

## PRE-EKLAMPSİ VE EKLAMPSİ'DE SERUM TOTAL VE LİPİDE BAĞLI SİYALİK ASİT SEVİYELERİ\*

Pakize Doğan\*\*, Sabahattin Muhtaroglu\*\*\*

**Özet:** Karbohidrat taşıyan moleküllerin, normal fonksiyonlarını kaybeden hücrelerden açığa çıkması, serum total ve lipide bağlı siyalik asit seviyelerinin incelenmesi üzerine dikkatleri çekmektedir. Bu çalışmada; 25 sağlıklı kişiden oluşan kontrol gruplarında total, lipide bağlı, proteine bağlı-siyalik asit, total protein değerleri ölçülmüş, total siyalik asit/total protein ve proteine bağlı siyalik asit/total protein değerleri hesaplanmıştır. Preeklampsili ve eklampsili hasta grupları kontrolleri ile karşılaştırıldığında ortalama total siyalik asit ve total siyalik asit/total protein değerlerinin anlamlı derecede yükseldiği ( $p<0.01$  ve  $p<0.001$ ); lipide bağlı siyalik asit değerlerinin ise preeklampsili grupta değişmediği ancak eklampsili grupta kontrol grubuna kıyasla anlamlı miktarda düştüğü gözlemlendi, ( $p<0.01$ ).

Sonuç olarak, proteine bağlı siyalik asit/total protein oranının preeklampsili hastalarda hastalığın prognoz veya izlenmesinde değerli bilgiler vereceği kanısına varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Preeklampsia-Eklampsia, total siyalik asit, lipide bağlı siyalik asit, total protein.

**Total and lipid-bound serum sialic acid levels in patients with pre-eclampsia and eclampsia**

**Summary:** Serum total sialic acid (TSA) and lipid-bound sialic acid (LBSA) levels have drawn considerable interest because of carbohydrate aberrations in cells which have abnormal functions. The present investigation evaluated the TSA, LBSA, protein-bound sialic acid (PBSA), total protein (TP) and TSA/TP and PBSA/TP values in 25 patients with pre-eclampsia, 20 patients with eclampsia and in 25 healthy controls. Data analysis indicated significant elevation in the mean ( $\pm$ SE) TSA and TSA/TP values in pre-eclampsia and eclampsia ( $p<0.01$  and  $p<0.001$ , respectively) when compared to control groups. No significant difference was observed between control and pre-eclampsia groups in LBSA values, however; there was a significant decrease in LBSA levels in patients with eclampsia ( $p<0.01$ ).

The results indicate that PBSA/TP is the most useful of the markers tested for detecting preeclampsia-eclampsia. This marker should prove useful for monitoring malignant progression of the disease.

**Key Words:** Preeclampsia-eclampsia, total sialic acid, lipid-bound sialic acid, protein-bound sialic acid, total protein.

\*Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

\*\*Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı Doçenti

\*\*\*Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

Anne ölümlerine büyük ölçüde sebep olan preeklampsi-eklampsi hastalığı, özellikle gebeliğin son üç aylık döneminde veya doğum sırasında meydana gelir(1). Preeklampsi; hipertansiyon, proteinüri ve ödem şeklinde ortaya çıkar. Bu bulgulara konvulziyon krizleri eklendiğinde durum eklampsi olarak adlandırılır(2). Etiyolojisi bilinmemekle beraber başlatıcı faktörün plasentadan kaynaklandığı ve iskemi sonucu uteroplasental dolaşım bozukluğu geliştiği ileri sürülmektedir(8). Literatürde, sağlıklı gebelerle yapılan çalışmalarda serum total siyalik asit (N-asetil nöraminik asit) seviyelerinin gebelik süresince doğrusal bir artış gösterdiği ve bu artışın fetüsün anne tarafından red edilmesini önleyici bir faktör olduğunu ileri süren çalışmalar mevcuttur(16,18). Siyalik asitler; oligosakkarit, glikoprotein ve glikolipidlere glikozidik bağlar ile bağlanan yapısal ünitelerdir(7). Fizyolojik pH'da bu üniteler hücre membranlarının kuvvetli negatif yük taşımaya sebep olur (12). Hücre membranlarında siyalik asit artıklarının birikimi ise hücre davranışını büyük ölçüde etkiler(20). Literatürde siyalik asidin organ kanserlerinde bir tümör "marker"i olarak kullanıldığı gözlenmektedir(3,11). Ayrıca serum total siyalik asit seviyesinin, bakteriyel enfeksiyonlarda ve kronik karaciğer (13) ve bir çok hematolojik hastalıklarda(21) önemli miktarda yükseldiği bildirilmiştir.

