

**T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI
NEONATOLOJİ BİLİM DALI**

**ANABİLİM DALI VE NEONATOLOJİ BİLİM DALI BAŞKANI
Prof. Dr. Rahmi ÖRS**

**PREEKLAMPTİK ANNE BEBEKLERİNDE TOTAL OKSİDAN SEVİYE, TOTAL
ANTIOKSİDAN SEVİYE VE PARAOKSONAZ DÜZEYLERİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Uz. Dr. Hüseyin Altunhan

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Rahmi ÖRS

KONYA

2011

TEŞEKKÜR

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakóltesi Neonatoloji Bilim Dalındaki uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük emekleri geçen, her türlü konuda desteklerini esirgemeyen, tecrübe ve deneyimlerinden çok şey kazandığım başta Prof. Dr. Rahmi Örs ve Prof. Dr. Hasan Koç olmak üzere tüm hocalarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarımnda çok büyük emeği olan tez hocam ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Neonatoloji Bilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Rahmi Örs'e ayrıca teşekkür etmeyi borç bilirim.

Tez çalışmalarımndaki destek ve yardımlarından dolayı Biyokimya Anabilim Dalındaki hocalarım Prof. Dr. İdris Mehmetoğlu ve Yard. Doç. Dr. Sevil Kurban'a teşekkürlerimi sunarım.

1. İÇİNDEKİLER		SAYFA
1	İÇİNDEKİLER	iii
2	KISALTMALAR	iv
3	TABLO DİZİNİ	v
4	GİRİŞ	1
5	GENEL BİLGİLER	4
6	GEREÇ VE YÖNTEMLER	18
7	BULGULAR	21
8	TARTIŞMA	28
9	ÖZET	43
10	ABSTRACT	45
11	KAYNAKLAR	47

2. KISALTMALAR

DNA: Deoksiribonükleik asit

SOD: Süperoksit dismutaz

GPx: Glutasyon peroksidaz

CAT: Katalaz

MDA: Malondialdehit

NO: Nitrik oksit

NOS: Nitrik oksit sentaz

BPD: Bronkopulmoner displazi

NEC: Nekrotizan enterokolit

ROP: Prematüre retinopatisi

PVL: Periventriküler lökomalazi

TOS: Total oksidan durum

TAS: Total antioksidan durum

PON-1: Paroksonaz

O_2^- : Süperoksit radikali

H_2O_2 : Hidrojen peroksit

HO^{\cdot} : Hidroksil radikali

O_2^{\uparrow} : Singlet (tekil) oksijen

ABTS: 2,2-azino-bis (3-etilbenz-thiazoline-6-sulfonic acid)

GST: Glutasyon transferaz

GR: Glutasyon redüktaz

TOC: Total oksidan kapasite (total oxidant capacity)

TAC: Total antioksidan kapasite (total antioxidant capacity)

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

RDS: Respiratuar distres sendromu

TORCH: Toksoplazma, Rubella, Sitomegalovirus, Herpes ve diğer intrauterin enfeksiyonları

YDYBÜ: Yenidoğan yoğun bakım ünitesi

SPSS: Statistical Package For Social Sciences

SD: Standart Deviation (Standart sapma)

3. TABLO DİZİNİ

Tablo 1	Preeklampsinin klinik bulguları
Tablo 2	Preeklampitik ve kontrol grubundaki anne ve bebeklerin özellikleri
Tablo 3	Preeklampitik anne bebekleri ile sağlıklı anne bebeklerinin kord kanı ve 7. gün alınan venöz kanda PON-1, TAS ve TOS seviyelerinin karşılaştırılması
Tablo 4	Ağır ve hafif-orta preeklampitik anne bebeklerinden kord kanı ve 7. gün alınan venöz kanda PON-1, TAS ve TOS seviyelerinin karşılaştırılması
Tablo 5	Preeklampitik anne bebeklerinden alınan kord kanı ve 7. gün venöz kanında PON-1, TAS ve TOS seviyelerinin karşılaştırılması
Tablo 6	Sağlıklı anne bebeklerinden (Kontrol) alınan kord kanı ve 7. gün venöz kanında PON-1, TAS ve TOS seviyelerinin karşılaştırılması
Tablo 7	Ağır preeklampitik anne bebekleri ile sağlıklı anne bebeklerinin kord kanı ve 7. gün alınan venöz kanda PON-1, TAS ve TOS seviyelerinin karşılaştırılması
Tablo 8	Hafif-orta preeklampitik anne bebekleri ile sağlıklı anne bebeklerinin kord kanı ve 7. gün alınan venöz kanda PON-1, TAS ve TOS seviyelerinin karşılaştırılması
Tablo 9	Tablo 9: Preeklampitik anne bebeklerinde yapılan oksidatif stresle ilgili literatür çalışmalarının özet dökümü.

4.GİRİŞ

Preeklampsi klasik olarak 20. gebelik haftasından sonra başlayan, hipertansiyon ve proteinüri ile karakterize, gebeliğe özgü bir hastalıktır (1). Preeklampsi tüm gebeliklerin %5-8'ini etkiler. Fetal büyüme geriliğinin, yenidoğan morbidite ve mortalitesinin, prematür doğum ve anne ölümlerinin önde gelen sebeplerinden biridir (2–4). Etyoloji ve patogenezi tam olarak anlaşılmasına rağmen, maternal endotelial hücre disfonksiyonunun anahtar rolü oynadığına inanılmaktadır (5). Son yıllarda yapılan çalışmalar, preeklampsideki endotelial hücre aktivasyonu ve disfonksiyonundan oksidatif stres ve antiinflamatuvar mekanizmaların sorumlu olduğunu göstermektedir (3, 6).

Bütün organizmalarda serbest radikal üretimi ile antioksidan savunma mekanizmaları arasında hassas bir denge vardır. Oksidatif stres; serbest oksijen radikallerinin (prooksidanlar) üretimi ile bunların antioksidanlar tarafından ortadan kaldırılması arasındaki dengesizlikten meydana gelmektedir. Serbest radikal reaksiyonları lipid, protein ve polisakkaritlerin oksidasyonuna ve DNA hasarına neden olarak önemli ölçüde toksik biyolojik etki gösterirler (7).

Gebelik, doku oksijen gereksiniminin ve metabolik talebin arttığı fizyolojik bir durumdur. Gebelikte artmış oksijen ihtiyacı serbest oksijen radikallerinin üretiminde artışa neden olur. Bu durum sorunsuz gebe kadınlarda da aynı yaştaki gebe olmayan kadınlara oranla artmış oksidatif stres ve lipid peroksidasyonuna yol açar (3, 8). Normal gebeliklerde vitamin E ve seruloplazmin gibi düşük molekülü antioksidanlar artsada, bunlar artmış oksidatif stresi telafi etmekte yetersiz kalır (3). Bunun yanısıra süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi önemli antioksidan enzimlerin aktiviteleri; gebelerde azalmaktadır (3). Bu durum sonucunda gebelikte oksidatif stresin artması beklenir. Gebelikteki oksidatif stresin ana kaynağı plasentadır. Zira plasenta lipid peroksitleri anne dolaşımına sekrete eder (3). Fakat normal gebelikte plasental lipid üretiminin plasental antioksidan enzimler tarafından kontrol altında tutulduğuna inanılır (9). Plasentada major antioksidan enzimler olan SOD, katalaz (CAT), GPx, glutatyon redüktaz ve glukoz–6-fosfat dehidrogenaz enzimleri mevcuttur (3). Böylece normal gebelikte plasental antioksidan defansın lipid peroksidasyonunu kontrol altında tuttuğu düşünülür. Oysa preeklampitik annelerde lipid peroksitlerin üretiminin, özellikle malondialdehit (MDA)'in arttığı, enzimatik (SOD, GPx) ve nonenzimatik (Vitamin C ve E) antioksidanların azaldığı gösterilmiştir (10, 11). Ayrıca preeklampitik annelerde nitrik oksitin (NO) hem plazma hemde plasentada azaldığı ancak nitrik oksit sentaz (NOS)'in

aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (12). Bu çalışmalar preeklampitik gebelerde normal gebelere göre lipid peroksidasyonunun arttığını ve antioksidan aktivitenin azaldığını göstermektedir. Ancak az sayıda da olsa lipid peroksidasyonunun artmadığı ve antioksidan aktivitenin azalmadığını öne süren çalışmalar da vardır (13, 14).

Oksidatif stresin yenidoğan bebekler üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalar daha az sayıdadır. Doğumla birlikte yenidoğan bebek relatif hipoksik intrauterin ortamdan ($PO_2=20-25$ mmHg), dört kat daha yüksek oksijen basıncı olan ekstrauterin ortama ($PO_2=100$ mmHg) geçer. Bu artan O_2 basıncının bebekte serbest oksijen radikallerinde önemli bir artışa neden olacağına inanılmaktadır (15). Yapılan bir araştırma (16) anne ile bebek arasında oksidatif stres belirteçleri açısından iyi bir korelasyon olduğunu göstermiştir. Yani anne kanında oksidatif stresin artması, kord kanında da oksidatif stresin artmasına yol açar. Yenidoğan bebeklerde ve özellikle premature bebeklerde antioksidan sistemler yeterince gelişmemiştir (17-19). Premature bebekler resüsitasyon ve mekanik ventilasyon gibi girişimlerle daha fazla karşılaştıklarından dolayı serbest oksijen radikallerinin toksik etkilerine daha fazla maruz kalmaktadırlar. Preeklampitik anne bebeklerinin premature ve/veya düşük doğum ağırlıklı doğma olasılığı normal gebeliklere göre çok daha sıktır (20, 21). Bu bebeklerin oksidatif süreci arttıran müdahalelere maruz kalma olasılıkları da daha yüksektir. Ayrıca son zamanlarda prenatal veya erken postnatal gelişim aşamasında oksidatif strese maruziyetin obezite, insülin direnci (22) veya prematurelik ile ilişkili morbiditelerde [bronkopulmoner displazi (BPD), nekrotizan enterokolit (NEC), periventriküler lökomalazi (PVL) ve premature retinopatisi (ROP)] (7, 23, 24) artışa neden olabileceği kuşkusuz bu konuya ilgiyi arttırmıştır (25).

Preeklampitik anne bebeklerinde oksidatif ve antioksidatif durumun nasıl etkilendiğini araştıran pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların bir kısmı oksidatif stresin arttığı (26-28), diğer bir kısmı oksidatif stresin azaldığı (29, 30), bazıları da değişmediğini (31) rapor etmişlerdir. Benzer şekilde bazı araştırmalar antioksidan düzeylerinin arttığını (32), bazıları antioksidan düzeylerinin azaldığını (26, 33), diğer bazıları ise antioksidan düzeylerinin değişmediğini (31) belirttiler. Bu çalışmalardaki çelişkili sonuçlar göstermektedir ki preeklampitik anne bebeklerinde oksidatif ve antioksidatif durumun nasıl etkilendiğini gösteren belirsizlik devam etmektedir.

Bu çalışmadaki amacımız preeklampitik anne bebeklerinde oksidatif ve antioksidatif durumu değerlendirmektir. Bunun için preeklampitik anne bebekleri ile normotansif anne bebeklerinin kord kanında total oksidan durumu (TOS), total antioksidan durumu (TAS) ve paraoksonaz (PON-1) enzim düzeylerini karşılaştırdık. Aynı parametrelere bebekler 7 günlük

olunca oksidatif ve antioksidatif durumlarındaki değişimi gözlemek için tekrar baktık. PON-1 bir oksidatif stres belirteci olarak geliştirilmiş oldukça hassas bir antioksidan enzimdir. PON-1'in ekspresyon ve aktivitesinin oksidatif stresten etkilendiği ve inaktive edildiği gösterilmiştir (34, 35). PON-1 düzeyi oksidatif dengenin bozulduğu pek çok hastalıkta çalışılmıştır (36-40). Ancak araştırdığımız kadarı ile preeklampatik anne bebeklerinde PON-1'in çalışıldığı bir çalışmaya rastlamadık. Literatürden araştırdığımız kadarı ile çalışmamız, preeklampatik anne bebeklerinde oksidatif stres göstergesi olarak PON-1 enziminin bakıldığı ilk klinik çalışmadır.

5.GENEL BİLGİLER

Preeklampsi

Preeklampsi 2. trimesterden (20. gebelik haftası) sonra ortaya çıkan hipertansiyon ve anlamlı proteinüri (ödem olsun veya olmasın) ile karakterize, bulguların gebeliğin son bulması ile düzeldiği bir hastalıktır (1, 41). Preeklampsi tüm gebeliklerin yaklaşık olarak %5-10'unda görülmektedir (3, 4).

Preeklampsi hafif, orta ve ağır veya hafif ve ağır olarak sınıflandırılabilir (4, 41).

Ağır preeklampsi;

- 1- Sistolik kan basıncının ≥ 160 mmHg veya diyastolik kan basıncının ≥ 110 mmHg olması ve bunun 6 saat arayla en az iki farklı zamanda yatakta istirahat eden gebede saptanması
- 2- Proteinüri ≥ 5 gr (24 saatlik idrarda) veya rastgele alınan idrarda çubukla (strip) bakılan proteinin 3+ veya 4+ olması
- 3- Oligüri: 24 saatlik idrar çıkışının < 500 ml olması
- 4- Görsel bozukluklar (özellikle skotomlar)
- 5- Serebral bozukluklar (persistan frontal baş ağrısı gibi)
- 6- Karında sağ üst kadranda ağrısı veya epigastrik ağrı
- 7- Pulmoner ödem veya siyanoz
- 8- Hepatosellüler disfonksiyon
- 9- Trombositopeni
- 10- İntrauterin büyüme geriliği.

Orta derecede preeklampsi;

- 1- Sistolik kan basıncının 150–160 mmHg, diyastolik kan basıncının 100–110 mmHg arasında olması
- 2- 24 saatlik idrarda proteinürinin > 1 gr fakat $< 2,5$ gr olması

Hafif preeklampsi;

- 1- Sistolik kan basıncının 140–150 mmHg, diyastolik kan basıncının 90–100 mmHg arasında olması
- 2-24 saatlik idrarda proteinürinin 300–1000 mg veya rastgele çubukla alınan idrarda 1+ proteinüri olması olarak tanımlanır.

Ayrıca kronik hipertansiyonu olan bir gebede yeni başlayan proteinüri veya var olan proteinüri miktarında artış veya hipertansiyonda şiddetlenme olması “süperimpoze preeklampsi” olarak adlandırılır. Hipertansiyonda şiddetlenme sistolik basınçta 30 mmHg veya diyastolik basınçta 15 mmHg’lik bir artış olması olarak tanımlanır.

Eklampsi ise preeklampitik bir hastada konvülsiyon ve/veya koma gelişmesi olarak tanımlanır.

