

GEBELERDE SERUM SİYALİK ASİT VE β -HCG SEVİYELERİ*

Serum sialic acid and β -HCG levels in pregnant women

Sebahattin Muhtaroglu¹, Pakize Doğan², Mehmet Tayyar³

Özet: 32 sağlıklı gebe ve 20 gebe olmayan sağlıklı gruplar; total sialik asit (TSA), lipide bağlı sialik asit (LSA) ve human korionik gonadotropin (β -HCG) düzeyleri yönünden karşılaştırıldı. TSA seviyesi trimesterler boyunca pozitif yönde bir artma gösterdi ($p<0.01$). LSA düzeyi ise, yalnız birinci ve üçüncü trimesterler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterdi ($p<0.05$). Birinci trimesterdeki gebelerin serum β -HCG düzeyleri ile TSA seviyesi arasında önemli bir korelasyon saptandı ($p<0.05$, $r=0.75$). Sonuç olarak erken gebelik tanısında serum TSA ölçümünün ucuz ve kolay bir yöntem olduğu kanısına varıldı.

Summary: We examined the levels of total sialic acid (TSA), lipid associated sialic acid (LSA) and human chorionic gonadotrophin (β -HCG) in serum of 32 pregnant and in 20 healthy nonpregnant women. There was a significant and positive correlation between TSA levels and each trimester examined ($p<0.05$). When LSA levels were compared to each other; only a significant correlation was present between the first and the third trimester ($p<0.05$). There was also a significant correlation between serum β -HCG and TSA levels in the first trimester ($p<0.05$). It is concluded that the determination of serum TSA is a cheap and simple method in the early diagnosis of pregnancy.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, β -HCG, TSA, LSA

Key Words: Pregnancy, β -HCG, TSA, LSA

Human korionik gonadotropin (HCG), protein bir çekirdeğe bağlı karbohidrat yan zincirine sahip bir glikoproteindir. HCG, iki ayrı ve kovalan bağlanmayan alfa ve beta alt ünitelerinden oluşur. β -alt ünitesi içerdiği ek 30 amino asit sayesinde özgüllük kazanır (1,8).

HCG, gebelik boyunca plasentadan aktif olarak sentezlenen bir hormondur. Bu hormon birinci trimesterin sonuna doğru artış gösterir, ikinci trimesterden itibaren düşmeye geçer. HCG, ayrıca bazı trofoblastik ve trofoblastik olmayan kaynaklardan da sentezlenir. HCG, yapısında % 8.5-10 arasında sialik asit bulundurmaktadır (7).

Sialik asitler, ketozların önemli bir sınıfını temsil

ederler. Bunlar nöraminik asidin asetilleşmiş türevleridir. Sialik asidin yaklaşık % 85'i glikokonjugatların protein kısmına bağlanarak proteine bağlı sialik asit, yaklaşık % 15'i lipide bağlı sialik asit (LSA) olarak bulunur. Total sialik asit (TSA) proteine ve lipide bağlı fraksiyonların toplamına verilen bir isimdir (5).

Sialik asit, malign tümörlü hastaların serumlarında yüksek seviyelerde bulunur. Dolayısıyla literatürde sialik asitten genel bir tümör markeri olarak bahsedilmektedir. Serum sialik asit seviyesi bazı malign ve benign jinekolojik hastalıklarda da artar (3,4).

Bu çalışmanın amacı, gebelik trimesterleri boyunca serum total ve lipide bağlı sialik asit düzeylerini tespit etmek ve erken gebelik tayininde daha fazla bilgi getireceği beklenen sialik asidin β -HCG'ye bir alternatif olup olamayacağını araştırmaktır.

METODLAR

Gebe ve gebe olmayan sağlıklı ve aynı yaş grubunda olan kadınlardan 10 ml venöz kan alındı. Elde

*XI. Ulusal Biyokimya Kongresi 24-29 Ekim 1992 Antalya sunulmuştur

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, 38039 KAYSERİ
Biyokimya, Uzm.Dr.¹, Biyokimya, Prof.Dr.², Kadın Hastalıkları ve Doğum, Yrd.Doç.Dr.³

Geliş tarihi : 18 Ağustos 1993

edilen serumlar -20 °C'de dondurularak çalışma gününe kadar bekletildi. Serum β -HCG düzeyleri Radioimmunoassay yöntemi ile Kodak Clinical Diagnostic (Amersham UK) ticarî kiti kullanılarak tayin edildi.