Preeklampsi ve eklampsinin oluşumunda başlatıcı faktörün plasentadan kaynaklanması ve plasental proteinlerin seviyesindeki yükselme gözönüne alınarak, hastalığın prognoz ve izlenmesinde total siyalik asit (TSA), lipide (LBSA) ve proteine (PBSA) bağlı siyalik asit seviyelerinin katkılarının bulunup bulunmadığını araştırmak amacı ile yapılan bu çalışmada; serum TSA, LBSA, proteine bağlı siyalik asit (PBSA) ve total protein (TP) seviyelerini ölçülmüş, TSA/TP ve PBSA/TP oranları incelenmiştir.

### Materyal ve Metod

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda yapılan bu çalışma; SSK Ankara Doğumevi, Kayseri Doğumevi ve Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Doğum Servisinde preeklampsi-eklampsi tanısı konmuş toplam 45 hasta ve 25 sağlıklı gebeyi kapsamaktadır. Preeklampsi-eklampsi hastalığı üçüncü trimesterde sık olarak gözlemlendiğinden(1) kontrol grubu bu trimesterde bulunan sağlıklı gebelerden seçilmiştir.

Hasta ve kontrol gruplarında alınan kan örneklerinin (10 ml) serumları ayrılarak -20°C 'de çalışma anına kadar saklandı. Total ve lipide bağlı siyalik asit ölçümleri KATAPODIS ve ark. yöntemini modifiye eden PLUCINSKY ve ark. yöntemine göre yapıldı(10,17). Laboratuvar şartlarımızda metodun tekrarlanabilirlik katsayısı TSA için 1.78, LBSA için ise 3.27 idi. Yöntem, soğuk koşullarda toplam siyalik asidin resorsinol ile, lipide bağlı siyalik asidin ise metanol/kloroform ile ekstraksiyonundan sonra resorsinol ile renklendirilmesi esasına dayanmakta idi. Elde edilen renkli kromoforun 580 nm dalga boyunda verdiği absorbans değeri köre karşı okundu. Sonuçlar, 5-30 ug N-asetil nöraminik asit ile hazırlanan standart eğriden değerlendirildi. TSA ve LBSA değerleri mg/ml cinsinden ifade edildi.

Protein tayinleri için, 1:10 oranında seyreltilen serumlara modifiye Bi-üret metodu uygulandı(4).

Proteine bağlı siyalik asit miktarları, total siyalik asit miktarlarından lipide bağlı siyalik asit miktarları düşülerek hesaplandı (PBSA=TSA-LBSA).

İstatistiki değerlendirmelerde "Student's t" testi kullanıldı.

### Bulgular

Hastaların yaş gruplarına göre dağılımının incelenmesinde %80'inin 20-29 yaşları arasında bulunduğu tespit edildi. Kontrol ve hasta gruplarının sayı ve yaş ortalamaları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo I. Hasta ve kontrol gruplarının yaş dağılımı (Yıl)

Gruplar	n	AO±SH	Yaş Hududu
Kontrol	25	28.87±0.97	15-45
Preeklampsi	25	27.95±2.32	20-39
Eklampsi	20	29.92±1.41	20-34
Toplam	70		

n=Hasta Sayısı

AO±SH= Aritmetik Ortalama ± Standart Hata

Hastaların TSA değerleri, kontrol değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı miktarda yükselme gözlemlendi (Tablo II).

Tablo II. Preeklampsi, Eklampsi ve kontrol gruplarında TSA seviyeleri(mg/dl)

Gruplar	n	AO±SH	t	p
Kontrol	25	87.83±1.25		
Preeklampsi	25	108.56±1.67	6.91	<0.001
Eklampsi	20	94.74±2.19	2.74	<0.05

LBSA değerleri kontrol grubu değerleri ile karşılaştırıldığında ise preeklampitik hastalarda bir değişme gözlenemediği halde eklampsi hasta grubunda LBSA değeri anlamlı ölçüde düşük bulundu(Tablo III).

Tablo III. Hasta ve kontrol gruplarının LBSA değerleri(mg/ml)

Gruplar	n	AO±SH	t	p
Kontrol	25	20.54±0.50		
Preeklampsi	25	20.09±0.58	0.59	>0.05
Eklampsi	20	15.12±0.62	6.80	<0.0001

Proteine bağlı siyalik asit seviyeleri incelendiğinde her iki hasta grubunda kontrole nazaran önemli miktarda yükselme olduğu tespit edildi (Tablo IV).