Preeklampsi ile ilişkili belli başlı risk faktörleri şunlardır (4, 41);

- Nulliparite (hem preeklampsi hemde eklampsi en sıklıkla ilk gebelikte meydana gelir)
- Yaş > 35 yıl (J şeklinde eğri tanımlanmıştır, genç primigravidlerde hafif artış fakat en büyük artış yaşlı primigravidlerde görülür)
- Siyah ırk
- Ailede preeklampsi öyküsü olması
- Hastanın önceki gebeliklerinde preeklampsi öyküsü olması
- Kronik hipertansiyon
- Kronik böbrek hastalığı
- Obezite
- Vasküler ve bağ dokusu hastalığı
- Antifosfolipit sendromu
- Trombofili
- Pregestasyonel diabetes mellitus
- Çoğul gebelik
- Gebelikte trofoblastik hastalık (mol hidatiform)
- Fetal hidrops
- Polihidramniyos
- Sigara içimi (sigara içen kadınlarda preeklampsi içmeyenlere göre daha az görülür, ancak preeklampsi oluşmuşsa sigara içenlerdeki fetal risk daha yüksektir)

Preeklampsi Patofizyolojisi

Preeklampsinin fizyopatolojisi pek çok teori ileri sürülmesine rağmen hala tam olarak anlaşılammıştır. Ancak uteroplental iskemi ve yetersiz trofoblastik invazyon en önemli anormallik olarak kabul edilmektedir (41, 42). Çünkü trofoblastik invazyonun derecesiyle hipertansiyonun şiddeti arasında anlamlı bir ilişki vardır (42). Normalde implantasyon sürecinde sitotrofoblastlar (erken plasental hücreler) uterusun spiral arterlerinin lümenini invaze ederler. Bu durum uterin arteriollerin dilatasyonuna neden olarak plasentaya ve nihayetinde fetusa yeterli perfüzyon sağlanmasına izin verir. Preeklampitik gebelerin plasentalarının mikroskopik incelemelerinde bu fizyolojik değişikliklerin tamamlanmamış

olduğu ve bazı spiral damarlarda aterosiz geliştiği görülmüştür. Sonuçta, damar lümeninde oluşan fibrinoid nekroz ve total obstrüksiyon maternal kan akımının azalmasına neden olarak plasental enfarktlara yol amaktadırdır (4,41). Preeklampside hipertansiyon ve renal fonksiyonların azalması gibi pek çok ciddi klinik bulgunun oluşmasından vasküler değişiklikler (zellikle vazospazm) sorumlu tutulmaktadır. Preeklampsi etyolojisinde suçlanan bu durum endotelyal hücre disfonksiyonu olarak adlandırılmaktadır (4, 43). Normal gebelerde anjiotensin II'ye azalmış bir pressör cevap oluşurken preeklampitik gebelerde bu azalma gözlenmez ve 18. gebelik haftasından sonra anjiotensin II'ye karşı gittikçe artan bir pressör etki gözlenmektedir (4, 41). Endotelyal hücre disfonksiyonunda suçlanan diğer faktörler arasında prostasiklin (potent bir vazodilatör), tromboksan (vazokonstriktör), nitrik oksit ve endotelin 1 sayılabilir (4). Vazospazma neden olan bu olaylar uteroplasental perfüzyonda azalmaya neden olarak ablasyo plasenta, intrauterin büyüme geriliği, oligohidroamniyos ve fetal distrese neden olmaktadır.

Klinik Bulguların Patofizyolojik Temelleri

Preeklampside birçok vaskltor yapı ve organ renin-anjiotensin sisteminin etkisi altında major klinik bulgular sergiler. **Tablo-1**'de bu klinik bulgular ve patogenezi özetlenmiştir. Bu organlardaki bulguların esas mekanizması anjiotensin II'ye artmış cevaptır ki, bu önce artmış vasküler direnç ve vazokonstriksiyona daha sonra ise hipoksemi ve hücre hasarına neden olur.

HELLP sendromu (**H**emolysis, **E**levated **L**iver enzymes, **L**ow **P**latelets); preeklampsi ve eklampsinin şiddetli organ tutulumu ile seyreden bir klinik tablosudur (41). Bu sendrom intravasküler hemoliz, karaciğer enzimlerinde artma ve trombositopeni ile karakterizedir.

AFLP (**A**cute **F**atty **L**iver of **P**regnancy) ise hepatik bulguların ön planda olduğu bir durumdur. Genellikle trombositopeni ile birlikte dir. Çoğunlukla preeklampsinin kardiyovasküler bulguları eşlik etmez. Bu sendromdan mitokondriyal yağ asidi enzimlerinin genetik eksikliği veya serbest radikal aracılığıyla gelişen kazanılmış bir hücre hasarı sorumlu tutulmaktadır (41).

Tablo 1: Preeklampsinin Klinik Bulguları (41)

Vasküler yapı ve sistem	Bulgular	Klinik belirtiler
Kardiovasküler	Artmış kardiyak atım ve sistemik vazokonstrüksiyon	Sistemik hipertansiyon
	Artmış hidrostatik basınç	Yaygın ödem
	Yüksek kardiyak atım ve hipertansiyon	İntravasküler hemoliz
Uteroplasental yapı	Uteroplasental yetersizlik	Fetal somatik büyüme geriliği, fetal hipoksemi ve distres
	Desidual iskemi	Ablasyo plasenta, plasental infarktlar
	Desidual tromboz	Trombositopeni
Renal	Azalmış böbrek kan akımı ve glomerüler filtrasyon oranı, Endotelyal hasar	Proteinüri, kreatinin artışı ve kreatinin klirensinde azalma, oligüri
	Tübüler vasküler yapıların Anjiotensin II'ye artmış cevabı	Ürik asit artışı
	Yüksek anjiotensin II düzeyi	Renal tübüler nekroz ve böbrek yetmezliği
Serebrovasküler sistem	Serebral motor iskemi	Generalize grandmal nöbetler (eklampsi)
	Rejyonal iskemi ile birlikte yüksek serebral perfüzyon basıncı	Serebral hemoraji
	Serebral ödem	Koma
	Rejyonal iskemi	Santral körlük ve konuşma kaybı
Hepatik	İskemi, hepatik hücresel hasar	Karaciğer enzimlerinde artış
	Mitokondriyal hasar	İntrasellüler yağ depolanması
Hematolojik	İntravasküler hemoliz	Şistosit,ekinositler, serbest hemoglobin ve demirde artış, azalmış haptoglobulin seviyesi
	Desidual tromboz, Artmış fibrin yıkım ürünleri	Trombositopeni, antitrombosit antikorlar

Preeklampitik anne bebekleri

Tüm gebeliklerin %5-8'ini etkileyen preeklampsi maternal ve perinatal morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden biridir (2–4, 42, 44). Potansiyel fetal ve neonatal komplikasyonların başlıcaları; prematür doğum, artmış perinatal morbidite, intrauterin büyüme geriliği ve fetal ölümdür (2, 3, 20, 21, 42, 44). Preeklampsinin kesin tedavisi doğumdur (41). Bundan dolayı özellikle 34. gebelik haftasından büyük, ağır preeklampitik olgularda gebeliğin sonlandırılması tercih edilmekte, bu sayede maternal ve fetal mortalite en düşük sınırlara çekilmeye çalışılmaktadır. Son yıllarda fetal ölüm oranı azalsa da klinik gereksinimden dolayı prematüre doğumlar en önemli sorun olmaya devam etmektedir (4, 45, 46). Perinatal morbidite ve mortalitenin önemli nedenleri: uteroplasental yetersizlik, ablasyo plasenta, iyatrojenik prematüredir (41, 46). Fetal ölüm hastalığının ağırlığı ile özellikle annedeki hipertansiyon, proteinüri ve ürik asit seviyeleriyle doğru orantılıdır (41). Preeklampitik anne bebeklerinin sezaryenle doğurtulma oranları daha fazladır (4, 41). Ayrıca bu bebeklerde lökopeni, trombositopeni ve polisitemi gibi komplikasyonlar daha sık görülür (4, 41, 47). Preeklampside takip ve tedavinin gelişmesi sayesinde prematürite, preeklampitik anne bebekleri için neredeyse tek önemli tehdit olmasına rağmen, son yıllarda yapılan bazı çalışmalar bu bebeklerin aynı gebelik haftasında doğan diğer prematürelere göre daha iyi prognoza sahip olduklarını göstermektedir (41, 48). Aynı şekilde nörogelişimsel prognozu belirlemek için yapılan bir çalışmada (49); maternal hipertansiyonun bilişsel bozulmada artışa neden olmaksızın serebral palsiye karşı prematüre bebeklerde koruyucu bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir (41, 49). Buna karşılık plasental disfonksiyona bağlı olarak gebelerde artan oksidatif stres ve buna karşılık yetersiz antioksidan savunmanın benzer şekilde prenatal olarak bebekleri de etkilediği, bundan dolayı bu bebeklerde prematürite ile ilgili morbiditelerin (BPD, NEK, PVL ve ROP gibi) diğer prematürelere oranla daha fazla görülebileceğini gösteren çalışmalar vardır (7, 23, 24).

Preeklampitik anne bebeklerinde oksidatif ve antioksidatif durumu araştıran pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların bir kısmı oksidatif stresin arttığı (26–28), diğer bir kısmı oksidatif stresin azaldığı (29, 30), bazıları da değişmediğini (31) rapor etmişlerdir. Benzer şekilde bazı araştırmalar antioksidan düzeylerinin arttığını (32), bazıları antioksidan düzeylerinin azaldığını (26, 33), diğer bazıları ise antioksidan düzeylerinin değişmediğini (31) belirttiler. Bu çalışmalardaki çelişkili sonuçlar preeklampitik anne

bebeklerinde oksidatif ve antioksidatif durum hakkındaki belirsizliğin devam etmekte olduğunu göstermektedir.

OKSİDAN VE ANTIOKSİDAN SİSTEMLER

Serbest Radikaller

En dış yörüngelerinde bir ya da daha fazla çiftleşmemiş elektron içeren reaktif moleküllerdir. Ana iskeletinde oksijen içeren radikallere serbest oksijen radikalleri adı verilir (50). Serbest radikaller bütün canlı hücrelerde fizyolojik miktarlarda üretilirler. Aşırı üretildiklerinde hücre ve doku hasarına neden olurlar. Serbest radikallerin bu etkileri antioksidan adı verilen kimi enzim ve moleküller tarafından ortadan kaldırılır. Bütün organizmalarda serbest radikal üretimi ile antioksidan savunma mekanizmaları arasında hassas bir denge vardır. Oksidatif stres; serbest oksijen radikallerinin üretimi ile bunların antioksidanlar tarafından ortadan kaldırılması arasındaki dengesizlikten kaynaklanmaktadır. Serbest radikal reaksiyonları lipid, protein ve polisakkaritlerin oksidasyonuna ve DNA hasarına neden olarak önemli ölçüde toksik biyolojik etki gösterirler (7). Serbest radikal hasarı başta diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, astım, BPD, PVL, ROP ve NEK olmak üzere 100'den fazla hastalığın patogeneğinde suçlanmıştır (3, 7, 23, 24, 51, 52). Yenidoğan dönemi kendine has özelliklerinden dolayı oksidatif stres açısından riskli bir dönemdir. Zira gebelikte metabolizmanın ve dolayısıyla oksijen tüketiminin artması, plasentanın serbest radikal kaynağı olması, kısmi hipoksik ortandan hiperoksik bir ortama geçiş, özellikle de prematürelerin özel durumları ve antioksidan sistemlerin yeterince gelişmemiş olması yenidoğanları bu açıdan hedef haline getirmektedir.

Hücre ve dokularda meydana gelen serbest radikallerin en önemlisi oksijen radikalleridir. Serbest oksijen radikalleri hücre metabolizmasında oksijen içeren pek çok biyokimyasal indirgenme reaksiyonları sonucunda oluşabilmektedir (53, 54). Bu kimyasal reaksiyonlar sırasında oksijen, elektron transport zincirinde suya kadar indirgenirken her basamakta serbest oksijen radikalleri açığa çıkmaktadır (54).

En önemli serbest oksijen radikalleri şunlardır (54);

- 1) O_2^- (Süperoksit radikali)
- 2) H_2O_2 (Hidrojen peroksit)
- 3) HO^- (Hidroksil radikali)
- 4) O_2^{\uparrow} (Singlet oksijen)

Süperoksit Radikali (O_2^-)

Canlılarda oluştuğu gösterilen ilk radikaldir. Süperoksitin kendisi fazla hasara yol açmaz. Ancak süperoksit radikal anyonu başta hidrojen peroksit olmak üzere ölümcül hidroksil radikallerinin oluşumuna katkı sağlar. Aktive edilen fagositik lökositlerden bol miktarda süperoksit üretilir (54).

Hidrojen Peroksit (H_2O_2)

Hidrojen peroksit aslında bir serbest radikal değildir. Ancak reaktif oksijen türlerine dâhil edilir. Gerçek önemi metal iyonlarının varlığında hidroksil radikallerinin ana kaynağı olmasından kaynaklanır. Organizmalarda hidrojen peroksidin kaynağı süperoksit radikalleridir (54). Hidrojen peroksit proteinlerdeki hem grubunda bulunan demir ile tepkimeye girerek, yüksek oksidasyon özelliği olan reaktif demir formlarını oluşturmaktadır.

Hidroksil Radikali (HO^-)

Hidroksil radikali en reaktif radikal olarak bilinir. Her biyolojik moleküle hücum ederek oksidatif hasar oluşturabilmektedir. Hidroksil radikalının oluşturduğu en tanınmış biyolojik hasar lipit peroksidasyonu denen serbest radikal reaksiyonudur. Hidroksil radikali fagositoz ve çeşitli enzimatik katalizlerde üretilmektedir (54).

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

Oksijenin uyarılmış şekline singlet (tekil) oksijen denir. Radikal olmayan bir reaktif oksijen türüdür. Reaktivitesi çok yüksektir. Doymamış yağ asitleri doğrudan tepkimeye girerek peroksil radikalini oluşturur ve hidroksil radikali kadar etkili bir lipit peroksidasyonunu başlatabilir (54).

Serbest Radikallerin Etkileri

Serbest radikaller hücrenin lipit, protein, karbonhidrat ve DNA'sında hasara neden olabilmektedir.

Hücre Membranlarının Lipit Peroksidasyonu

Serbest radikallerin hücreler üzerindeki en önemli etkileri membran lipitlerinin peroksidasyonudur. Lipit peroksidasyonu adı verilen bu zincirleme reaksiyonda serbest radikaller poliansatüre yağ asitlerine, membranlardaki kolesterole veya lipoproteine saldırırlar. Aslında lipit peroksidasyonu enzimler ve redoks-sensitif genler tarafından regüle edilen fizyolojik bir olaydır. Ancak kontrolsüz lipit peroksidasyonu hücre disfonksiyona ve hasara neden olur. Preeklampsi patogenezinde de lipit peroksidasyonuna özellikle dikkat çekilmiştir (53–55). Lipit peroksidasyonu direkt etki ile hücre membran akışkanlığını, geçirgenliğini ve bütünlüğünü bozar. Lipit peroksidasyonu ile meydana gelen membran hasarı geri dönüşümsüzdür.

Membrandaki fosfolipitlerin peroksidasyonu hücrenin geçirgenliğini bozarak hücre içi organellerinin de hasar görmesine neden olur. Serbest oksijen radikalleri poliansatüre yağ asidi moleküllerini okside ederek aldehitlerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Aldehitler uzun ömürlü oldukları için hücre hasarının yayılmasına yol açarlar. Bunlar içinde en iyi bilineni malondialdehit (MDA)'dir. MDA lipit peroksidasyonunun derecesiyle korelasyon göstermektedir. MDA membran komponentlerinin çapraz bağlanmasına ve polimerizasyonuna neden olmaktadır. Bu sayede membran özellikleri değişmektedir. Bu radikaller hücrenin pek çok komponentleri ile reaksiyona girerek hücrenin metabolik fonksiyonları üzerine toksik etki gösterirler (54, 55).

Proteinlerin Oksidatif Modifikasyonu

Proteinler serbest radikallerden poliansatüre yağ asitlerine göre daha az etkilenirler. Proteinler serbest oksijen radikallerine maruz kaldıklarında aminoasit yan zincirlerinde modifikasyonlar oluşur ve protein yapısı bozulur. Bu da fonksiyonel değişikliklere yol açarak hücre metabolizmasını bozar. Oksidasyon reaksiyonları sonucu protein moleküllerinin yapısı değişir ve denatürasyon oluşur. Aynı şekilde oksidatif modifikasyon yoluyla, sitozolik nötral proteazlar kritik enzimlerin yıkımını gerçekleştirebilirler. Ayrıca serbest radikaller enzimlerin, nörotransmitterlerin ve reseptör proteinlerinin fonksiyonlarının bozulmasına da neden olabilirler (53, 54).

Karbonhidratlara Etkileri

Karbonhidrat molekülleri lipit ve proteinlere göre oksidatif hasara daha az maruz kalırlar. Örneğin inflamatuvar eklem hastalıklarında sinoviyal sıvıya geçen lökositlerden

açığa çıkan H₂O₂ ve O₂ hiyalüronik asidi parçalayabilmektedir. Benzer şekilde gözün vitröz sıvısındaki hiyalüronik asidin oksidatif hasarı katarakt oluşmasına neden olabilmektedir (54).

