

ŞİDDETLİ PREEKLAMPSİDE BİR MEDIATÖR OLARAK NİTRİK OKSİT

Taner TOPRAK, İsmail EVREN, Erbil ÇAKAR, Necdet SÜER

Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

ÖZET

Amaç: Preeklampsi patofizyolojisi ile ilgili çalışmalar özellikle artmış arterial direnç, endotel hasarı ve endotel kaynaklı damar tonusunu düzenleyen mediatörler üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu çalışmadaki amaç vasküler tonusu düzenleyen nitrik oksitin preeklampsideki rolünü belirlemektir. Maternal plazma ve idrarda nitrik oksit metabolitleri ölçülerek preeklampside hastalarda artmış arterial direncin nitrik oksit sentez miktarı ile olan ilişkisi incelenmiştir.

Gereç ve yöntemler: Çalışmaya kliniğimizin perinatoloji departmanına ve gebe polikliniğine başvurmuş 28 haftadan büyük şiddetli preeklampsi tanısı konulan 23 gebe dahil edilmiştir. Kontrol grubunu herhangi bir dahili hastalığı veya yüksek tansiyon saptanmayan 30 gebe oluşturmuştur. Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların kan ve idrar kreatinin, ürik asit, nitrat ve nitrit değerleri karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Preeklampsi tanısı konulan gebelerin üç tanesinde HELLP sendromu saptanmıştır. Preeklampsi tanısı almış olan gebelerin maternal kan ($1,7\pm 0,6$ ve $1,3\pm 0,2$, $P=0,01$) idrar kreatinin (142 ± 57 ve 106 ± 39 , $P=0,03$) ile maternal kan ürik asit ($8,9\pm 2$ ve $3,7\pm 1$ mg/dl, $P<0,001$) değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Preeklampsi tanısı konulan gebelerin plazma nitrit/nitrat değerleri kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek iken ($26,5\pm 7,6$ ve $20,0\pm 6,3$ mg/dl, $P = 0,001$) idrarda benzer bulunmuştur ($51,9\pm 11$ ve $55,7\pm 9,9$ mg/dl, $P>0,05$).

Sonuç: Bu çalışma preeklampsi gelişen gebelerde nitrik oksit sentezinin azaldığı hipotezini desteklemektedir. Ayrıca multisistemik etkileri olan preeklampsinin tek mediatördeki değişikliklerle açıklanamayacağını düşündürmektedir. Ancak nitrik oksitin preeklampsi üzerindeki rolünü aydınlatmak üzere yeni ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: gebelik, hipertansiyon, nitrik oksit, preeklampsi

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (TJOD Derg), 2010; Cilt: 7 Sayı: 3 Sayfa: 196- 201

SUMMARY

NITRIC OXIDE AS A MEDIATOR ON SEVERE PREECLAMPSIA

Objective: Recent studies dealing with the pathophysiology of preeclampsia focus mainly on vascular resistance, endothelial damage and mediators regulating vascular tonus. The aim of this study was to evaluate the role of nitric oxide, which is a vasoactive mediator, in preeclampsia. We measured correlation between nitric oxide synthesis and maternal arterial blood pressure was evaluated by measuring metabolites of nitric oxide in maternal plasma and urine.

Material and methods: Twenty-three pregnant women admitted for prenatal care to our antenatal unit with a diagnosis of severe preeclampsia after 28 weeks of gestation were included in this study. Thirty normotensive patients served as controls. Maternal serum and urine creatinin, uric acid, nitrat and nitrit concentrations in both groups were compared.

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Taner Toprak, Acıbadem Maslak Hastanesi, Büyükdere cad. no: 40, 34457 İstanbul

Tel.: (0212) 304 44 90-92

e-posta: ttoprak@superonline.com

Alındığı tarih: 09.10.2009, revizyon sonrası alınma: 16.02.2010, kabul tarihi: 25.03.2010

Results: HELLP syndrome was diagnosed in three patients with preeclampsia. Maternal serum ($1,7\pm 0,6$ ve $1,3\pm 0,2$ mg/dl, $P=0,01$) and urine (142 ± 57 ve 106 ± 39 mg/dl, $P=0,03$) creatinin and maternal serum uric acid ($8,9\pm 2$ ve $3,7\pm 1$ mg/dl, $P<0,001$) concentrations were significantly higher in patients with preeclampsia. Although plasma nitrit/nitrat concentrations in patients with preeclampsia were significantly higher ($26,5\pm 7,6$ ve $20,0\pm 6,3$ mg/dl, $P = 0,001$), they were comparable in maternal urine. ($51,9\pm 11$ ve $55,7\pm 9,9$ mg/dl, $P>0,05$).