Tablo IV. Hasta ve kontrol gruplarının proteine bağlı siyalik asit seviyeleri (mg/ml)

Gruplar	n	AO±SH	t	p
Kontrol	25	67.25±1.31		
Preeklampsi	25	88.15±1.72	9.65	<0.001
Eklampsi	20	78.52±1.83	5.01	<0.001

Hasta ve kontrol gruplarının serum total protein seviyeleri incelendiğinde kontrol grubunda 6.98±0.072 g/dl. preeklampsili grupta 6.55±0.110 g/dl. eklampsili grupta ise 6.01±0.010 g/dl değerleri tespit edildi. Gruplar arasında önemli bir fark gözlenemedi (p>0.05).

Tablo V'de hasta ve kontrol gruplarının TSA/TP ve PBSA/TP oranları gösterilmiştir. Her iki oranın kontrol değerleri ile karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.001).

Tablo V. Hasta ve kontrol gruplarında TSA/TP ve PBSA/TP oranları

Gruplar	TSA/TP	t	p	PBSA/TP	t	p
Kontrol	12.47±0.14			9.52±0.16		
Preeklampsi	16.86±0.35	11.79	<0.001	13.52±0.33	10.78	<0.001
Eklampsi	15.28±0.31	8.26	<0.001	13.06±0.21	13.05	<0.001

Değerler; Aritmetik Ortalama± Standart Hata olarak verilmiştir. TSA=Total Siyalik Asit, PBSA=Proteine Bağlı Siyalik Asit.

## Tartışma

Çalışmamızda, hasta gruplarımızdaki yaş dağılımının 20-29 aralığında toplandığını gözledik. Özalp S. ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada da preeklampitik-eklampitik olguların 24-29 yaşları arasında daha sık görüldüğü bildirilmektedir(15). Daha önce yapılan çalışmalarda preeklampitik hastaların serumlarında perklorik asitte çözünen fakat tungustat ile çökeltilen bir glikoprotein kesitinin bulunduğu bildirilmiş ve bu kesite seromukoid(siyalomusin) adı verilmiştir(5,19). GOOD ve ark. yaptıkları bir çalışmada preeklampitik hasta serumundaki siyalomusin normale göre % 25 oranında daha fazla olduğu bildirilmektedir(6). Bu çalışmada da preeklampitik-eklampitik hasta gruplarında total siyalik asit seviyesinin kontrole göre anlamlı miktarda artmış olduğu tespit edilmiştir. Yapılan literatür taraması içinde preeklampitik-eklampitik hastalarda siyalik asit tayinleri ile ilgili bir çalışmaya rastıyamamıza rağmen bu çalışmamız GOOD ve ark. (6) çalışması ile uyum içindedir. Preeklampitik-eklampitik hasta serumundaki TSA seviyesinin artması, serum ve plasenta olmak üzere iki kaynağa dayanabilir. Serum glikoproteinlerinin artması sentezlerinin artmasına bağlı olabileceği gibi bu proteinlerin glikozilasyonlarındaki bir artmaya da bağlı olabilir. Normalde, plasentanın trofoblast hücrelerinin yüzeyinde bulunan ve siyalik asit bakımından zengin glikoprotein tabakası, fetüsle anne arasındaki immunobariyeri oluşturur. Böylece annenin fetüse karşı antikor oluşturması ve fetüsün rejeksiyonu önlenir(7).

Hasta grubundaki total siyalik asit seviyelerindeki artışın bir kaynağı da trofoblast hücrelerin harabiyeti ve plasental kaynaklı spesifik glikoproteinlerin sentezlerinin artması olabilir (9,12).

Total siyalik asit düzeyleri, proteine ve lipide bağlı siyalik asit düzeylerinin toplamıdır. Lipide bağlı siyalik asit seviyelerinin incelenmesinde, eklampitik gebelerde kontrole nazaran düşük değerler elde edilirken, preeklampitik gebelerde kontrole nazaran bir fark bulunamamıştır.

Tümör hücresi membranının dış yüzeyinin normal hücreden farklı bir şekilde ve fazla miktarda gangliyozid taşıdığı ve depoladığı bildirilmektedir(14). Bu gangliyozidler siyalik asit yönünden zengindir ve siyalik asitin çoğunluğu lipide bağlı bulunmaktadır (17). Bu düşünce doğrultusunda, eklampitik gebelerdeki LBSA seviyesinin düşük olması trofoblast hücre membranlarında gangliyozid düzeyinin düşük olmasına bağlı olabilir.

Hücre harabiyetini yansıtmak amacıyla, çalışmamızda TSA/TP oranları incelenmiştir. Bu oranın kontrole nazaran hasta gruplarında yüksek olması, preeklampitik-eklampitik hastalarda hücre harabiyetinin varlığının bir göstergesidir. Hasta gruplarında incelenen ve kontrol ile farklı bulunmayan total protein değerleri bu hastalarda ek bir protein sentezinin olmadığı ancak bir kısım proteinlerin glikozilasyonundaki bir artışın söz konusu olduğu düşündürmektedir.