DNA Hasarı

DNA radikal reaksiyonlarının önemli bir hedefidir. Hidroksil radikali pürin ve pirimidin bazlarını okside ederek DNA hasarına yol açar. Hasara uğrayan bu DNA'nın tamiri sırasında bazı mutasyonlar meydana gelebilir. Bu da kimi proteinlerin sentezinin inhibe olmasına yol açar. Yenidoğan ve hipoksiye maruz kalan bebeklerde DNA hasarının daha yüksek olduğu bilinmektedir (54).

Serbest Radikallerin Ölçümü

Kimyasal reaksiyonlar sonucu oluşan serbest radikallerin yarı ömrü oldukça kısadır. Bundan dolayı laboratuvar şartlarında ölçümleri zordur. Genellikle spin rezonans ve spin trapping metotlarıyla ölçülürler. Ancak bu metotlarla ölçüm teknik olarak oldukça güçtür (54, 56, 57). Günümüzde genellikle serbest radikallere bağlı oluşan ürünlerin ölçümü daha pratik metotlardır. Serbest radikallerin en önemli etkileri lipit peroksidasyonudur. Yağ asitlerinin oksidasyonu sonucu aldehitler oluşur (MDA gibi). Artık serbest radikal ölçümünde en çok kabul gören yöntem thiobarbitric acid reactive substance (TBARS), MDA veya TAS 2,2-azino-bis (3-etilbenz-thiazoline-6-sulfonic acid) (ABTS) belirteçleri kullanılarak ölçüm yapmaktır (54, 56, 57).

Antioksidan Sistemler

Vücutta oluşan serbest radikalleri metabolize eden, onların düzeylerini kontrol altında tutan, serbest radikal oluşumunu önleyen, temizlenmesini artıran veya oluşabilecek hasarı engelleyen ve onaran savunma mekanizmaları vardır. Savunmayı yapan bu maddelere antioksidan maddeler denir. Aerobik hücrelerde bulunan antioksidan sistemler endojen veya eksojen olabilir.

Endojen antioksidanlar; ya enzimatik (SOD, GPx, katalaz (CAT), glutatyon transferaz (GST), glutatyon redüktaz, mitokondriyal oksidaz sistemi) veya nonenzimatik (bilirubin, albumin, ürik asit, α -tokoferol, serüloplazmin, transferrin, ferritin, glutatyon gibi) maddelerdir (3, 53–55, 58).

Ekzojen antioksidanlar; C vitamini, E vitamini, folik asit, asetilsistein, allopurinol, mannitol ve demir şelatörleri sayılabilir (3, 53–55, 58).

Antioksidanlar işlevlerine göre de primer, sekonder ve tersiyer olarak üçe ayrılırlar. Primer antioksidanlar yeni serbest oksijen radikal oluşumunu önlerler (SOD, GPx, ferritin, serüloplazmin, haptoglobulin, metal bağlayan proteinler ve hemopeksin gibi). Sekonder antioksidanlar zincir kırıcı reaksiyonlar sayesinde serbest radikalleri uzaklaştırırlar (vitamin C, vitamin E, bilirubin, β karoten ve ürik asit gibi). Tersiyer antioksidanlar ise serbest radikaller tarafından hasar gören biyomolekülleri onarırlar (DNA'yı onaran enzimler gibi) (54).

Enzimatik Antioksidanlar

Süperoksit Dismutaz (SOD)

SOD, substrat olarak oksijen radikalini kullanarak süperoksiti hidrojen peroksite çeviren bir metalloenzimdir. Bu reaksiyon oksidatif strese karşı ilk savunma olarak isimlendirilir. Bu sayede hücrelerdeki süperoksit düzeyleri kontrol altında tutulur. SOD lipid peroksidasyonunu inhibe eder. SOD aktivitesi yüksek oksijen kullanan dokularda fazladır. Hücre dışı aktivitesi düşüktür. SOD'ın lösemi, iskemi, RDS, hepatit, preeklampsi ve akciğer infeksiyonları gibi serbest radikal artışının gerçekleştiği hastalıklarda koruyucu rol oynadığı düşünülmektedir (3, 53–55).

Katalaz (CAT)

Katalaz hidrojen peroksiti su ve oksijene ayrıştıran ve peroksidomda bulunan bir enzimdir. Hücreyi oksidatif strese karşı korur. Özellikle kan, kemik iliği, karaciğer, böbrek ve müköz membranlarda bulunur (3, 53, 54). CAT düzeylerinin hem preeklampitik anne plazması hemde kord kanında kontrol grubu anne plazması ve kord kanından daha yüksek olduğu gösterilmiştir (29).

Glutatyon Peroksidaz (GPx)

GPx hücrelerin sitozolünde bulunan bir enzimdir. SOD tarafından oluşturulan hidrojen peroksit ve yağ asiti peroksidlerini elimine eder. GPx fagositik hücrelerde önemli fonksiyonlarda rol alır. Fagositoz sırasında oluşan solunum patlaması neticesinde meydana gelen serbest radikal peroksidasyonundan fagositik hücrelerin zarar görmesini diğer antioksidanlarla birlikte engeller. Eritrositlerde GPx oksidan strese karşı en etkili

antioksidandır. GPx aktivitesinin azalması hidrojen peroksit seviyesinin artmasına ve dolayısıyla şiddetli hücre hasarına yol açar. (53, 54). Yapılan bir araştırmada kord kanı GPx ve total antioksidan düşüklüğü olan bebeklerde DNA hasarının arttığı ve serbest oksijen radikallerinin arttığı gösterilmiştir (3, 59).

Glutasyon-S-Transferaz (GST)

GST organizmaya giren ksenobiyotiklerin biyotransformasyonunda görev alır. Öncelikle araşidonik asit ve linoleat hidroperoksitleri olmak üzere lipit peroksitlere karşı GST selenyumdan bağımsız olarak aktivite gösterir (3, 54).

Glutasyon redüktaz (GR)

Glutasyon peroksidaz tarafından hidrojen peroksit ve diğer lipit peroksitlerin yükseltgenmesi sırasında glutasyon, okside glutatyona dönüşür. Bu yapıyı tekrar redükte glutatyona dönüştüren enzim glutasyon redüktazdır (3, 54).

Mitokondrial Sitokrom Oksidaz

Sitokrom oksidaz süperoksit radikalini suya çevirerek etki gösterir (54).

Membranlarda bulunan antioksidanlar

Vitamin E

Hücre membranında bulunan uzun zincirli poliansatüre yağ asitlerini oksidatif hasara karşı korur. Vitamin E eksikliğinde serbest radikallere bağlı lipit peroksidasyonu daha sık görülür. Oksidatif stresin yoğun olduğu bilinen preeklampatik gebeliklerde vitamin E'nin ilave edilmesinin yararlı olduğunu belirten yayınlar vardır (53, 60, 61).

Vitamin C

Vitamin C süperoksit ve hidroksil radikali ile etkileşime girer. Başta lökositlerde olmak üzere oksidatif hasara karşı önemli bir rol oynar. Hatta preeklampside vitamin C'nin koruyucu rolü olduğunu gösteren çalışmalar yayınlanmıştır (3, 61).

Vitamin A

Vitamin A pek çok hücrenin büyümesi ve farklılaşmasında regülatör rol oynar. Solunum yolundaki epitel hücrelerinin bütünlüğünün devam etmesine katkı sağlar. Özellikle küçük pretermelerde kronik akciğer hastalığı ile A vitamini arasında önemli bir ilişki vardır. Yüksek dozda kas içi A vitamini uygulamasının 1000 gr altındaki bebeklerde kronik akciğer

hastalığının gelişmesi riskini azalttığını gösteren çalışmalar vardır (3). Benzer şekilde preeklampside oksidatif hasarı azalttığı belirtilmiştir (60).

Bilirubin Antioksidan Özelliği

Lipit peroksidasyonunda zincirleme gelişen reaksiyonu engelleyici antioksidan olarak en az alfa tokoferol kadar etkilidir. Bilirubin yüksek serum düzeylerinde toksik bir bileşiktir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda konjuge çift bağ içeren bilirubin in vivo ve in vitro güçlü bir antioksidan olduğu ıspatlanmıştır. Oksidatif stresle tetiklenen bilirubin hızlı ve uzun süreli oksidanlara bağlı hücre yıkımında fizyolojik koruyucu olarak rol aldığı düşünülmektedir (62).

Total Antioksidan Kapasite (TAC)

Reaktif oksijen radikalleri metabolik ve fizyolojik olaylar sonucu oluşur. Organizmada oluşan bu zararlı oksidatif reaksiyonlar enzimatik ve nonenzimatik antioksidan molekülleri vasıtasıyla önlenir. Farklı antioksidanların serum veya plazma konsantrasyonları laboratuvarlarda ayrı ayrı ölçülebilir. Fakat bu ölçümleri yapmak zaman alıcı, yoğun iş yükü, pahalı ve komplike teknikleri gerektirir. Farklı antioksidan moleküllerini ayrı ayrı ölçmek antioksidan etkileri aditif (binişik) olduğu için pratik değildir. Bu nedenle total antioksidan kapasite (total antioxidant capacity= TAC) veya total antioksidan durum (total antioxidant status=TAS) ölçümü yapılması en çok kabul gören yöntemdir (25, 63).

TAS'ı ölçmek için değişik metotlar geliştirilmiştir. Bu metotlarda genellikle bir tip radikal kullanılır ve radikale karşı oluşan antioksidan örnek ölçülür. En sık kullanılan kalorimetrik metotlar 2,2'-azinobis (3-ethylbenzo-thiazoline-6 sulfonate) (=ABTS⁺)'e dayalı metotlardır. Normalde indirgenmiş ABTS renksizdir. Oksitlenince karakteristik mavi-yeşil ABTS⁺ rengini alır. Bu renkli ABTS⁺ oksitleyici bir ajanla muamele edilince indirgenerek orijinal renksiz ABTS formuna tekrar döner. Ölçümün temel prensibi buna dayanmaktadır (64).

Albumin, ürik asit, askorbik asit insan plazmasındaki total antioksidan kapasitenin % 85'inden fazlasını oluşturmaktadır. Bunun nedeni kanda bilirubin, glutatyon, alfa tokoferol ve beta karoten gibi antioksidan moleküllerinin albumin, ürik asit ve askorbik asit seviyelerinden daha az olmasıdır. Yenidoğan döneminde ise bu sistemin en önemli maddelerini bilirubin ve ürik asit oluşturur. Ayrıca C vitamini ve E vitamini özellikle yenidoğanlarda total antioksidan sisteme önemli katkılar sağlarlar (3, 53, 60, 61).

Paraoksonaz-1 (PON-1) Enzimi

PON-1; 45 kDa ağırlığında, glikoprotein yapısında ve 7. kromozom q 21-22 bölgesine yerleşmiştir. Organofosfatları ve aromatik karboksilik esterleri detoksifiye edebilme kabiliyeti olduğu bilinen üç aktiviteli bir enzimdir. Bunlar paraoksonaz, arilesteraz ve diazoksonazdır (63-66). Arilesteraz enzimi PON-1 gibi organofosfatları detoksifiye edebilir ama PON-1 gibi genetik polimorfizm göstermez. Her iki enzimin doğal substratı farklı olmasına rağmen PON-1 enzimi arilesterazın substratı olan fenil asetatı hidrolize etme, böylece hem arilesteraz hemde paraoksonaz aktivitesi gösterme yeteneğine sahiptir. Plazma yüksek dansiteli lipoproteine (HDL) bağlı antioksidan bir enzim olan PON-1'in düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve HDL'yi serbest radikallere karşı koruduğu ve oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir. (63, 66).

PON-1 enzimi hepatositlerde sentezlenir ve buradan kana verilir. PON-1 enzimi karaciğer, böbrek, ince bağırsak ve beyin başta olmak üzere birçok dokuda ve serumda bulunur. Enzim aktivitesi genetik ve çevresel faktörlerden etkilenir. HDL ile ilişkili bir protein olan PON-1, serum lipoproteinlerini oksidatif modifikasyondan koruyarak ateroskleroza karşı korunmada önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (63-69). PON-1 aktivitesinin aterosklerozla ilişkili olan tüm risk faktörlerinde (hiperkolesterolemi, obezite, diyabetes mellitus ve sigara bağımlılığı gibi) azaldığı gösterilmiştir (68, 69).

PON-1 aktivitesi yenidoğanlarda (ve prematüre bebeklerde) yetişkinlerin yaklaşık yarısı kadardır. Doğumdan yaklaşık bir yıl sonra erişkin düzeyine ulaşır (70).

PON-1 enziminin aktivitesi genetik ve çevresel faktörlerden etkilenmektedir. PON-1 aktivitesi -20 °C'de 1 yıl stabil kalabilir (71).

Preeklampside Plasental Fizyoloji

Preeklampsinin patofizyolojisi pek çok teoriye rağmen tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak uteroplasental iskemi ve trofoblastik invazyon en önemli anormallik olarak kabul edilmektedir (41, 42). Çünkü trofoblastik invazyonun derecesi ile hipertansiyonun şiddeti arasında ilişki vardır (42). Normalde implantasyon sürecinde sitotrofoblastlar (erken plasental hücreler) uterusun spiral arterlerinin lümenini invaze ederler. Buda uterin arteriollerin dilatasyonuna neden olarak plasentaya ve nihayetinde fetusa yeterli perfüzyon sağlanmasına izin verir. Preeklampitik gebelerin plasentalarının mikroskopik incelemelerinde bu fizyolojik değişikliklerin tamamlanmamış olduğu ve bazı spiral damarlarda ateroskleroz geliştiği görülmüştür. Sonuçta damar lümeninde oluşan fibrinoid nekroz ve total obstrüksiyon

maternal kan akımının azalmasına neden olarak plasental enfarktlara yol açmaktadır (4, 41). Normal gebelerde anjiotensin II'ye azalmış bir pressör cevap oluşurken, preeklampitik gebelerde bu azalma gözlenmez ve 18. gebelik haftasından sonra anjiotensin II'ye karşı gittikçe artan bir pressör etki gözlenmektedir (4, 41). endotelial hücre disfonksiyonunda suçlanan diğer faktörler arasında prostasiklin (potent bir vazodilatör), tromboksan (vazokonstrüktör), nitrik oksit ve endotelin I sayılabilir (4). Vazospazma neden olan bu olaylar uteroplasental perfüzyonda azalmaya neden olarak ablasyo plasenta, intrauterin büyüme geriliği, oligohidramnios ve fetal distrese neden olmaktadır. Gebelikte oksidatif stresin major kaynağı plasentadır. Zira plasenta lipit peroksidleri maternal sirkülasyona sekrete eder (3). Fakat normal gebelikte plasental lipit üretiminin plasental antioksidan enzimler tarafından kontrol altında tutulduğuna inanılır (9). Plasentada major antioksidan enzimler olan SOD, CAT, GPx, glutatyon redüktaz ve glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzimleri mevcuttur (3). Böylece normal gebelikte plasental antioksidan defansın lipit peroksidasyonunu kontrol altında tuttuğu düşünülür. Ayrıca preeklampitik annelerde NO'nun hem plazma hemde plasentada azaldığı ancak nitrik oksit sentazın aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (12).

6.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Temmuz 2010 ile Kasım 2010 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ünitesi ile Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde gerçekleştirildi. Çalışmaya 4'ü term 27'si preterm toplam 31 yenidoğan preeklampitik anne bebeği hasta grubu olarak alındı (Grup I). Dördü term 21'i preterm olmak üzere toplam 25 sağlıklı (normotansif) anne bebeği kontrol grubu olarak alındı (Grup II). Preeklampitik anne bebeklerinin 18 tanesi ağır preeklampitik anne bebeği (Grup Ia), 13 tanesi ise hafif-orta derecede (Grup Ib) idi.

