	
24 saatlik İdrar Proteini	

Ek 4: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu



BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORM



Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı Preeklampside Trombosit Aktive Edici Faktör Asetil Hidrolaz, Paraoksonaz, Myeloperoksidaz ile Serum Amiloid A Düzeylerinin Belirlenmesi ve Aralarındaki İlişkinin İncelenmesi 'dir. Bu araştırmanın amacı, preeklampside lipid profili ile SAA, MDA, MPO, PAF-AH, Apo A-I ve PON1 gibi çeşitli oksidan-antioksidan parametrelerin değişimini ve olası etkilerini araştırmayı planlamaktayız 'dır. Bu araştırmada size hiçbir tedavileri uygulanacaktır. Bu araştırmada yer almanız öngörülen süre kan alma ve 24 saatlik idrar toplama süresi olup, araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 86 'dır.Bu araştırma ile ilgili olarak araştırmacının önerilerine uymak sizin sorumluluklarınızdır.Bu araştırmada sizin için hiçbir riskler ve rahatsızlıklar söz konusu değildir.Bu araştırmanın tedavisinde uygulanabilecek, ancak şimdilik uygulanmayacak olan hiçbir alternatif tedavi ya da işlemler de bulunmaktadır.Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırmacı tarafından yapılacak, ortaya çıkan masraflar proje bütçesi tarafından karşılanacaktır (Sağlık Bakanlığı'ndan izin alınması gerekli olmayan araştırmalar için zorunlu değildir). Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0532 6456369 no.lu telefondan Doç. Dr. Ahmet Bayrak'a başvurabilirsiniz.Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır (yapılacaksa ödeme miktarı yazılmalıdır); ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu araştırma TÜBİTAK (kurum/kuruluş) tarafından desteklenmektedir.Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Biyotıp Sözleşmesi VII Bölüm Madde 22'de belirttiği üzere "Bir müdahale sırasında insan vücudunun herhangi bir parçası alındığında bu parça yalnızca uygun bilgilendirme ve muvafakat alma işlemlerini uyulduğu takdirde çıkarılma amacından başka bir amaç için saklanabilir ve kullanılabilir". Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir. Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlanırsa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz (tedavinin gizli olması durumunda, gönüllüye kendine ait tıbbi bilgilere ancak verilerin analizinden sonra ulaşabileceği bildirilmelidir).

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında,bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyorum ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün, Adı-Soyadı: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:	Açıklamaları yapan araştırmacının, Adı-Soyadı: Görevi: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:
Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasiinin, Adı-Soyadı: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:	Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının, Adı-Soyadı: Görevi: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:

* Bu örnek form araştırmacılara fikir vermek için formda bulunması gereken asgari bilgiler verilerek hazırlanmıştır, gerektiğinde eklemeler yapılmalıdır. İstendiğinde Etik Kurul sekreterliğinden ya da Tıp Fakültesi web sayfasından temin edilerek ve üzerinde gerekli düzenlemeler yapılmak suretiyle kullanılabilir (örn. bu paragraf, metindeki noktalı kısımlar ve parantezler çıkarılmalı ve uygun şekilde düzenlenmelidir). Gönüllünün beyan ve imzası, bilgilendirme metninin devamı şeklinde olmalıdır; kesinlikle ayrı sayfalarda olmamalıdır. Güncelleme tarihi 28.11.2013

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı :KEVSER GÜNKUR
Doğum Yeri :ORDU
Doğum Tarihi :17/07/1989
Yabancı Dili :İngilizce
E-posta :kevser_yengec@hotmail.com
İletişim Bilgileri :05445272535
Öğrenim Durumu :Lisans

Derece	Bölüm/ Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Biyoloji	Atatürk Üniversitesi	2009-2013
Y. Lisans	Tıbbi Biyokimya	Ordu Üniversitesi	2014-

İş Deneyimi:

Görev	Görev Yeri	Yıl
Biyoloji Öğretmeni	Ünye Canik Fen Bilimleri Temel Lisesi	2017-