Sonuç olarak, preeklampitik-eklampitik hastalardaki trofoblastik hücre membranında normal hücrelerden farklı olarak, fazla miktarda siyalik asit bulunmasının bir ölçüde serum siyalik asit seviyesine yansıdığı söylenebilir.

Preeklampitik-eklampitik hastalarda serum total siyalik asit ve özellikle proteine bağlı siyalik asit düzeylerinin tayin edilmesi, hastalığın erken teşhis ve takibinde yararlı olacaktır. Bunlarla birlikte TSA/TP veya PBSA/TP oranları preeklampsi-eklampside iyi bir belirteç(marker) olabilir.

### Kaynaklar

1. Bigelow B: Trophoblastic diseases of pregnancy. In Blaustein A (Ed): **Pathology of the Female Genital Track**. 2nd Ed, Springer-Verlag Inc, New York 1982, pp 894-907.
2. Chesley LC: History and epidemiology of preeclampsia-eclampsia. **Clin Obstet Gynecol** 27: 801-820, 1984.
3. Dinistrian AM, Mindicino H, Schwartz D, et al: Biochemical markers in cancer, **Clin Chem** 30: 1000-1001, 1984.
4. Frankel S: Nitrogen, In Frankel S, Reitman S, Sonnenwirth AC (Eds): **Grandwohl's Clinical Laboratory Methods and Diagnosis**. 7th Ed, CV Mosb, Co, Saint Louis 1970, pp 41-42.
5. Good W, Randle GH, Cumberbatch KN: Maternal serum, amniotic fluid and cord serum seromucoid in normal and complicated pregnancy. **J Obstet Gynecol Brit Common** 81: 291-296, 1974.
6. Good W, Maternal sialomucins during pregnancy and postpartum in patients with pre-eclampsia. **Brit J Obstet Gynecol** 82: 907-916, 1975.
7. Gostschalk A: **Glycoproteins, Their Composition. Structure and Function Revised and Expanded**. 2nd Ed, Part A, Elsevier Publication Co, Amsterdam London New York 1972, pp 403-448.
8. Gürgüc A: **Doğum Dergisi** 6 ci Baskı, Yargıçoğlu Yayınevi/Kitabevi, Ankara 1986, ss 438-448.
9. Huddleston JF: Normal levels of hCG, hCG in trophoblastic tumors. **Clin Obstet Gynecol** 27: 245-246, 1984.
10. Katopodis S: Improved method to determine lipid bound sialic acid in plasma or serum. **Res Commun Chem Path Pharm** 30: 171-180, 1980.
11. Knutsmann FW: Vergleichende untersuchungen über serum-N-acetylneuroaminsaure bestimmungen in der tumor diagnostik. **Archiv Fuer Geschwulstforschung** 57: 47-51, 1987.
12. Lipton A, Harvey HA, DeLong S, et al: Glycoproteins and Human cancer. I-circulating levels in cancer serum. **Cancer** 43: 1766-1771, 1979.
13. Macbeth RA, Bekes JC: Plasma glycoproteins in various disaese states, including carcinoma. **Cancer Research** 22: 1170-1176, 1962.

14. Ottoway JH, Apps DK: **Biochemistry**, 4 th Ed, The English Language Book Society and Bailliere, Tindal East Sussex 1984, pp 91, 174.
15. Özalp S, Karacadaę O, Hassa H ve ark: Klinięimizde tedavi gören preklampsi olgularının değerlendirilmesi. **Anadolu Tıp Dergisi** 2: 131-140,1985.
16. Padmanabhan M, Hedge Uc, Rao SS: Sialic acid levels in serum and leucocytes during normal menstrual cycle and pregnancy. **Ind J Med Res** 67: 234-238,1978.
17. Plucinsky MC, Riley WM, Porok JJ, et al: Total and lipid associated serum sialic acid levels in cancer patients with different primary sites and differing degrees of metastatic involvement, **Cancer** 58: 2680-2685,1986.
18. Rajan R, Hegde UC, Rao SS, et al: Sialic acid levels in serum, leucocytes and urine in women during the third trimester of PRegnancy. A preliminary report. **Ind J Med Res** 70: 733-740, 1979.
19. Scandrett FJ: Studies on the mucoprotein content of serum and placental tissue in toxemina of pregnancy. **J Obstet Gynec Brit Common** 70: 78-82, 1963.
20. Shauer R: Chemistry, metabolism and biological function of sialic acids. **Adv Carbohyd Chem Biochem** 40: 131-234,1982.
21. Yoshida M, Takaku F, Nojiri H, et al: Decreased sialic acid content of erythrocytes in patients with aplastic anemia **Brit J Haematol** 65:351-355,1987.