Çalışma kontrollü, ileriye dönük olarak planlandı ve Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulunun onayı alındıktan sonra yapıldı. Çalışmaya alınan hastaların yasal velilerinden bilgilendirilmiş sözlü ve yazılı onay alındı.

Preeklampsi gebeliğin 2. trimestrinden (20. gebelik haftası) sonra ortaya çıkan hipertansiyon ve anlamlı proteinüri (ödem olsun olmasın) olarak tanımlandı (1, 4, 41). Ayrıca preeklampitik hastalar hafif, orta ve ağır olarak tanımlandı (4, 41);

Ağır preeklampsi;

- 1- Sistolik kan basıncının ≥ 160 mmHg veya diyastolik kan basıncının ≥ 110 mmHg olması ve bunun 6 saat arayla en az iki farklı zamanda istirahat halindeki gebede ölçülmüş olması
- 2- Proteinüri ≥ 5 gr (24 saatlik idrarada) veya rastgele alınan idrarda çubukla bakılan proteinin 3+ veya 4+ olması
- 3- Oligüri: 24 saatlik idrar çıkışının < 500 ml olması
- 4- Görsel bozukluklar (özellikle skotomlar)
- 5- Serebral bozukluklar (persistan frontal baş ağrısı gibi)
- 6- Sağ üst kadranda veya epigastrik ağrı
- 7- Pulmoner ödem veya siyanoz
- 8- Hepatosellüler disfonksiyon
- 9- Trombositopeni
- 10- İntrauterin büyüme geriliği.

Orta derecede preeklampsi;

- 1- Sistolik kan basıncının 150–160 mmHg, diyastolik kan basıncının 100–110 mmHg arasında olması
- 2- 24 saatlik idrarda proteinürinin > 1 gr, fakat $< 2,5$ gr olması

Hafif preeklampsi;

- 1- Sistolik kan basıncının 140–150 mmHg, diyastolik kan basıncının 90–100 mmHg arasında olması
- 2- 24 saatlik idrarda proteinürinin 300–1000 mg veya rastgele çubukla alınan idrarda 1+ proteinüri olması olarak tanımlanır.

Çalışma dışında bırakılma kriterleri:

a) Annede: Esansiyel hipertansiyon, diabetes mellitus, gestasyonel diabet, kanser, tümör, sigara, alkol veya uyuşturucu kullanımı, iskemik kalp hastalığı, hiperlipidemi, inme hikâyesi, inflamatuvar hastalıklar, böbrek hastalıkları, hepatitler, siroz, koryoamniyonit, HIV varlığı, aktif infeksiyon, ilaç kullanımı (vitaminler, balık yağı).

b) Bebekte: Perinatal asfiksi, sepsis, mekanik ventilatöre bağlanma, resüsite edilmesi, RDS, TORCH gibi infeksiyonlar, mekonyum aspirasyonu, sarılık (doğumda ve ilk gün sarılığı olan bebekler çalışma dışı bırakıldı. Yedinci gün alınan venöz kanda bilirubin seviyesinin fizyolojik düzeylerde seyrettiği hastalar çalışmaya alındı. Ancak bilirubini tedavi gerektirecek düzeyde olanlar ise çalışmaya alınmadı).

Çalışmaya alınan bebek ve annelere ait verileri kaydedildi: Anne yaşı, annenin sistolik ve diastolik kan basıncı, annedeki proteinüri ve ödemin varlığı ve miktarı, doğum şekli ve prenatal steroid uygulanıp uygulanmadığı, bebeğin gebelik haftası, doğum ağırlığı, 7. gün total bilirubin düzeyleri, bebeğin cinsiyeti ve bebekte sepsis, asfiksi, RDS gibi hastalık varlığı. Ayrıca annede ve bebekte oksidatif dengeyi değiştirebilecek ve çalışma dışında bırakılmasına neden olabilecek hastalıklar olup olmadığı, annenin sigara-alkol kullanımı, annede kanser, diyabet, inme gibi hastalıkların varlığı veya bebekte asfiksi, resüsitasyon gereksinimi gibi durumların varlığı araştırıldı. Kontrol grubundaki bebeklerin gebelik haftalarının hasta grubundaki bebeklere yakın olmasına dikkat edildi. Kontrol grubundaki premature bebekler genellikle; çoğul gebelik, servikal yetmezlik ve plasenta previa gibi oksidatif strese artışa neden olmayan sebeplerle erken doğmuşlardı.

Hem hasta hemde kontrol grubundaki bebeklerden doğumdan hemen sonra göbek klemplendikten sonra göbek veninden 1,5 cc kord kanı ve bebekler 7 günlük olunca da periferik venden 1,5 cc kan alındı. Kan düz biyokimya tüpüne aktarıldı ve 2500 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra, üstte kalan serum epend-off mikrosantrifüj (ependorf tüpü) tüpüne bırakılarak 1 saat içerisinde -80 derecede saklandı. Alınan her iki kandan PON-1, TAS ve TOS düzeyleri Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Biyokimya Merkez laboratuvarında toplu olarak bir defada çalıştırıldı.

Serum paraoksonaz ölçümü

Paraoksonaz 1 aktivitesi ölçümünde paraokson substrat olarak kullanıldı ve paraokson hidrolizi ile oluşan rengin 412 nm’de 37°C absorbansı kaydedildi (72). PON-1 aktivitesi bazal aktivite olarak ölçüldü. Sonuçlar U/L olarak verildi.

Serum total antioksidan durum ölçümü

TAS 2,2’-azino-bis (3 etilbenz-thiazoline-6-sulfonik asid) (ABTS) radikalinin oluşturduğu karakteristik renginin ortama ilave edilen numunedeki antioksidan ile açılması esasına dayanan otomatik ölçüm metodu ile belirlendi (64). Sonuçlar mmol Trolox eşivalen/L olarak verildi.

Serum total oksidan durum ölçümü

TOS otomatik ölçüm metodu ile belirlendi (56). Örnekteki oksidanlar ferrous ion-o-dianisidine kompleksini ferrik iyonu dönüştürürler. Ferrik iyonu asidik ortamda ksilenol oranj ile renkli kompleks oluşturur. Spektrofotometrik olarak ölçülen rengin yoğunluğu örnekte bulunan oksidan moleküllerin total miktarı ile ilişkilidir. Ölçüm hidrojen peroksit (H₂O₂) ile kalibre edildi ve sonuçlar litrede mikromolar H₂O₂ eşivalanı (µmol H₂O₂ equiv. /L) olarak verildi.

İstatistiksel Analizler:

Bulguların istatistiksel değerlendirilmesi SPSS 16.0 (Statistical Package For Social Sciences) paket programı ile yapıldı. Grupların karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değerler için bağımsız iki örnek t-testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen enzim düzeyleri için, değişkenlikler arasındaki farklılığı belirlemek için nonparametrik Mann-Whitney U testi ve Wilcoxon sıra ortalaması testi kullanıldı. Veriler ortalama değerleri ± standart sapma (SD) ile birlikte verildi. Testlerin tümünde p>0.05 anlamsız olarak kabul edilirken, p<0.05 anlamlı, p<0.01 çok anlamlı, p<0.001 ileri düzeyde anlamlı olarak kabul edildi.

7.BULGULAR

Çalışmaya toplam 56 yenidoğan bebek alındı. Bu bebeklerin 31 tanesi preeklampitik anne bebeği idi ve bunlar hasta grubunu oluşturdular (Grup 1). Kontrol grubunda ise toplam 25 bebek vardı ve bunlarda sağlıklı (normotansif) anne bebekleri idiler (Grup 2). Hasta grubundaki 31 bebeğin 27'si preterm, 4'ü ise term idi. Kontrol grubundaki 25 bebeğin 21'i preterm, 4'ü ise term idi. Hasta grubundaki 31 bebekten 18 tanesi ağır preeklampitik anne bebeği iken (Grup 1a), 13 tanesi hafif-orta preeklampitik anne bebeği idi (Grup 1b). Hasta ve kontrol grubundaki anne ve bebeklerinin özellikleri **Tablo 2'**de gösterilmiştir.

Tablo 2. Preeklampitik ve kontrol grubundaki anne ve bebeklerin özellikleri

Parametreler	Preeklampsi Grubu (Grup 1) (n:31)	Kontrol Grubu (Grup 2) (n:25)	p değeri
Anne yaşı, yıl	28.94±6.33	28.68±5.97	0.872
Annenin sistolik KB, (mmHg)	160.48±10.03	118.60±13.43	0.000
Annenin diyastolik KB, (mmHg)	106.94±8.82	76.80±8.15	0.000
Gebelik yaşı, hafta	34.90±2.27	35.12±2.59	0.740
Doğum ağırlığı, gram	1921.29±547.48	2338.80±779.74	0.014
Bebeklerin cinsiyeti, K/E	16/15	14/11	>0.05
Prenatal steroid, alan/almayan	15/16	12/13	>0.05
Doğum şekli, sezaryen, %	29(%94)	22(%88)	>0.05
Preterm oranı, %	27(%87)	21(%84)	>0.05
7. gün total bilirubin düzeyleri, mg/dl	7.34±1.64	8.01±1.07	0.134

Veriler mean±SD (Standart Deviation), sayısal veya yüzdelik (%) olarak gösterildi. P>0.05: anlamsız, P<0.05: anlamlı, P<0.01: çok anlamlı, P<0.001: ileri düzeyde anlamlı.

KB: kan basıncı, K: kız, E: erkek

Tablo 2'de özetlendiği gibi; hasta ve kontrol grubu arasında anne yaşı, gestasyon haftası, bebeklerin cinsiyeti, prenatal steroid uygulanması, doğum şekli, 7. gün total bilirubin düzeyleri ve preterm yüzdesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Ancak beklendiği gibi preeklampitik annelerin sistolik ($p=0.000$) ve diastolik kan basıncı ($p=0.000$) kontrol grubundaki annelerin sistolik ve diastolik kan basınçlarına oranla istatistiksel olarak belirgin bir şekilde yüksekti. Benzer şekilde beklendiği gibi preeklampitik anne bebeklerinin doğum ağırlığı ($p=0.014$) kontrol grubundaki bebeklerin doğum ağırlığından istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşüktü.

Çalışmaya alınan tüm bebeklerin doğum sırasında kordon kanından ve bebekler 7 günlük oluncada periferik venöz kanından PON-1, TAS ve TOS düzeyleri çalışıldı. Hasta ve kontrol grubunun PON-1, TAS ve TOS düzeyleri **Tablo 3**'de karşılaştırılmıştır.

Tablo 3. Preeklampitik anne bebekleri ile sağlıklı anne bebeklerinin kord kanı ve 7. gün alınan venöz kanında PON-1, TAS ve TOS seviyelerinin karşılaştırılması

Parametreler	Preeklampsi Grubu (Grup 1) (n:31)	Kontrol Grubu (Grup 2) (n:25)	p değeri
Kord kanı PON-1 (U/L)	22.73±10.55	23.04±9.32	0.908
Kord kanı TAS (mmol/trolox equiv./L)	3.17±0.41	2.78±0.40	0.001
Kord kanı TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ equiv. /L)	21.91±11.81	21.90±11.28	0.996
PON-1* (U/L)	27.25±14.15	26.94±15.30	0.939
TAS* (mmol/trolox equiv./L)	2.83±0.54	3.20±0.64	0.021
TOS* ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ equiv. /L)	20.38±8.17	23.38±6.39	0.138

* Yedinci gün örneği Veriler mean±SD (Standart Deviation), sayısal veya yüzdelik (%) olarak gösterildi. $P>0.05$: anlamsız, $P<0.05$: anlamlı, $P<0.01$: çok anlamlı, $P<0.001$: ileri düzeyde anlamlı.

Tablo 3'de görüldüğü gibi; hasta ve kontrol grubu arasında kord kanı PON-1 (p=0.908), kord kanı TOS (p=0.996) ve 7. gün PON-1 (p=0.939) ile 7. gün TOS (p=0.138) düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Oysa kord kanı TAS düzeyi (p=0.001), preeklampatik grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekken 7. gün TAS düzeyi de (p=0.021), kontrol grubunda preeklampatik gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi.

Preeklampatik gruptaki ağır ve hafif-orta preeklampatik anne bebeklerinin kord kanı ve 7. günde alınan venöz kanlarında bakılan PON-1, TAS ve TOS düzeyleri **Tablo 4'**te karşılaştırılmıştır.

Tablo 4. Ağır ve hafif-orta preeklampatik anne bebeklerinden kord kanı ve 7. gün alınan venöz kanda PON-1, TAS ve TOS seviyelerinin karşılaştırılması

Parametreler	Ağır preeklampsi Grubu (Grup 1a) (n:18)	Hafif-orta preeklampsi Grubu (Grup 1b) (n:13)	P değeri
Kord kanı PON-1 (U/L)	25.50±10.52	18.89±9.69	0.042
Kord kanı TAS (mmol/trolox equiv./L)	3.21±0.41	3.12±0.43	0.441
Kord kanı TOS (µmol H ₂ O ₂ equiv. /L)	24.86±12.67	17.83±9.50	0.196
PON-1* (U/L)	25.38±13.30	29.84±15.41	0.395
TAS* (mmol/trolox equiv./L)	2.89±0.44	2.74±0.67	0.514
TOS* (µmol H ₂ O ₂ equiv. /L)	19.88±9.37	21.07±6.50	0.679

* Yedinci gün değerleri Veriler mean±SD (Standart Deviation), sayısal veya yüzdelik (%) olarak gösterildi. P>0.05: anlamsız, P<0.05: anlamlı, P<0.01: çok anlamlı, P<0.001: ileri düzeyde anlamlı.

Tablo 4'te de görüldüğü üzere; gerek kord kanında bakılan TAS (p=0.441) ve TOS düzeyleri (p=0.196) ile 7. gün bakılan PON-1 (p=0.395), TAS (p=0.514) ve TOS düzeyleri (p=0.679) ağır preeklampatik anne bebekleri (Grup 1a) ile hafif-orta preeklampatik anne

bebekleri (Grup 1b) karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Ancak kord kanı PON-1 düzeyleri karşılaştırıldığında; ağır preeklampitik anne bebeklerinin hafif-orta preeklampitik anne bebeklerine göre PON-1 düzeyleri daha yüksek idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.042).

Tablo 5'de ise preeklampitik anne bebeklerinden alınan kord kanı ile 7. gün alınan venöz kandaki PON-1, TAS ve TOS düzeyleri karşılaştırılmıştır.

Tablo 5. Preeklampitik anne bebeklerinden alınan kord kanı ve 7. gün venöz kanında PON-1, TAS ve TOS seviyelerinin karşılaştırılması

Parametreler	Kord kanı (n:31)	7. gün venöz kanı (n:31)	p değeri
PON-1 (U/L)	22.73±10.55	27.25±14.15	0.193
TAS (mmol/trolox equiv./L)	3.17±0.41	2.83±0.54	0.004
TOS (µmol H ₂ O ₂ equiv. /L)	21.91±11.81	20.38±8.17	0.555

Veriler mean±SD (Standart Deviation), sayısal veya yüzdelik (%) olarak gösterildi. P>0.05: anlamsız, P<0.05: anlamlı, P<0.01: çok anlamlı, P<0.001: ileri düzeyde anlamlı.

Tablo 5'de görüldüğü üzere; preeklampitik anne bebeklerinin kord kanı ve 7. gün alınan venöz kanındaki PON-1 (p=0.193) ve TOS düzeyleri (p=0.555) karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Oysa preeklampitik anne bebeklerinin TAS düzeyleri karşılaştırıldığında kord kanındaki TAS düzeylerinin 7. günde alınan kandaki TAS düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu (p=0.004) gözlemlendi.

Tablo 6'da ise kontrol grubu bebeklerinden alınan kord kanı ile 7. gün alınan venöz kandaki PON-1, TAS ve TOS düzeyleri karşılaştırılmıştır.