Total ve lipide bağlı sialik asit tayini Katopodis ve arkadaşlarının yöntemini modifiye eden Plucinsky ve arkadaşlarının yöntemine göre yapıldı (6,11). Laboratuvar şartlarımızda metodun tekrarlanabilirlik katsayısı TSA için 1.75, LSA için 3.65 idi. Yöntem soğuk koşullarda LSA'nin metanol/kloroform ekstraksiyonundan sonra TSA ve LSA'nin reorsinol ile renklendirilmesi esasına dayanmaktadır. Elde edilen renkli çözelti butil asetat/n-butanol fazına ekstre edilerek, 580 nm'de verdiği absorbans değer köre karşı okundu. Sonuçlar N-asetil nöraminik asit ile hazırlanan standard eğriden değerlendirildi.

İstatistikî değerlendirmelerde Student's t testi kullanıldı.

BULGULAR

Gebe ve gebe olmayan kadınların yaş gruplarına göre dağılımının incelenmesinde, genellikle 28 yaşları civarında oldukları tespit edildi. Gebe ve gebe olmayanların sayı ve yaş ortalamaları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Gebe ve gebe olmayan kadınlarda β -HCG düzeyleri Tablo 2'de görüleceği gibi birinci trimesterde 30800 mIU/ml iken, bu değer gebeliğin ilerlemesi ile düşüşler göstermiş, ikinci trimesterde 10800 mIU/ml, üçüncü trimesterde ise 6700 mIU/ml bulunmuştur.

Değişik trimesterdeki gebelerin TSA değerleri, gebe olmayanların değeri ile karşılaştırıldığında trimesterler boyunca istatistiksel olarak önemli bir artışın meydana geldiği gözlemlendi (Tablo 3).

Ayrıca gebe ve kontrol grupları LSA yönünden de araştırıldı. Yapılan istatistikî değerlendirmede sadece üçüncü trimesterde $p < 0.05$ düzeyinde bir artış gözlemlendi (Tablo 4).

TSA ve LSA değerlerinin gebelik trimesterleri arasındaki ilişkisi incelendiğinde, TSA değerleri her

üç trimesterde anlamlı bir ilişki gösterirken, LSA değerleri arasındaki anlamlı fark sadece birinci ve üçüncü trimesterler arasında tespit edildi (Tablo 5).

Gebeliğin erken tanısında rutin olarak ölçülen serum β -HCG düzeyleri yine aynı gebelerin TSA değerleri ile karşılaştırıldığında, her iki parametre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p < 0.01$, $r = 0.75$) (Şekil 1).

Tablo 1. Gebe ve gebe olmayan grupların yaş dağılımı

Gruplar	n	Yaş (yıl)	
		X \pm Sx	SD
Gebe olmayan	20	29.12 \pm 1.63	7.27
Gebeler			
I.Trimester	32	28.16 \pm 0.75	4.23
II.Trimester	25	28.87 \pm 0.97	4.85
III.Trimester	25	27.95 \pm 0.75	3.77
Toplam	102		

Tablo 2. Gebe ve gebe olmayanlarda serum β -HCG değerleri

Gruplar	n	β -hCG (mIU/ml)	
		X \pm Sx	SD
Gebe olmayan	20	4.08 \pm 0.42	1.86
Gebeler			
I.Trimester	32	30800 \pm 97.33	550.6
II.Trimester	25	10800 \pm 92.03	460.17
III.Trimester	25	6700 \pm 7.13	35.65
Toplam	102		