Conclusion: This study does not support the hypothesis that the nitric oxide synthesis is decreased in patients with preeclampsia. Furthermore, it clarifies that pathophysiological changes of preeclampsia might not be explained with changes of a single mediator. There is a need for more larger studies explicating the role of nitric oxide in preeclampsia.

Key words: hypertension, nitric oxide, preeclampsia, pregnancy

Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2010; Vol: 7 Issue: 3 Pages: 196- 201

GİRİŞ

Hipertansiyon tüm gebeliklerin %7 ile %10'da görülmektedir⁽¹⁾. Hipertansiyon maternal ve perinatal morbidite ve mortaliteyi anlamlı ölçüde arttırmaktadır. Ancak patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu etyolojiyi aydınlatılabilmek, gebeleri komplikasyonlardan koruyabilmek, risk gruplarını tespit etmek ve hipertansiyon geliştiğinde doğumu sağlıklı yönlendirebilmek için pek çok çalışma sürdürülmektedir.

Preeklampside etyolojiyi açıklamak için çeşitli mekanizmalar suçlanmış olmasına karşın, bu hastalığın patofizyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır⁽²⁾. Damar endotel disfonksiyonu ve hasarı üzerinde yoğunlaşan çalışmalar literatürde çoklukla yer bulmaktadır. Preeklampsideki temel anormallik genel arterial kontraksiyon ve vasküler duyarlılık artışıdır. Arteriol vazokonstriksiyon ve vasodilatasyondaki mediatörler damar duvarı hasarı göstergeleri ve endotel kaynaklı trombosit antiagreganlar son yıllardaki pek çok çalışmanın hedefi olmuştur.

Endotelial nitrik oksit sentezi kan basıncının esas komponenti olan vasküler tonusun düzenlenmesinde normal fizyolojide önemli bir rol oynar. Ayrıca nitrik oksit plasental kan akımını da kontrol etmektedir^(3,4).

H1 histamin reseptörlerinin uyarılmasının intrasellüler kalsiyum miktarını dolayısıyla nitrik oksit sentezini arttırarak umbilikal kan akımı artışına da yol açtığı gösterilmiştir⁽⁵⁾. Potent bir vazodilatatör olan nitrik oksitin trombosit agregasyonunu da inhibe ettiği bilinmektedir⁽⁶⁾.

Bütün bu bulgular bize nitrik oksit sentezinin preeklampsi patofizyolojisindeki rolünü araştırmaya itmiştir.

Plasmadaki nitrik oksit metabolitleri nitrit ve nitratır. Bu son ürünler nitrik oksit sentezinin göstergeleridir.

Biz bu çalışmamızda ağır preeklampitik hastalarda nitrik oksit sentezinin değerlendirilmesini amaçladık. Bu mediatörün preeklampitik hastalardaki sentez miktarını araştırdık. Nitrik oksitin normal döngüsündeki sapmanın preeklampsi patofizyolojisinde rolü olup olmayacağını sorguladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza Göztepe Eğitim Hastanesi Etik Kurulunun onayı alındıktan sonra Göztepe Eğitim Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nin Perinatoloji Bölümü'ne başvuran şiddetli preeklampsi ve eklampsi tanısı alan 28 haftadan büyük 23 hasta alındı. Kontrol grubuna ise aynı dönemde gebe polikliniğimize başvuran ve preeklampsi yada gebeliğe ait herhangi bir hipertansiyon tablosu bulunmayan, ek bir dahili ve obstetrik patolojisi olmayan 28 haftadan büyük 30 hasta dahil edildi.