Tablo 6. Sağlıklı anne bebeklerinden (Kontrol) alınan kord kanı ve 7. gün venöz kanında PON-1, TAS ve TOS seviyelerinin karşılaştırılması

Parametreler	Kord kanı (n:31)	7. gün venöz kanı (n:31)	p değeri
PON-1 (U/L)	23.04±9.32	26.94±15.30	0.285
TAS (mmol/trolox equiv./L)	2.78±0.41	3.20±0.64	0.012
TOS (µmol H ₂ O ₂ equiv. /L)	21.90±11.28	23.38±6.40	0.562

Veriler mean±SD (Standart Deviation), sayısal veya yüzdellik (%) olarak gösterildi. P>0.05: anlamsız, P<0.05: anlamlı, P<0.01: çok anlamlı, P<0.001: ileri düzeyde anlamlı.

Tablo 6'da görüldüğü üzere; kontrol grubu bebeklerinden alınan kord kanı ile 7. gün alınan venöz kandaki PON-1 (p=0.285) ve TOS düzeyleri (p=0.562) karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Ancak kontrol grubu bebeklerinin TAS düzeyleri karşılaştırıldığında 7. gün alınan TAS düzeylerinin kord kanı TAS düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu (p=0.012) saptandı (preeklamptik anne bebeklerinin tersine).

Tablo 7'de ise ağır preeklamptik anne bebekleri ve kontrol grubu bebeklerinden alınan kord kanı ve 7 günlükken alınan venöz kanlarında bakılan PON-1, TOS ve TAS düzeyleri karşılaştırılmıştır.

Tablo 7. Ağır preeklampitik anne bebekleri ile sağlıklı anne bebeklerinin kord kanı ve 7. gün alınan venöz kanda PON-1, TAS ve TOS seviyelerinin karşılaştırılması

Parametreler	Ağır Preeklampsi Grubu (Grup 1a) (n:18)	Kontrol Grubu (Grup 2) (n:25)	p değeri
Kord kanı PON-1 (U/L)	25.50±10.52	23.04±9.32	0.332
Kord kanı TAS (mmol/trolox equiv./L)	3.21±0.41	2.78±0.40	0.002
Kord kanı TOS (µmol H ₂ O ₂ equiv. /L)	24.86±12.67	21.90±11.28	0.308
7. gün PON-1 (U/L)	25.38±13.30	26.94±15.30	0.663
7. gün TAS (mmol/trolox equiv./L)	2.89±0.44	3.20±0.64	0.462
7. gün TOS (µmol H ₂ O ₂ equiv. /L)	19.88±9.34	23.38±6.39	0.118

Veriler mean±SD (Standart Deviation), sayısal veya yüzdeler (%) olarak gösterildi. P>0.05: anlamsız, P<0.05: anlamlı, P<0.01: çok anlamlı, P<0.001: ileri düzeyde anlamlı.

Tablo 7'de görüldüğü üzere; kord kanında bakılan PON-1 (p=0.332) ve TOS düzeyleri (p=0.308) ile 7. gün bakılan PON-1 (p=0.663), TAS (p=0.462) ve TOS düzeyleri (p=0.118) ağır preeklampitik anne bebekleri (Grup 1a) ile kontrol grubu bebekler karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark yoktu. Ancak kord kanı TAS düzeyleri karşılaştırıldığında; ağır preeklampitik anne bebeklerinin kontrol grubu bebeklere göre TAS düzeyleri daha yüksek idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.002).

Tablo 8'de ise hafif-orta preeklampitik anne bebekleri ve kontrol grubu (sağlıklı) anne bebeklerinin kord kanı ve 7 günlükken alınan venöz kanlarında bakılan PON-1, TAS ve TOS düzeyleri karşılaştırılmıştır.

Tablo 8. Hafif-orta preeklampitik anne bebekleri ile sağlıklı anne bebeklerinin kord kanı ve 7. gün alınan venöz kanında PON-1, TAS ve TOS seviyelerinin karşılaştırılması

Parametreler	Hafif-orta Preeklampsi Grubu (Grup 1b) (n:13)	Kontrol Grubu (Grup 2) (n:25)	p değeri
Kord kanı PON-1 (U/L)	18.89±9.69	23.04±9.32	0.259
Kord kanı TAS (mmol/trolox equiv./L)	3.12±0.43	2.78±0.40	0.006
Kord kanı TOS (µmol H ₂ O ₂ equiv. /L)	17.83±9.50	21.90±11.28	0.266
7. gün PON-1 (U/L)	29.84±15.41	26.94±15.30	0.336
7. gün TAS (mmol/trolox equiv./L)	2.74±0.67	3.20±0.64	0.129
7. gün TOS (µmol H ₂ O ₂ equiv. /L)	21.07±6.50	23.38±6.39	0.326

Veriler mean±SD (Standart Deviation), sayısal veya yüzdeler (%) olarak gösterildi. P>0.05: anlamsız, P<0.05: anlamlı, P<0.01: çok anlamlı, P<0.001: ileri düzeyde anlamlı.

Tablo 8'de görüldüğü üzere; kord kanında bakılan PON-1 (p=0.259) ve TOS düzeyleri (p=0.266) ile 7. gün bakılan PON-1 (p=0.336), TAS (p=0.129) ve TOS düzeyleri (p=0.326) hafif-orta preeklampitik anne bebekleri (Grup 1b) ile kontrol grubu bebekler karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Ancak kord kanı TAS düzeyleri karşılaştırıldığında; hafif-orta preeklampitik anne bebeklerinin, kontrol grubu bebeklere göre TAS düzeyleri daha yüksek idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.006).

8.TARTIŞMA

Preeklampsi maternal ve perinatal mortalite ve morbiditenin önde gelen sebeplerinden biri olmasına rağmen, etyolojisi tam olarak anlaşılammıştır. Ancak, spiral arterlerdeki endovasküler sitotrofoblast invazyonu ve endotelial hücre aktivasyonu ve disfonksiyonunun preeklampsinin patofizyolojisinde anahtar rol oynadığı gösterilmiştir (5, 73). Benzer şekilde, son yıllarda yapılan çalışmalar preeklampside görülen endotelial hücre aktivasyon ve disfonksiyonundan serbest radikal aracılığıyla lipit peroksidasyonunun ve antiinflamatuvar mekanizmaların sorumlu olduğunu göstermektedir (3, 6, 74). Oksidatif stres serbest oksijen radikallerinin üretimi ile bunların antioksidanlar tarafından ortadan kaldırılması arasındaki dengesizlikten meydana gelmektedir. Oksidatif stresin preeklampsi patogenezindeki rolünün anlaşılmasından sonra anne kanında bununla ilgili pek çok çalışma yapılmıştır (3, 8, 10, 11, 13, 29). Sorunsuz gebeliklerde de artmış oksijen ihtiyacı serbest oksijen radikallerinin üretiminde artışa neden olur. Gebe kadınlarda, aynı yaşta gebe olmayan kadınlara oranla artmış oksidatif stres ve lipit peroksidasyonu gösterilmiştir (3, 8). Bunun yanısıra normal gebeliklerde önemli antioksidan enzimlerin aktiviteleri; SOD, GPx gibi; gebe kanında azalmaktadır (3). Bu durumda gebelik boyunca oksidatif stresin artması beklenir. Fakat normal gebelikte bu oksidatif stres plasental antioksidan enzimler tarafından kontrol altında tutulur (9). Çünkü plasentada major antioksidan enzimler olan SOD, CAT, GPx gibi enzimler bulunmaktadır (3). Böylece normal gebelikte plasental antioksidan defansın lipit peroksidasyonunu yeterli miktarda kontrol altında tuttuğu düşünülür. Öte yandan pek çok çalışmada preeklampitik annelerde lipit peroksidasyon üretiminin arttığı ve antioksidanların azaldığı gösterilmiştir (10, 11, 53, 75–77). Ancak bu çalışmaların sonuçlarının değişken ve tartışmalı olmasından dolayı kesin bir karşılaştırma yapmak oldukça zordur. Çünkü çalışmaların çoğunda farklı oksidan ve/veya antioksidan parametreler kullanılmıştır. Kaldiki

az sayıda da olsa preeklampitik gebelerde lipit peroksidasyonunun artmadığı ve antioksidan aktivitenin azalmadığını söyleyen çalışmalar da vardır (13, 14).

Oksidatif stresin kord kanı plazmasında ve yenidoğanlarda nasıl olduğunu araştıran çalışmalar daha azdır. Kord kanı çalışmalarının bir kısmında oksidatif stresin arttığı (13, 26–28), bazılarında oksidatif stresin azaldığı (29, 30, 78), bir kısmında değişmediği (31) bildirilmektedir. Benzer şekilde antioksidan düzeyinin arttığını (32), azaldığını (26, 33), ve değişmediğini (31) belirten çalışmalarda yayınlandı. Bu çalışmalardaki çelişkili sonuçlar göstermektedir ki preeklampitik anne bebeklerinde oksidatif ve antioksidatif durumun nasıl etkilendiğini gösteren belirsizlik devam etmektedir.

Bundan dolayı biz preeklampitik anne bebekleri ve normotansif anne bebeklerinin kord kanından PON–1, TAS ve TOS düzeylerini karşılaştırdık. Aynı parametreleri bebekler 7 günlük olunca oksidatif ve antioksidatif durumlarındaki değişimi gözlemek için tekrar değerlendirdik (Tablo 3). Sonuçlarımız; kord kanı TAS düzeylerinin preeklampitik anne bebeklerinde kontrol grubuna göre daha yüksek iken 7. günde venöz kanı TAS düzeylerinin ise kontrol grubunda daha yüksek olduğunu gösterdi. Gerek kord kanında ve gerekse 7. günde her iki grup arasında PON–1 ve TOS düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu. Mehendale ve ark. (76) yaptıkları bir çalışmada; hem preeklampitik annelerde hemde kord kanında MDA, vitamin C ve vitamin E düzeylerine bakılmış. Sonuçta MDA düzeylerinin (oksidatif stres göstergesi) hem anne hemde kord kanında arttığı, vitamin C ve E düzeylerinin (antioksidan göstergeleri) ise hem annede hemde kord kanında azaldığını gösterdiler. Howlader ve ark (26) çalışmasında ise; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında preeklampitik anne bebeklerinin kord kanında TBARS ve lipit hidroperoksitlerin belirgin olarak arttığı, fakat TAS ve vitamin C düzeylerinin belirgin olarak azaldığını yani oksidatif stresin arttığı ve antioksidan kapasitenin azaldığını gösterdiler. Karabulut ve ark (79) çalışmasında ise; anneden ve kord kanından alınan plazmada MDA düzeyleri çalışılmış ve kontrol grubuna

göre hem kord kanında hemde anne plazmasında MDA düzeyleri preeklampitik grupta daha yüksek bulunmuştur. Winjberger ve ark (25) çalışmalarında ise; çok düşük doğum ağırlıklı ve çoğu preeklampitik olan plasental fonksiyon bozukluğu tespit edilen annelerin bebeklerinden plazma antioksidan kapasite ölçülmüş. Bu bebeklerde ilk günlerde ölçülen antioksidan kapasitenin düşük olduğunu ve bunlarda oksidatif stresle ilişkili hastalıkların (BPD, NEK, PVL, ROP gibi) daha sık olduğunu iddia etmişlerdir. Adı geçen bu çalışmalar, preeklampitik anne bebeklerinde oksidatif stresin arttığı ve/veya antioksidatif defansın azaldığı çalışmalardır. Ancak Taştekin ve ark (31) yaptığı çalışmada; kord kanı MDA, GSH ve GPx düzeylerinin preeklampitik anne bebekleri ile kontrol grubu arasında farklılık göstermediği, preeklampitik anne bebeklerinde SOD aktivitesinin kontrol grubuna oranla arttığını ve bununla bu bebeklerde muhtemelen artmış olan oksidatif strese karşı bebeği koruduğu kanısına vardılar. Suhail ve ark (78) yaptıkları çalışmada; preeklampitik ve normotansif annelerin kanında ve kord kanlarında NO, MDA, GSH ve ürik asit düzeylerine bakılmış. MDA düzeylerinin preeklampitik anne plazmasında normotansif anne plazmasından daha yüksek olduğu ancak preeklampitik anne bebeklerinin kord kanında annelerine oranla daha düşük olduğunu gösterdiler. NO ve ürik asit düzeyleri ise gerek preeklampitik annelerde kontrol annelerden, gerekse preeklampitik anne bebeklerinin kord kanında kontrol grubu bebeklere göre belirgin olarak daha yüksek idi. Ancak NO ve ürik asit düzeyleri açısından preeklampitik anne plazması ile kord kanı arasında ve kontrol grubu anne plazması ile kontrol grubu kord kanı arasında belirgin bir fark tespit edemediler. GSH düzeyleri açısından bakılınca da; preeklampitik anne plazması ve kord kanı düzeyi kontrol grubu anne plazması ve kontrol grubu kord kanı düzeylerinden belirgin olarak düşüktü. Oysa preeklampitik anne plazması ile kord kanı ve kontrol anne plazması ile kontrol grubu kord kanı arasında anlamlı bir fark bulunamamış. Bunların sonucunda, preeklampitik anne bebeği kord kanında oksidatif stresin düşük olduğu ve antioksidan kapasitenin artmış olduğu, bu sayede preeklampitik anne

bebeklerinin annelerinde artmış olan oksidatif stres saldırısına karşı kendilerine yeterince koruma sağladığı kanaatine vardılar. Suhail ve ark (29) yaptığı başka bir çalışmada ise MDA, SOD, GPx, GRx ve CAT düzeylerini karşılaştırdılar. Hem preeklampitik hemde kontrol grubu kord kanı MDA düzeylerinin annelerinin plazma düzeylerinden daha düşük olduğunu gösterdiler. SOD düzeylerinin hem preeklampitik anne plazmasında hemde kord kanında kontrol grubu anne plazması ve kord kanına göre daha düşük olduğunu, GPx ve GRx düzeylerinin preeklampitik kord kanında kontrol grubu kord kanına göre belirgin şekilde düşük olduğunu gösterdiler. CAT düzeylerinin de hem preeklampitik anne plazması hemde kord kanında kontrol grubu anne plazması ve kord kanından daha yüksek olduğunu gösterdiler. CAT düzeyindeki artış, artmış olan oksidatif strese cevap olarak kompensatuvar bir regülasyondur. Sonuçta; kord kanında antioksidan kapasitenin ve plasental bariyerin yeterli olduğunu, bununda fetusu preeklampitik annede artmış oksidatif stresin yaratacağı oksidatif hasardan koruduğunu iddia ettiler. Ayrıca preeklampitik anne düzeyleriyle karşılaştırıldığında yenidoğan kanında oksidatif stresin düşük olduğunu gösterdiler. Bowen ve ark (13) yaptığı çalışmada ise; anne plazması ve kord kanındaki lipit peroksit, MDA, vitamin A ve C düzeylerinin preeklampitik ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık göstermediğini belirttiler. Kord kanında MDA'da bir miktar artışın vitamin E düzeyindeki artışla dengelendiğini ve dolayısıyla oksidatif stresin olasılıkla lokalize olduğunu iddia ettiler.

Bizim çalışmamızda; hem kord kanı hemde 7. gün alınan venöz kanlarda PON-1 ve TOS düzeyleri açısından hasta ile kontrol grubu arasında bir fark yoktu. Ancak TAS düzeylerini karşılaştırdığımızda; kord kanında hasta grubunun TAS düzeyinin kontrol grubuna oranla anlamlı bir artış gösterirken 7. gün alınan venöz kanda kontrol grubunun TAS düzeyinin hasta grubuna göre daha yüksek olduğunu bulduk. Preeklampitik anne bebeklerinin kord kanında TAS düzeylerinin yüksek olmasını fetusta antioksidan savunmanın artmış olduğu ve muhtemelen annede artmış olan oksidatif stresin yaratacağı oksidatif hasardan kendisini

koruduğu kanaatine vardık. Biz alışmamızda annenin oksidan-antioksidan durumunu değerlendirmedik. Bu nedenle anne ile bebekleri arasındaki oksidan ve antioksidan aktivite karşılaştırma olanağımız olmadı. Ancak daha önce yapılmış olan çalışmaların çoğunda preeklampatik annelerde oksidatif stresin arttığı gösterilmiştir (10, 11, 60, 75–77). Bizim bulgularımız daha önce Taştekin ve ark (31), Suhail ve ark (29, 78), ve Bowen ve ark (13)'nın yaptığı çalışmalarla uyumluluk göstermektedir (Tablo 9).