Tablo 3. Gebe ve gebe olmayanların TSA değerleri

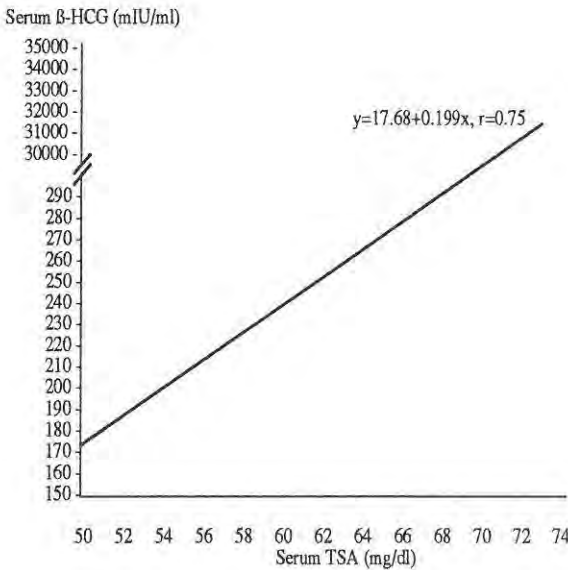
Gruplar	n	TSA (mg/dl)		t	p
		X \pm Sx	SD		
Gebe olmayan	20	61.35 \pm 0.763.39			
Gebeler					
I.Trimester	32	65.31 \pm 0.486.18	2.98	< 0.01	
II.Trimester	25	72.41 \pm 0.482.42	12.29	< 0.01	
III.Trimester	25	87.83 \pm 1.256.27	18.07	< 0.01	
Toplam	102				

Tablo 4. Gebe ve gebe olmayanların serum LSA değerleri

Gruplar	n	LSA (mg/dl)		t	p
		X ± Sx	SD		
Gebe olmayan		2018.91 ± 0.48			2.14
Gebeler					
I.Trimester	32	18.75 ± 0.42	2.39	0.25	> 0.05
II.Trimester	25	18.89 ± 0.64	3.18	0.03	> 0.05
III.Trimester	25	20.45 ± 0.51	2.54	2.20	< 0.05
Toplam	102				

Tablo 5. I, II, III. trimesterdeki gebelerin TSA, LSA değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması

Gebelik trimesteri	TSA (mg/dl)		LSA (mg/ml)	
	t	p	t	p
I-II	5.94	< 0.01	0.18	> 0.05
I-III	13.54	< 0.01	2.57	< 0.05
II,III	11.47	< 0.01	1.92	> 0.05



Şekil 1. Birinci trimesterdeki serum TSA değerleri ile serum β-HCG değeri arasındaki korelasyon

TARTIŞMA

İnsan plasentası maternal sirkülasyona bazı proteinleri salgılar. Bunlar arasında bazı hormonları, enzimleri ve human korionik gonadotropin (β-HCG), gebeliğe özgül beta-1 glikoprotein (SP1) ve plasental protein 5 (PP5) gibi glikoproteinleri sayabiliriz. Bu proteinlerin tayini plasantanın durumu, dolayısıyla da fetüsün sağlığı konusunda diagnostik bir marker olarak kullanılabilir (8).

Gebelik süresince aktif olarak sentezlenen HCG % 10 oranında sialik asit içermektedir. Bu oran koriokarsinomlu hastalarda ölçülemeyecek kadar az iken normal gebe ve mol hidatiformlu hastalarda % 8.5 dolayındadır (9).

Literatürde genel bir tümör markeri olarak kabul edilen sialik asit, mol hidatiform, preeklampsi-eklampsi hastaların serumlarında da yükselmektedir (3,4).

Sialik asit, menstrual siklus ortasında önemli bir artışla birlikte siklus boyunca değişiklik gösterir. Sialik asit ovulasyonun tespitinde de önemlidir. Sialik asitin siklus ortasında luteinleştirici hormon (LH) ile pozitif bir korelasyon gösterdiği bildirilmektedir.

Çalışmamızda serum β-HCG seviyesi tayin edilerek gebelikleri saptanan sağlıklı kadınların serum sialik asit seviyesini gebe olmayanların değerleri ile karşılaştırılmıştır. Sonuçta serum sialik asit seviyesinin gebelerde, gebe olmayanlara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlenmiştir. Gebelerdeki TSA seviyesi artışının sadece birinci trimesterde değil, ikinci ve üçüncü trimesterde de devam ettiği saptanmıştır. Aynı ilişkiyi LSA yönünden gözlemek amacıyla, kontrol grubu ile yaptığımız kıyaslamada, anlamlı farklılığın sadece üçüncü trimesterde elde edildiği tespit edilmiştir.

Gebelerdeki TSA seviyesinin artması plasental kaynaklı glikoprotein sentezinin artmasına bağlı olabilir. Ayrıca glikoproteinlerdeki glikolizasyon basamağının artmış olması, serum TSA seviyesinin artmasına kaynak teşkil etmektedir.