Tansiyon arterial sistolik 160 mmHg ya da diastolik 110 mmHg üzerinde ölçülen, idrar örneklerinden alınan rastlantısal kalitatif protein ölçümü +2 değerinin üzerinde saptanan hastalar şiddetli preeklampsi tanısı ile çalışma grubuna dahil edildi. Serum LDH değeri 600 U/Lden yüksek, karaciğer enzimlerinden SGOT 70 U/L değerinin üstünde ve trombosit ölçümleri $100000/\text{mm}^3$ 'ün altında tespit edilen hastalar HELLP sendromu olarak tanı aldı ve şiddetli preeklampsi grubuna dahil edildi. Eklampsi bulguları gösteren olgular da araştırmamızda çalışma grubunda değerlendirilmeye alındı.

Turnike yardımı ile heparinli enjektörlere alınan venöz kan örnekleri tüpe konulduktan sonra oda sıcaklığında en fazla bir saat bekletilip 2500 g gücünde 20 dakika santrifüj edildi. Plasma ve idrar örnekleri

en fazla 5 ay bekletildi. Literatürde nitrit ve nitrat donmuş plasmada en az 1 yıl stabil olduğu gösterilmiştir⁽⁷⁾.

İdrar ürik asit ve kreatinin ile plasma kreatinin değerleri Göztepe Hastanesi Biokimya Laboratuvarları'nda çalışıldı. Plasma örneklerinden kreatinin ve ürik asit idrar örneklerinde kreatinin miktar tayininde Olympus AV 5223 otoanalizatorü ile gerçekleştirildi. Plasma ürik asit için normal değerler 2,3-6.1 mg/dl, kreatinin için normal değerler 0,7-13. mg/dl olarak tayin edildi.

Plazma ve idrar total nitrit+nitrat değerleri İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biokimya Anabilim Dalı Laboratuvarları'nda çalışıldı. Plasma ve idrar örnekleri 20 bin devirde santrifüj edilerek asılı partiküller çöktürüldü. Daha sonra nitrat redüktaz ile nitrat nitrite dönüştürüldü. Ardından Nitrite/Nitrate Colarimetrik Metod (Boehringer Mannheim Cat no: 1746081) için Shwadzu UV Visibl 1201 spektrofotometrisi kullanıldı. Nitrit değerleri 28.1 normal/L sodyum nitrit içeren standart solusyona dayanarak belirlendi.

İstatistiksel analizlerde veriler bilgisayar ortamına aktarılmış yorumlanması için student T testi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizler SPSS 11.5 bilgisayar paket programında analiz edildi. Tüm grafik çalışmaları Systat Version 5.0 "Copyright 1990-1992, Systat Inc "ve Microsoft Excell Version 5.0" Copyright 1985-1993, Microsof Corporation" programları ile gerçekleştirildi.

BULGULAR

Çalışma grubunun yaş ortalaması 28,6±6, kontrol grubunun yaş ortalaması 26.8±5 olarak saptandı. Her iki grup arasında yaş açısından fark yoktu (P=0,2>0.05). Olguların tümü üçüncü trimesterdeydi. Preeklampsi grubunda örnek alındığında gebelik haftası 32±3 saptandı. Kontrol grubunda ise 30±4 hafta idi. Preeklampsi grubunda sistolik tansiyon ortalama 170±16 mmHg olarak saptandı. Kontrol grubunda ise sistolik tansiyon 115±16 mmHg idi. Her iki grup arasında sistolik tansiyon değerleri açısından bir fark bulundu (P<0.001). Aynı şekilde preeklampsi grubunun diastolik tansiyonu 104±10mmHg olarak saptanmış iken, kontrol grubunun diastolik tansiyonu 76±10 mmHg olarak bulundu. Diastolik tansiyonlar açısından fark saptandı (P<0.001) ve bu beklediğimiz bir sonuçtu. Preeklampsi grubumuzdaki üç olgunun karaciğer fonksiyon testlerinin sonuçları ve trombosit değerleri HELLP sendromu ile uyumlu bulundu. Bu hastaların

karaciğer enzim değerleri yüksek saptandı ve trombosit değerlerinde ciddi azalma bulundu.

Preeklampsi grubunun plasma kreatinin değerleri 1,7±0,6 mg/dl kontrol grubunun ise 1,3±0,2 mg/dl idi. Her iki grup arasındaki plasma kreatinin değerleri açısından fark vardı. (P=0,01). Ayrıca HELLP sendromu tablosu olan hastaların kreatinin değerleride oldukça yüksek olarak gözlenmiştir.