Bebeklerde 7. gün aynı parametreleri tekrar çalışmamızın nedeni; bebekte olası oksidatif-antioksidatif seyrin nasıl olacağını izlemektir. Bu dönemde bakılan parametrelerden sadece TAS düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulduk. Diğer parametreler açısından fark yoktu. Literatürde yaptığımız araştırmaya göre, preeklampatik anne bebeklerinde ilk günden sonra oksidan-antioksidan seyrini analiz eden bir çalışma bulamadık. Ancak Winjberger ve ark (25) yaptığı bir çalışmada; çok düşük doğum ağırlıklı ve çoğunluğu preeklampatik olmak üzere plasental fonksiyon bozukluğu tespit edilen annelerin bebeklerinden doğumdan sonra 0–6, 24, 48, 72 ve 168. saatte antioksidan kapasite lmlmş. Bu çalışmada hasta grubu bebeklerdeki antioksidan düzeyin kontrol grubu bebeklere göre ilk günlerde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüksek olduğu, ancak daha sonra bu düzeyin gittikçe azaldığı ve 72. saatte istatistiksel olarak anlamlı derecede hasta grubunda düştüğünü gösterdiler. Yedinci günde de bu düşüklüğün devam ettiğini gözlediler.

Biz alışmamızda 7. gün TAS düzeyinin hasta grubunda daha düşük olmasını; muhtemelen bebek anneden gelen oksidatif stresten kurtulduğu için; fetusta artmış olan antioksidan savunmanın yatıştığı şeklinde yorumladık. Ayrıca kontrol grubu bebeklerinin de büyük çoğunluğu prematüre idi ve prematüre bebeklerin kord kanı antioksidan düzeylerinin yetersiz olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir (3, 17–19, 23–25, 62, 80–84). Kord kanındaki antioksidan düzey düşüklüğünün preeklampatik olmayan annelerden doğan

prematürlerde doğum sonrası günlerde arttığını ve postnatal 7. günde antioksidan seviyenin etkin düzeye ulaştığını tesbit ettik.

Tablo 9: Preeklampitik anne bebeklerinde yapılan oksidatif stresle ilgili literatür çalışmalarının özet dökümü.

ÇALIŞMA	OLGU SAYISI	SONUÇLAR
Howlader ve ark. (2009)	Hasta: 20 Kontrol: 15	Hasta grupta kontrol gruba göre; —TBARS ve lipit hidroperoksitler artmış, —TAS ve vitamin C azalmış
Suhail ve ark. (2009)	Hasta: 24 Kontrol: 24	MDA: Hasta anne> kontrol anne; hasta bebek< hasta anne NO ve ürik asit: Anneler ile bebekler arasında fark yok GSH: Hasta bebek< kontrol bebek; hasta anne< kontrol anne; hasta anne ile hasta bebek ve kontrol anne ile kontrol bebekler arasında fark yok
Suhail ve ark. (2009)	Hasta: 23 Kontrol: 23	MDA: Hasta anne> kontrol anne; hasta bebek< hasta anne SOD: Kontrol bebek> kontrol anne; kontrol bebek> hasta bebek; hasta anne< kontrol anne GPx ve GRx: Hasta bebek< kontrol bebek CAT: Hasta anne> kontrol anne; hasta bebek> kontrol bebek
Mehendale ve ark. (2008)	Hasta: 60 Kontrol: 55	MDA: Hasta anne> kontrol anne; hasta bebek> kontrol bebek Vitamin A ve C: Hasta anne< kontrol anne; hasta bebek< kontrol bebek
Taştekin ve ark. (2005)	Hasta: 18 Kontrol: 9	SOD: Hasta bebek> kontrol bebek MDA, GSH, GPx: Hasta bebek ile kontrol bebek arasında fark yok
Karabulut ve ark. (2005)	Hasta: 29 Kontrol: 33	MDA: Hasta anne> kontrol anne; hasta bebek> kontrol bebek
Winjberger ve ark. (2003)	Hasta: 17 Kontrol: 17	FRAP: Hasta ile kontrol bebek arasında ilk gün fark yok, 2- 4 gün arasında ise hasta bebek< kontrol bebek
Bowen ve ark. (2001)	Hasta: 27 Kontrol: 29	MDA: Hasta bebek> kontrol bebek Vitamin E: Hasta bebek> kontrol bebek

Çalışmamıza alınan hasta ve kontrol grubu bebeklerin demografik özellikleri incelendiğinde (Tablo 2); her iki grup arasında anne yaşı, bebeklerin gebelik haftası ve

cinsiyetleri açısından anlamlı bir fark yoktu. Annelerin sistolik ve diyastolik basınçları ise beklendiği gibi preeklampatik annelerde daha yüksekti. Bebeklerin ortalama doğum ağırlıkları karşılaştırıldığında yine beklendiği gibi preeklampatik grupta kontrol grubuna göre daha az idi. Antenatal dönemde akciğer matürasyonunu hızlandırmak amacıyla prematür doğum riskinde anneye steroid uygulanması antioksidan enzim aktivitesini arttırabilir (85, 86). Ancak bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında antenatal steroid uygulanması açısından bir fark yoktu. Oksidatif stresi etkileyebileceği düşünülen bir başka durum bebeklerin doğum şeklidir. Doğum şekli ile kord kanında oksidatif stres ya da antioksidan durumun etkilendiğini iddia eden çalışmalar mevcuttur. Bunlar içinde sezaryen doğumların kord kanında antioksidan aktiviteyi azalttığı (80), normal doğumun veya planlanmış sezaryenin antioksidan aktiviteyi arttırdığı oysa planlanmamış acil sezaryenin veya zor ve uzamış normal doğumun kord kanında antioksidan aktiviteyi azalttığını (63) veya spontan vajinal yolla doğanların sezaryenle doğanlara göre kord kanında lipit peroksit konsantrasyonunun arttığını söyleyen yayınlar (87) mevcuttur.

Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında doğum şekli açısından anlamlı bir fark yoktu. Ayrıca hem hasta hemde kontrol grubunda sezeryanla doğum oranı oldukça yüksekti.

Antioksidan aktiviteyi etkileyebilen bir başka faktör de bebeklerdeki bilirubin düzeyidir. Bilirubin in vivo ve in vitro olarak güçlü bir antioksidan olduğu ıspatlanmıştır (62). Bizim çalışmamızda doğum sırasında sarılığı olan veya 7. gün bakılan bilirubin düzeyi tedavi gerektirecek düzeyde olan olgular çalışmadan çıkarıldı. 7. gün alınan venöz kandan baktığımız total bilirubin seviyeleri karşılaştırıldığında hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu.

Yenidoğanda oksidatif düzeyi etkileyebilen bir başka durumda bebeğin matürasyonu yani antioksidan kapasite ile gestasyon yaşı arasındaki ilişkidir. Antioksidan sistemler yenidoğan

bebelerde ve bilhassa prematüre bebeklerde yeterince gelişmemiştir (17–19). Prematüre bebeklerin matür bebeklere oranla antioksidan savunma sistemlerinin gelişmediği ve dolayısıyla oksidatif strese daha çok maruz kaldıkları pek çok çalışmada gösterilmiştir (3, 19, 25, 62, 80). Prematüre bebekler resüsitasyon ve mekanik ventilasyon gibi girişimlere matür bebeklere oranla daha sık maruz kaldıkları için serbest oksijen radikallerinin toksik etkilerine de daha fazla maruz kalmaktadırlar. Gerek oksidatif strese maruz kalma, gerekse serum antioksidan düzeyleri ile gestasyon yaşı arasında pozitif bir korelasyonun mevcut olduğu gösterilmiştir (19, 81–84). Prematürlerin serbest oksijen radikallerine daha fazla maruz kalmaları ve antioksidan savunmanın gelişmemiş olmasından dolayı bu bebeklerde oksidatif stresle ilişkili hastalıkların daha sık görüleceği iddia edilmiştir (7, 23–25, 62, 88). Nitekim Winjberger ve ark. (25) çalışmalarında prematüre bebeklerde antioksidan kapasitenin azalmış olmasına bağlı olarak BPD, NEK, PVL ve ROP gibi prematürite ile ilişkili morbiditelerin daha sık görüldüğünü iddia etmişlerdir. Benzer şekilde Schlenzig ve ark. (89), Inder ve ark. (90) ve Moison ve ark. (91) yaptıkları ayrı ayrı çalışmalarda prematüre bebeklerdeki MDA (idrarda yada kanda) düzeyleri ile bu bebeklerde BPD gelişmesi ve/veya mortalite arasında pozitif korelasyon bulunduğunu gösterdiler. Ancak bu çalışmaların aksine prematüre bebeklerde ilk günlerdeki azalmış antioksidan kapasitenin oksidatif stresle ilişkili hastalıkların gelişmesinde prediktif özelliğinin olmayacağını söyleyen yayınlarda vardır. Silvers ve ark. (92) yaptıkları araştırmada ilk 2 saatte gözlenen düşük antioksidan kapasite ile mortalite arasında pozitif korelasyon olduğunu, ancak yaşayan bebeklerde BPD gelişme sıklığıyla ilgili herhangi bir korelasyon olmadığını tespit ettiler. Benzer şekilde Drury ve ark. (93) yaptıkları çalışmada prematürelerde ilk 12 saatte bakılan düşük antioksidan seviye ile BPD gelişmesi arasında pozitif korelasyon tespit ettiler. Ancak antioksidan kapasite ile IVH, ROP, BPD ve ölüm arasında bir ilişki tespit edilemediğini belirttiler. Bizim çalışmamızda gerek hasta grubu bebeklerinin (%87) gerekse kontrol grubu bebeklerinin (%84) büyük

çoğunluğu prematüre idi. Her iki grup arasında gebelik haftaları ve prematürite oranları açısından anlamlı bir fark yoktu. Ayrıca matür bebek sayısı çok az olduğu için PON-1, TAS ve TOS düzeylerini matür-prematür bebekler arasında karşılaştırmak mümkün olmadı. Bu bebeklerde oksidatif stresle ilişkili hastalık gelişme oranı açısından izlem yapılamadı. Preeklampitik bebeklerin çoğu prematüre doğdukları için bu bebeklerde oksidatif stresle ilişkili hastalık gelişmesi oranının diğer nedenlerle doğan prematurelere göre nasıl olduğu konusunda literatürde çalışmaya rastlamadık. Ancak Wijnberger ve ark. (25) yaptıkları çalışmada, çoğu preeklampitik ve plasental fonksiyon bozukluğu tespit edilen annelerin bebeklerinde BPD, NEK, PVL ve ROP gibi oksidatif stresle ilişkili morbiditelerin daha sık görüldüğünü belirttiler. Ancak son yıllarda yapılan bazı çalışmalar preeklampitik anne bebeklerinin aynı gebelik haftasında doğan diğer prematürelere göre daha iyi bir prognoza sahip olduklarını göstermektedir (41, 48). Aynı şekilde nörogelişimsel prognozu belirlemek için yapılan bir çalışmada (49); maternal hipertansiyonun bilişsel bozulmada artışa neden olmaksızın serebral palsiye karşı prematüre bebeklerde koruyucu bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir (41, 49). Biz çalışmamızda preeklampitik anne bebeklerinin kord kanı TAS düzeyinin kontrol grubu bebeklerinden daha yüksek olduğunu gözlemledik. Buna dayanarak preeklampitik anne bebeklerinin fetal hayatta ve hayatın ilk gününde annede artmış olan oksidatif strese ve oksidatif saldırıya karşı kendini koruduğunu ve dolayısıyla bu bebeklerde oksidatif stresle ilişkili morbiditelerin beklenenden daha az görülebileceğini söyleyebiliriz.

Prematüre bebeklerde hayatın ilk günlerinde artmış olan oksidatif stresin yaratacağı oksidatif hasarı azaltmak için bu bebeklere doğumdan hemen sonra bazı antioksidan ilaçların başlanması bu hasarı azaltacağı iddia edilmiştir. Tyson ve ark. (94) yaptıkları araştırmada 1000 gramdan küçük prematüre bebeklere yüksek doz A vitamininin intramüsküler kullanımının kronik akciğer hastalığı gelişim riskini azalttığını, benzer şekilde Suresh ve ark (95); prematüre bebeklere SOD verilmesinin kronik akciğer hastalığı riskini azalttığını

gösterdiler. Marro ve ark. (96) hipoksik yenidoğanlarda allopürinolün oksidatif hasarı azalttığını gösterdiler. Biz bu çalışmaların preeklampitik anne bebeklerinde de yapıldığına dair bir literatür bilgisine ulaşamadık. Kaldı ki çalışmamızda preeklampitik anne bebeklerinde TAS düzeyinin arttığını ve bu nedenle prematüre doğan preeklampitik anne bebeklerine rutin olarak antioksidan ilaç başlanmadan önce daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğuna inanıyoruz.

Preeklampsinin şiddetinin oksidan ve antioksidan denge üzerine olan etkisi preeklampitik annelerde çalışılmış ve preeklampsinin şiddeti ile oksidatif stres arasında pozitif korelasyon, oysa antioksidan kapasite ile negatif korelasyon oluşturduğu gösterilmiştir (8, 97). Preeklampsinin şiddeti ile bebekteki oksidatif stresin derecesini araştıran literatür çalışması çok azdır. Chamy ve ark. (8) yaptığı bir çalışmada ciddi ve hafif preeklampitik hastalardan oluşturulan 2 grupta hem annede hemde bebeklerin kord kanında MDA, TAS, SOD ve GPx düzeyleri karşılaştırmışlar. Bu çalışmada ciddi preeklampitik anne ve bebeklerindeki MDA düzeylerinin hafif preeklampitik anne ve bebeklerine oranla arttığını; bunun yanında TAS, SOD ve GPx düzeylerinin ise ciddi preeklampitik anne ve bebeklerinde hafif preeklampitik gruba oranla azaldığını tespit ettiler. Yani preeklampsinin klinik şiddeti ile oksidatif stresin derecesi arasında korelasyon olduğunu gösterdiler.

Biz çalışmamızda preeklampitik bebekleri ağır preeklampitik ve hafif-orta preeklampitik anne bebekleri olarak iki gruba ayırıp bu bebeklerin kord kanı ve 7. gün alınan venöz kanlarında PON-1, TAS ve TOS düzeylerini karşılaştırdık (Tablo 4). Bu iki grup arasında kord kanı PON-1 düzeyinin ağır preeklampitik anne bebeklerinde hafif-orta preeklampitik anne bebeklerine oranla anlamlı derecede arttığını gözledik. Diğer parametreler açısından aralarında anlamlı bir fark yoktu. PON-1 düzeyindeki bu artışın muhtemelen annede preeklampsinin kliniği ile paralel olarak daha çok artmış olan oksidatif stresin bebekte yaratacağı oksidatif hasardan korunmak için bebeğin geliştirdiği bir antioksidan savunma olduğunu düşünüyoruz. Dolayısıyla kord kanı PON-1 seviyesinin annedeki preeklampsinin

şiddeti ile korele şekilde arttığını söyleyebiliriz. Bizim çalışmamız Chamy ve ark. (8) yaptıkları çalışma ile ters düşmektedir. Zira Chamy ve arkadaşlarının çalışmasında preeklampatik anne ve bebeklerinde preeklampsinin şiddeti arttıkça oksidan enzimler artarken, antioksidan enzimler azalmaktadır. Oysa bizim çalışmamızda ise preeklampsinin şiddeti arttıkça bebekteki antioksidan enzim olan PON-1 buna paralel olarak artarken, diğer belirteçlerde belirgin bir farklılık gözlenmedi.