Plasantanın trofoblast hücreleri yüzeyinde bulunan, sialik asitce zengin tabakadaki glikoproteinlerin immun supresyonda rol oynadığı bilinmektedir. Böylece anne ile fetüs arasında oluşmuş olan immunobariyer yapı, annenin fetüse olan immun yanıtını engeller (5,10,12).

Çalışmamızda TSA ve LSA değerlerinin gebelik trimesterleri arasındaki ilişkisi de incelenmiştir. TSA değeri birinci trimesterden üçüncü trimestere doğru sürekli artış göstermektedir. Bu konuda Rajan ve arkadaşlarının (12) üçüncü trimesterdeki gebelerin serum sialik asit seviyesinde elde ettikleri değer bizim sonuçlarımızla uygunluk içerisinde.

Gebelik süresince serum LSA değerlerinin değişimi ile ilgili literatür bilgisine rastlayamadığımız için bulgularımızı tartışma imkânımız olamamıştır. Trimesterler arasındaki LSA seviyesi, TSA düzeylerinden farklı olarak değişmektedir. LSA değerleri arasındaki anlamlı ilişki sadece birinci ve

üçüncü trimesterlerde mevcuttur.

Çalışmamızda, birinci trimesterdeki gebelerin serum β -HCG düzeyleri ile TSA seviyeleri arasında önemli pozitif bir korelasyon bulunmuştur. β -HCG ile LSA arasında ise herhangi bir ilişki tespit edilememiştir. Gebeliğin erken tanısında bir marker olarak kullanılan serum β -HCG düzeylerinin tayininde hassas olduğu bildirilen Radioimmunoassay yöntemi kullanılmaktadır. Ancak RIA yöntemleri oldukça pahalı ve eğitilmiş personelin uygulayabileceği yöntemlerdir. Radyoaktif maddeler ile çalışma metodlarından kaçınmak, çevre kirliliğini önlemek ve insan sağlığını korumak açısından, günümüzde üzerinde durulan önemli konulardır. TSA tayini ise oldukça ekonomik, güvenilir bir yöntemdir.

Sonuç olarak, β -HCG ile iyi bir korelasyon gösteren TSA'nın, β -HCG'ye bir alternatif olarak kullanılabilmesi kanaatine varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Carlson RB, Bahl OP, Swaminathan N: Human chorionic gonadotrophin, linear amino acid sequence of the β -subunit. *J Biol Chem* 248:6810-6827,1973.
2. Dnistrian AM, Smith C, Schwartz D, Schwartz MK: Sialic acid as a tumor marker. *Proceeding of AACR* 27:159,1986.
3. Doğan P, Muhtaroglu S: Serum total, protein and lipid bound sialic acid levels in patients with hydatiform mole. *Periodicum Biologorum* 92/4:393-396, 1990.
4. Doğan P, Muhtaroglu S: Preeklampsi ve eklampside serum total ve lipide bağlı sialik asit seviyeleri. *Erciyes Tıp Dergisi* 12:10-16,1990.
5. Gosttschalk A: *Glycoproteins. Their composition, structure and function revised and expanded. Second Edition. Part A.* Elsevier Publ Co., Amsterdam-London 1972, pp 403-448.
6. Katopodis S: Improved method to determine lipid bound sialic acid in plasma or serum. *Res Commun Chem Path Pharmacol* 30:171-180,1980.
7. Kadar N, Romero R: HCG assays and ectopic pregnancy. *Lancet* 8231:1205-1206,1981.
8. Lee JN, Chand A: New placental proteins in placental dysfunction. *Contr Gynecol Obstet* 9:157-169,1982.
9. Nishimura R, Endo Y, Tanabe K, et al: The biochemical properties of urinary human chorionic gonadotrophin from patients with trophoblastic diseases. *J Endocrinol Invest* 413:349-358,1981.
10. Padamanabhan M, Hegde UC, Rao SS: Sialic acid levels in serum and leucocytes during normal menstrual cycle and pregnancy. *Indian J Med Res* 67:234-238,1978.
11. Plucinsky MC, Riley WM, Porok JJ, Alhadeff JA: Total and lipide associated serum sialic acid levels in cancer patients with different primary sites and differing degrees of metastatic involvement. *Cancer* 58:2680-2685,1986.
12. Rajan R, Hegde UC, Rao SS, Purandare BN, Purandare C: Sialic acid levels in serum, leucocytes and urine in women during the third trimester of pregnancy- a preliminary report. *Indian J Med Res* 70:733-740,1979.