HDL'ye bağlı antioksidan bir enzim olan PON-1'in LDL ve HDL'yi serbest radikallere karşı koruduğu ve oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir (63, 66). Karaciğer, böbrek ve beyin başta olmak üzere birçok dokuda ve serumda bulunan PON-1 genetik ve çevresel faktörlerden etkilenir. Ayrıca serum lipoproteinlerini oksidatif modifikasyondan koruyarak ateroskleroza karşı korumada önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (63-69). PON-1 aktivitesinin aterosklerozla ilişkili olan tüm risk faktörlerinde (hiperkolesterolemi, obezite, diyabet ve sigara gibi) azaldığı gösterilmiştir (68, 69). PON-1 aktivitesi yenidoğanlarda (ve prematüre bebeklerde) yetişkinlerin yaklaşık yarısı kadardır. Doğumdan yaklaşık bir yıl sonra erişkin düzeyine ulaşır (70). Bir antioksidan olan PON-1'in ekspresyon ve aktivitesinin oksidatif stresten etkilendiği ve inaktive edildiği gösterilmiştir (34, 35). Bundan dolayı PON-1 oksidatif stres göstergesi olarak oldukça hassas olan bir antioksidandır. PON-1 düzeyi oksidatif dengenin bozulduğu pek çok hastalıkta çalışılmıştır (36-40). Ancak araştırdığımız kadarı ile preeklampatik anne bebeklerinde PON-1'in çalışıldığı bir çalışmaya rastlamadık. Vlachos ve ark. (63) yaptığı bir çalışmada PON-1 aktivitesinin doğum şekli ile ilgili davranışını incelediler. Bu çalışmada normal vajinal yolla veya planlanmış sezaryen ile doğan bebeklerin kord kanı PON-1 düzeylerinin acil sezaryen gerektiren veya uzamış vajinal yolla doğan bebeklerin kord kanı PON-1 düzeylerinden daha yüksek olduğunu gösterdiler. PON-1'in TAS ve HDL düzeyi ile pozitif korelasyon gösterdiğini belirterek normal vajinal yolla ve planlanmış sezaryenle doğan bebeklerin artmış antioksidan kapasiteye sahip

olduklarını ve perinatal dönemde bunların antiaterojenik enzim aktivitelerinin artmış olduğunu savundular. Schulpis ve ark. (36) yaptıkları bir çalışmada kronik hepatit B'li annelerde ve doğumdan sonra bebeklerin kord kanında TAS ve PON-1 düzeylerini kontrol grubu anne ve bebeklerinin kord kanı ile karşılaştırdılar PON-1 ve TAS düzeylerinin hem hasta anne hemde bebeklerinin kord kanında kontrol grubuna göre düşük olduğunu tespit ettiler. Bu durumda annedeki vireminin indirekt olarak bebekteki antioksidan savunmayı azalttığı sonucuna vardılar. Başka bir çalışmada (98) gebeliğin hem sıçanlarda, hemde insanlarda PON-1 düzeyini azalttığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamız bildiğimiz kadarı ile preeklampitik anne bebeklerinde PON-1 düzeyinin çalışıldığı ilk klinik çalışmadır. Çalışmamızda ağır preeklampitik anne bebeklerinin kord kanı PON-1 düzeyinin hafif-orta preeklampitik anne bebeklerinkinden anlamlı derecede yüksek olmasının, ağır preeklampitik anne bebeklerinin kord kanı antioksidan düzeylerinin yeterli olduğu ve annede artmış olan oksidatif strese karşı kendisine yeterli savunma sağladığı ve bu nedenle oksidatif hasardan az etkileneceği kanaatindeyiz.

Biz çalışmamızda preeklampitik anne bebeklerinde kord kanı ile 7. gün alınan venöz kanda PON-1, TAS ve TOS düzeylerini de karşılaştırdık (Tablo 5). Kord kanı TAS düzeylerinin 7. gün TAS düzeylerinden anlamlı derecede yüksek olduğunu gördük. Bu durumun daha öncede tartıştığımız gibi annede artmış olan oksidatif strese karşı bebeğin antioksidan savunmasının olumlu ve yeterli bir cevabı olduğunu düşünüyoruz.

Ayrıca kontrol grubu bebeklerin kord kanı ve 7. gün alınan venöz kanında PON-1, TAS ve TOS düzeylerini karşılaştırdığımızda (Tablo 6); 7. gün TAS düzeyinin kord kanı TAS düzeyine göre anlamlı derecede artmış olduğunu gözledik. Bunun sebebini tam olarak açıklayamadık. Ancak bizim bebeklerimizin büyük çoğunluğu prematüre idi ve prematüre bebeklerin kord kanı antioksidan düzeylerinin düşük olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir (3, 17-19, 23-25, 62, 80-84). Buna dayanarak, sağlıklı annelerin prematüre bebeklerinin

kord kanındaki antioksidan düzeyinin doğum sonrası günlerde düşük olsa da postnatal 7. günde etkin düzeye ulaştığını söyleyebiliriz.

Ayrıca ağır preeklampitik anne bebekleri ile hafif-orta preeklampitik anne bebeklerinden aldığımız kord kanı ve 7. gün venöz kan PON-1, TAS ve TOS düzeylerini kontrol grubu ile karşılaştırdık (Tablo 7, Tablo 8). Hem ağır hemde hafif-orta preeklampitik anne bebeklerinin kord kanı TAS düzeylerinin de kontrol grubu TAS düzeylerinden anlamlı derecede yüksek olduğunu gözledik. Bu farklılığın yukarıda da tartıştığımız nedenden dolayı olduğunu düşünüyoruz. Yani preeklampitik anne bebeklerinin annedeki oksidatif strese karşı kendilerini korumalarının yeterli olduğunu ve bu korumanın hem ağır hemde hafif-orta derecede preeklampitik anne bebeklerinde etkili düzeyde olduğunu düşünüyoruz.

SONUÇLAR

Maternal ve neonatal morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biri olan preeklampsinin patogenezinde oksidatif stresin önemli bir rol oynadığı pek çok çalışmada gösterilmiştir. Özellikle prematüre yenidoğanlarda artmış oksijen ihtiyacı, serbest oksijen radikallerinin artışına ve dolayısıyla bu yenidoğanlarda daha ciddi oksidatif hasara yol açmaktadır. Oksidatif stres ile perinatal dönemdeki bazı hastalıkların daha iyi anlaşılması için daha geniş klinik ve biyokimyasal araştırmalara ihtiyaç vardır. Preeklampitik anne bebeklerinde oksidatif ve antioksidatif dengeyi araştırdığımız çalışmamızdan şu sonuçları çıkarabiliriz:

1. Preeklampitik anne bebeklerinin kord kanındaki TAS düzeyi kontrol grubundan (normotansif anne bebekleri) daha yüksek idi. Preeklampitik anne bebeklerinin kord kanında artmış olan TAS düzeyini; fetusta antioksidan savunmanın yeterli olduğunu ve muhtemelen annede artmış olan oksidatif stresin yaratacağı oksidatif hasardan kendini koruduğunu düşünüyoruz.

2. Preeklamptik anne bebeklerinin kord kanı ve 7. gün venöz kanı PON-1 ve TOS düzeyleri kontrol grubu kord kanı ve 7. gün venöz kan düzeylerinden farklı değildi.
3. Kontrol grubu bebeklerin 7. gün venöz kanı TAS düzeyi preeklamptik anne bebeklerinkinden daha yüksek idi. Bunun sebebini tam olarak açıklayamadık. Ancak; preeklamptik anne bebeklerinde ilk günlerde yüksek olan TAS düzeyinin annede artmış olan oksidatif strese karşı bebeklerin kendini savunma refleksi olduğu ve doğumdan sonra bu oksidatif stresin ortadan kalkması ile bebekteki antioksidan savunmanın yatıştığı ya da normotansif anne bebeklerinin kord kanı antioksidan kapasitesinin yetersiz olduğunu ve zamanla bu kapasitenin artışının bu farkı yarattığını düşünüyoruz.
4. Kord kanı PON-1 düzeyi, ağır preeklamptik anne bebeklerinde hafif-orta preeklamptik anne bebeklerine göre anlamlı derecede yüksek idi. Yani kord kanı PON-1 düzeyi ile annedeki preeklampsinin ağırlığı arasında pozitif bir korelasyon vardı. Dolayısıyla ağır preeklamptik anne bebeklerinin kord kanında güçlü bir antioksidan madde olan PON-1 düzeyinin artmış olması bebeğin kord kanı antioksidan savunmasının yeterli olduğu ve annedeki oksidatif stresin artmasının bebekte yaratabileceği oksidatif hasarı engelleyebileceğini düşünüyoruz.
5. Ağır ve hafif-orta preeklamptik anne bebeklerinin kord kanı TAS, TOS ve 7. gün PON-1, TAS ve TOS düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark yoktu.
6. Araştırdığımız kadarıyla çalışmamız literatürde preeklamptik anne bebeklerinde PON-1 düzeyinin çalışıldığı ilk klinik çalışmadır. Aynı belirteçler bebekler 7 günlük olunca da tekrarlandı.
7. Preeklamptik anne bebeklerinin kord kanı TAS düzeyi aynı bebeklerde 7. gün bakılan TAS düzeylerinden daha yüksek iken, normotansif anne bebeklerinin kord kanı TAS düzeyi 7. gün bakılan TAS düzeylerinden daha düşük idi.

Bu bulgularımızı doğrulamak için hem preeklampdik anne hemde bebeklerinin PON-1, TAS ve TOS düzeylerinin bir arada karşılaştırıldığı daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

9. ÖZET

PREEKLAMPTİK ANNE BEBEKLERİNDE TOTAL OKSİDAN SEVİYE, TOTAL ANTIOKSİDAN SEVİYE VE PARAOKSONAZ DÜZEYLERİ

Amaç: Preeklamptik annelerde oksidatif stresin arttığı ve antioksidan aktivitenin azaldığı pek çok çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmadaki amacımız preeklamptik anne bebeklerinde oksidan-antioksidan durumu araştırmaktır.

Metot: Preeklamptik (n=31) ve normotansif (n=25) anne bebeklerinin kord kanı ve 7. gün alınan venöz kanında PON-1 (Paraoxonase), TAS (Total Antioxidant Status) ve TOS (Total Oxidant Status) düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Kord kanı PON-1 (p=0.908) ve TOS (p=0.996) ile 7. gün venöz kanda PON-1 (p=0.939) ve TOS (p=0.138) düzeyleri preeklamptik anne bebekleri ile kontrol grubu arasında farklı değildi. Ancak kord kanı TAS düzeyleri (p=0.001) preeklamptik anne bebeklerinde daha yüksek iken, 7. gün venöz kandaki TAS düzeyleri (p=0.021) ise kontrol grubunda daha yüksek idi. Ayrıca ağır preeklamptik anne bebeklerinin kord kanı (n=18) PON-1 düzeyi (p=0.042) hafif-orta preeklamptik anne bebeklerinkinden (n=13) daha yüksek idi. Ağır ve hafif-orta preeklamptik anne bebeklerinin kord kanı TAS (p=0.441), TOS (p=0.196) ile 7. gün venöz kanı PON-1 (p=0.395), TAS (p=0.514) ve TOS (p=0.679) düzeyleri arasında fark yoktu.

Sonuç: Preeklamptik anne bebeklerinin kord kanında kontrol grubuna göre artmış olan TAS düzeyi; annede artmış olan oksidatif stresin yaratacağı oksidatif hasara karşı fetusun antioksidan savunmasını artırarak kendisini koruduğunu göstermektedir. Ayrıca ağır preeklamptik anne bebeklerinin kord kanı PON-1 düzeyinin hafif-orta preeklamptik anne bebeklerine göre daha yüksek olması; annedeki oksidatif stresin şiddeti ile fetusun geliştirdiği antioksidan savunma arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermektedir. Çalışmamız, güçlü bir antioksidan belirteç olan PON-1'in preeklamptik anne bebeklerinde çalışıldığı

literatürdeki ilk klinik çalışmadır. Sonuç olarak diyebiliriz ki; preeklampitik anne bebeklerinde antioksidan savunma yeterlidir ve annedeki preeklampsinin şiddetiyle doğru orantılıdır.

10. SUMMARY

TOTAL OXIDANT, ANTI-OXIDANT AND PARAOXONASE LEVELS IN NEWBORNS OF PREECLAMPTIC MOTHERS

Aim: Many studies have shown that oxidative stress increases and antioxidant activity decreases in preeclamptic mothers. In this study, our aim is to investigate the oxidant-antioxidant status in newborns of preeclamptic mothers.

Method: Paraoxonase (PON-1), total antioxidant status (TAS) and total oxidant status (TOS) levels of newborns of preeclamptic (n=31) and normotensive (n=25) mothers were measured in the cord blood and venous blood derived in the 7th days of life.

Findings: There was no significant difference between cord blood PON-1 (p=0.908) and TOS (p=0.996) levels and 7th day venous blood PON-1 (p=0.939) and TOS (p=0.138) levels of newborns of preeclamptic mothers and control group. However, while cord blood TAS levels (p=0.001) were higher in newborns of preeclamptic mothers, venous blood TAS levels at 7th day of life (p=0.021) were higher in control group. Also, cord blood PON-1 level of (p=0.042) newborns of severe preeclamptic mothers (n=18) were higher than that of mild-moderate preeclamptic mothers (n=13). No difference was detected between cord blood TAS (p=0.441), TOS (p=0.196) levels and 7th day venous blood PON-1 (p=0.395), TAS (p=0.514) and TOS (p=0.679) levels of newborns of severe preeclamptic and mild-moderate preeclamptic mothers.

Conclusion: Increased TAS levels in newborns of preeclamptic mothers compared to control group shows that fetus protects itself by increasing antioxidant defense against the oxidative damage caused by increased oxidative stress in the mother. Also, higher levels of cord blood PON-1 in newborns of severe preeclamptic mothers compared to mild-moderate preeclamptic ones shows that a positive correlation is present between severity of oxidative stress in mother and antioxidant defense developed in the newborn. Our study is the first clinical study in

literature that studied PON-1, which is a powerful antioxidant indicator, in newborns born to preeclamptic mothers. In conclusion we can say that in newborns of preeclamptic mothers antioxidant defense is sufficient and directly proportional to severity of mother's preeclampsia.

10. KAYNAKLAR

1. Williams DJ, de Swiet M. The pathophysiology of pre-eclampsia. *Intensive Care Med* 1997; 23: 620–629.
2. Buhimschi IA, Saade GR, Chwalisz K, et al. The nitric oxide pathway in preeclampsia: pathophysiological implications. *Human Reprod Update* 1998; 4: 25–42.
3. Gitto E, Pellegroni S, Gitto P, Barberi I, Reiter RJ. Oxidative stress of the newborn in the pre- and postnatal period and the clinical utility of melatonin. *J Pineal Res* 2009; 46: 128–139.
4. Landy HJ. The impact of maternal illness of the neonate. In: MacDonald MG, Seshia MMK, Mullett MD, editors. *Avery's Neonatology*. 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 205–207.
5. Chambers JC, Fusi L, Malik IS, Haskard DO, De Swiet M, Kooner JS. Association of maternal endothelial dysfunction with preeclampsia. *J Am Med Assoc* 2001; 285 (12): 1607–1612.
6. Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Pre-eclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 499–506.
7. Saugstad OD. Mechanisms of tissue injury by oxygen radicals: implications for neonatal disease. *Acta Paediatr* 1996; 85: 1–4.
8. Chamy VM, Lepe J, Catalan A, Retamal D, Escobar JA, Madrid EM. Oxidative stress is closely related to clinical severity of pre-eclampsia. *Biol Res* 2006; 39: 229–236.
9. Walsh SW, Wang Y, Jesse R. Peroxide induces vasoconstriction in the human placenta by stimulating thromboxane. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1007–1012.
10. Adiga U, D'souza V, Kamath A, Mangalore N. Antioxidant activity and lipid peroxidation in preeclampsia. *J Chin Med Assoc* 2007; 70: 435–438.
11. Walsh SW. The role of oxidative stress and antioxidants in preeclampsia. *Contemporary OB/GYN* 1997; 42: 113–124.

12. Lowe DT. Nitric oxide dysfunction in the pathophysiology of pre-eclampsia. *Nitric Oxide* 2000; 4(4): 441–448.
13. Bowen RS, Moodley J, Dutton MF, Theron AJ. Oxidative stress in pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 719–725.
14. Regan CL, Levine RJ, Baird DD, et al. No evidence for lipid peroxidation in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 572–578.
15. Shoji H, Koletzko B. Oxidative stress and antioxidant protection in the perinatal period. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10: 324–328.
16. Auguelles S, Markado MJ, Ayala A, et al. Correlation between circulating biomarkers of oxidative stress of maternal and umbilical cord blood at birth. *Free Radic Res* 2006; 40: 565–570.
17. Thibeault DW. The precarious antioxidant defenses of the preterm infant. *Am J Perinat* 2000; 17: 167–181.
18. Frank L. Development of antioxidant defenses in fetal life. *Semin Neonatol* 1998; 3: 173–182.
19. Rogers S, Witz G, Anwar M, Hiatt M, Hegyi T. Antioxidant capacity and oxygen radical diseases in the preterm newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154(4): 544–548.
20. Xiong X, Mayes D, Demianczuk N, Olson DM, Davidge ST, Newburn-Cook C, Saunders LD. Impact of pregnancy-induced hypertension on fetal growth. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 207–213.
21. Ananth CV, Peedicayil A, Savitz DA. Effect of hypertensive diseases in pregnancy on birthweight, gestational duration, and small-for-gestational-age births. *Epidemiology* 1995; 6: 391–395.
22. Ingelfinger JR. Prematurity and the legacy of intrauterine stress. *N Engl J Med* 2007; 356: 2093–2095.

23. Moison RMW, De Beaufort AJ, Haasnoot AA, Dubbelman TMAR, Van Zoeren-Grobbe D, Berger HM. Uric acid and ascorbic acid redox ratios in plasma and tracheal aspirate of preterm babies with acute and chronic lung disease. *Free Radic Biol Med* 1997; 23: 226–234.
24. Supnet MC, David-Cu R, Walther FJ. Plasma xanthine oxidase activity and lipid hydroperoxide levels in preterm infants. *Pediatr Res* 1994; 34: 283–287.
25. Wijnberger LDE, Krediet TG, Visser GHA, Van Bel F, Egberts J. Early neonatal antioxidant capacity after preexisting impaired placental function. *Early Hum Dev* 2003; 71: 111–116.
26. Howlader MHZ, Parveen S, Tamanna S, Khan TA, Begum F. Oxidative stress and antioxidant status in neonates born to pre-eclamptic mother. *J of Trop Pediatr* 2009; 55(6): 363–367.
27. Biri A, Bozkurt N, Turp A, Kavutcu M, Himmetoglu O, Durak I. Role of oxidative stress in intrauterine growth restriction. *Gynecol Obstet Invest* 2007; 64: 187–192.
28. El-Bana SM, El-Din AE, Ismail ZA. Fetal and maternal oxidative stress in normal and abnormal pregnancies. *Ain Shams Med J* 2001; 52: 421–431.
29. Suhail M, Suhail S, Gupta BK, Bharat V. Malondialdehyde and antioxidant enzymes in maternal and cord blood, and their correlation in normotensive and preeclamptic women. *J Clin Med Res* 2009; 1(3): 150–157.
30. Orhan H, Onderoglu L, Yucel A, Sahin G. Circulation biomarkers of oxidative stress in complicated pregnancies. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 267(4): 189–195.
31. Tastekin A, Ors R, Demircan B, Saricam Z, Ingec M, Akcay F. Oxidative stress in infants born to preeclamptic mothers. *Ped Int* 2005; 47(6): 658–662.
32. Han SJ, Kim WS. The change of glutathione content in the placenta of patients with pregnancy-induced hypertension. *Korean J Obstet Gynecol* 1997; 40(9): 1871-1880.

33. Jean-Babtiste D, Rudolph N, Wonh S. Sequential postnatal changes in erythrocyte glutathione and sulfhydryl content: A possible adaptational response to the extrauterine environment. *Biol Neonate* 2003; 84: 142–146.
34. Aviram M, Rosenblat M, Billecke S, Eroglu J, Sorenson S, Bisgaier CL. Human serum paraoxonase (PON1) is inactivated by oxidized low density lipoprotein and preserved by antioxidants. *Free Radic Biol Med* 1999; 26: 892–904.
35. Aviram M, Rosenblat M. Paraoxonases 1,2, and 3, oxidative stress and macrophage foam cell formation during atherosclerosis development. *Free Radic Biol Med* 2004; 37: 1304–1316.
36. Schulpis KH, Barzeliotou A, Papadakis M, et al. Maternal chronic hepatitis B virus is implicated with low neonatal paraoxonase/arylesterase activities. *Clin Biochem* 2008; 41: 282–287.
37. Selek S, Cosar N, Kocyigit A, et al. PON1 activity and total oxidant status in patients with active pulmonary tuberculosis. *Clin Biochem* 2008; 41: 140–144.
38. Yildiz A, Gur M, Demirbag R, et al. Paraoxonase and arylesterase activities in untreated dipper and non-dipper hypertensive patients. *Clin Biochem* 2008; 41: 779–784.
39. Selek S, Aslan M, Horoz M, Gur M, Erel O. Oxidative status and serum PON1 activity in beta-thalassemia minor. *Clin Biochem* 2007; 40: 287–291.
40. Ece A, Gurkan F, Celik F, et al. Paraoxonase, total antioxidant activity and peroxide levels in marasmic children: Relationship with leptin. *Clin Biochem* 2007; 40: 634–639.
41. Shah DM. Hypertensive disorders of pregnancy. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Wash MC, editors. *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine Diseases of the Fetus and Infant*. 8th edition. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2006: 307–320.
42. National high blood pressure education program working group on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183(1): S1-S22.

43. Roberts JM. Endothelial dysfunction in preeclampsia. *Sem Reprod Endocrinol* 1998;16: 5–15.
44. Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 369–377.
45. Ferrazzani S, Caruso A, De Carolis S, Martino IV, Mancuso S. Proteinuria and outcome of 444 pregnancies complicated by hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 366–371.
46. Shah DM, Reed G. Parameters associated with adverse perinatal outcome in hypertensive pregnancies. *J Hum Hypertens* 1996; 10 (8): 511–515.
47. Burrows RF, Andrew M. Neonatal thrombocytopenia in the hypertensive of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 234–238.
48. Shah DM, Shenai JP, Vaughn WK. Neonatal outcome of premature infants of mothers with preeclampsia. *J Perinatol* 1995; 15 (4): 264–267.
49. Gray PH, O’Callaghan MJ, Mohay HA, Burns YR, King JF. Maternal hypertension and neurodevelopmental outcome in very preterm infants. *Arch Dis Child* 1998; 79 (2): F88–93.
50. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull* 1993; 49: 481–493.
51. Santini SA, Marra G, Giardina B, et al. Defective plasma antioxidant defenses and enhanced susceptibility to lipid peroxidation in uncomplicated IDDM. *Diabetes* 1997; 46: 1853–1856.
52. Hensrud DD, Heimburger DC. Antioxidant status, fatty acids and cardiovascular disease. *Nutrition* 1994; 10: 170–175.
53. Naito Y, Lee MC, Kato Y, Nagai R, Yonei Y. Oxidative stress markers. *Anti-Aging Medicine* 2010; 7(5): 36–44.
54. Akkuş I. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. 1. baskı. Mimoza yayınları, 1995.
55. Hubel CA. Oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999; 222 (3): 222–235.

56. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005; 38: 1103–1111.
57. Traverse JH, Nesselov YE, Crampton M, Linstrom P, Thomas DD, Bache RJ. Measurement of myocardial free radical production during exercise using EPR spectroscopy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290(6): 2453–2458.
58. Hung JH. Oxidative stress and antioxidants in preeclampsia. *J Chin Med Assoc* 2007; 70(10): 430–432.
59. Zhao J, Liu XJ, Ma JW, et al. DNA damage in healthy term neonate. *Early Hum Dev* 2004; 77: 89–98.
60. Kolusarı A, Kurdoglu M, Yıldızhan R, Adalı E, Edirne T, Cebi A, Demir H, Yoruk IH. Catalase activity, serum trace element and heavy metal concentrations, and vitamin A, D and E levels in pre-eclampsia. *J Int Med Res* 2008; 36: 1335–1341.
61. Bowen RS, Mars M, Chuturgoon AA, Dutton MF, Moodley J. The response of the dietary anti-oxidants vitamin E and vitamin C to oxidative stress in pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol.* 1998; 18(1): 9–13.
62. Gathwala G, Sharma S. Oxidative stress, phototherapy and the neonate. *Indian Pediatr* 2000; 67(11): 805–808.
63. Vlachos GD, Bartzeliotou A, Schulpis KH, et al. Maternal-neonatal serum paraoxonase 1 activity in relation to the mode of delivery. *Clin Biochem* 2006; 39: 923–928.
64. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem* 2004; 37: 277–285.
65. Horoz M, Aslan M, Selek S, et al. PON1 status in haemodialysis patients and the impact of hepatitis C infection. *Clin Biochem* 2007; 40: 609–614.
66. Kurban S, Akpınar Z, Mehmetoğlu I. Multiple skleroz hastalarında serum paraoksonaz ve arilesteraz aktiviteleri ile oksidatif stresin araştırılması. *Genel Tıp Dergisi* 2010; 20(1): 13–17.

67. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, Connelly PW, Hegele RA. Paraoxonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7: 69–76.
68. Ekmekçi ÖB, Donma O, Ekmekçi H. Paraoksonaz. *Cerrahpaşa Tıp Derg* 2004; 35 (2): 78–82.
69. Deakin SP, James RW. Genetic and environmental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase–1. *Clin Sci (Lond)* 2004; 107: 435–447.
70. Seres I, Paragh G, Deschene E, Fulop T Jr, Khalil A. Study of factors influencing the decreased HDL associated PON1 activity with aging. *Exp Gerontol* 2004; 39: 59–66.
71. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum paraoxonase. *Gen Pharm* 1998; 3: 329–336.
72. Hayashi T, Garyev BL. Transplacental passage of nucleotides, nucleosides and bases. *Am J Obstet Gynecol* 1968; 102: 1154–1161.
73. Madazlı R, Budak E, Calay Z, Aksu MF. Correlation between placental bed biopsy findings, vascular cell adhesion molecule (VCAM–1) and fibrinogen levels in preeclampsia. *BJOG* 2000; 107: 514–518.
74. Uotila JT, Tuimala RJ, Aarnio TK, Pyykko KA, Ahotupa MO. Findings on lipid peroxidation and antioxidant function in hypertensive complications of pregnancy. *BJOG* 1993; 100: 270–276.
75. Sagol S, Ozkinay E, Ozsener S. Impaired antioxidant activity in woman with pre-eclampsia. *Int J Gynecol Obstet* 1999; 64: 121–127.
76. Mehendale S, Kilari A, Dangat K, Taralekar V, Mahadik S, Joshi S. Fatty acids, antioxidants, and oxidative stress in pre-eclampsia. *Int J Gynecol Obstet* 2008; 100: 234–238.

77. Sharma JB, Sharma A, Bahadur A, Vimala N, Satyam A, Mittal S. Oxidative stress markers and antioxidant levels in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Int J Gynecol Obstet* 2006; 94: 23–27.
78. Suhail M, Faizul-Suhail M. Oxidant- antioxidant status in pair-matched maternal and cord blood of normotensive and preeclamptic patient. *Journal of Chinese Clinical Medicine* 2009; 41(5): 241–248.
79. Karabulut AB, Kafkaslı A, Burak F, Gozukara EM. Maternal and fetal plasma adenosine deaminase, xanthine oxidase and malondialdehyde levels in pre-eclampsia. *Cell Biochem Funct* 2005; 23: 279–283.
80. Georgeson GD, Szony BJ, Streitman K, et al. Antioxidant enzyme activities are decreased in preterm infants and in neonates born via caesarean section. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 103: 136–139.
81. Miller NJ, Rice-Evans C, Davies MJ, Gopinathan V, Milner A. A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status of premature neonates. *Clin Sci* 1993; 84: 407–412.
82. Varsila E, Hallman M, Anderson S. Free radical induced lipid peroxidation during the early neonatal period. *Acta Pediatr* 1994; 83: 682–685.
83. Sullivan JL, Newton RB. Serum antioxidant activity in neonates. *Arch Dis Child* 1988; 63: 748–757.
84. Moison RMW, Palinckx JJS, Roest M, Houdkamp E, Berger HM. Induction of lipid peroxidation of pulmonary surfactant by plasma of preterm babies. *Lancet* 1993; 341: 79–82.
85. Frank L, Lewis PL, Sosenko IR. Dexamethasone stimulation of fetal rat lung antioxidant enzyme activity in parallel with surfactant stimulation. *Pediatrics* 1985; 75: 569–574.
86. Walter FJ, Ikegami M, Warburton D, Polk DH. Corticosteroids, thyrotropin-releasing hormone, and antioxidant enzymes in preterm lamb lungs. *Pediatr Res* 1991; 30: 518–521.

87. Aydin A, Benian A, Modazli R, Uludag S, Uzun H, Kaya S. Plasma malondialdehyde, superoxide dismutase, selectin, fibronectin, endothelin-1 and nitric oxide levels in women with preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 113(1): 21–25.
88. Saugstad OD. Oxidative stress in the newborn—a 30-year perspective. *Biol Neonate* 2005; 88: 228–236.
89. Schlenzig JS, Bervoets K, von Loewenich V, Böhles H. Urinary malondialdehyde concentration in preterm neonates: is there a relationship to disease entities of neonatal intensive care? *Acta Paediatr* 1993; 82: 202–205.
90. Inder TE, Darlow BA, Sluis KB, et al. The correlation of elevated levels of an index of lipid peroxidation (MDA-TBA) with adverse outcome in very low birthweight infants. *Acta Paediatr* 1996; 85: 1116–1122.
91. Maison RMW, Haasnoot AA, van Zoeren-Grobbe D, Berger HM. Plasma proteins in acute and chronic lung disease of the newborn. *Free Radic Biol Med* 1998; 25: 321–323.
92. Silvers KM, Gibson AT, Russel JM, Powers HJ. Antioxidant activity, packed cell transfusions, and outcome in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998; 78: F214-F219.
93. Drury JA, Nycyk JA, Baines M, Cooke RWI. Does total antioxidant status relate to outcome in very preterm infants? *Clin Sci* 1998; 94: 197–201.
94. Tyson JE, Wright LL, Oh W, et al. Vitamin A supplementation for extremely-low-birth infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *N Engl J Med* 1999; 340: 1962–1968.
95. Suresh GK, Davis JM, Soll RF. Superoxide dismutase for preventing chronic lung disease in mechanically ventilated preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 1: CD001968.

96. Marro PJ, Baumgart S, Delivoria-Papadopoulos M, et al. Purine metabolism and inhibition of xanthine oxidase in severely hypoxic neonates going onto extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Res* 1997; 41(1): 513–520.
97. Yildirim A, Altinkaynak K, Aksoy H, Sahin YN, Akcay F. Plasma xanthine oxidase, superoxide dismutase and glutathione peroxidase activities and uric acid levels in severe and mild pre-eclampsia. *Cell Biochem Funct* 2004; 22: 213–217.
98. Ferre N, Marsillach J, Camps J, et al. Paraoxonase 1 is associated with oxidative stress, fibrosis and FAS expression in chronic liver disease. *J Hepatol* 2006; 45: 51–59.