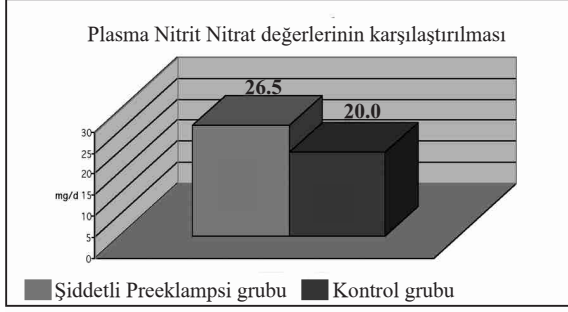
Aynı şekilde idrar kreatinin değerleri de preeklampsi grubunda 142±57 mg/dl kontrol grubunda 108±40 mg/dl olarak saptandı. İdrar kreatinin değerleri açısından da çalışma ve preeklampsi grupları arasında istatistiksel fark tespit edildi (P=0,03). Preeklampsi hastalarda kreatinin değerleri daha yüksek olarak bulundu.

Aynı şekilde her iki grup arasında fark saptanan diğer bir biokimyasal parametre ise ürik asit değeri idi (P<0.001). Preeklampsi grubunda ürik asit değeri 8.9±2 mg/dl idi ve normal değerler arasında bulundu.

Tablo I:

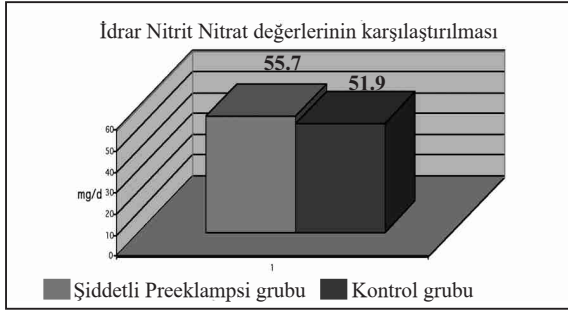
Parametreler	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	İstatistiksel Değer
Yaş (yıl)	28,6±6	26,8±5	P=0.2
Gestasyonel yaş (hafta)	32±3	30±4	P>0.05
Sistolik TA (mmHg)	170±16	115±16	P<0.001
Diastolik TA (mmHg)	104±10	76±10	P<0.001
Proteinüri >+2	20/23	0/30	
Ürik Asit (mg/dl)	8.9±2	3,7±1	P<0.001
Serum Kreatinin (mg/dl)	1,7±0,6	1,3±0,2	P=0,01
İdrar kreatinin	142±57	106±39	P=0,03
Plasma total nitrit+nitrat değerleri (mg/dl)	26.5±7.6	20.0±6.3	P=0.009
İdrar nitrit+nitrat değerleri (mg/dl)	51.9±11	55.7±9.9	P>0.05

Çalışmamızda amaçlanan nitrik oksit sentezinin göstergesi olarak total nitrit-nitrat değerlerinin belirlenmesi idi. Preeklampsi grubunda saptanan plazma total nitrit-nitrat değerleri 26.5±7.6 mg/dl idi. Buna karşın kontrol grubunda ise 20.0±6.3 mg/dl olarak saptandı. Çalışma grubunda plasma nitrit-nitrat değerleri anlamlı derecede yüksek olarak gözlemlendi (P=0.009) (Tablo I).



Şekil 1:

Ancak idrar nitrit-nitrat değerlerinin karşılaştırılmasında aynı fark saptanmadı. Preeklampsisi grubunun idrar nitrit-nitrat değeri 51.9 ± 11 mg/dl, iken kontrol grubunda bu değer 55.7 ± 9.9 mg/dl idi. P değeri 0.30 olarak saptandı ve bu anlamlı farkın olmadığı yönünde değerlendirildi ($P > 0.05$).



Şekil 2:

TARTIŞMA

Bilindiği gibi preeklampsisi ve eklampsisi çok öncelerden beri maternal fetal mortalite ve morbilite artışında önemli bir etken olmuştur. Bugüne kadar yapılan pek çok çalışma hastalığın teoriler hastalığı tanımlanmasını değiştirememiştir. Ancak ortaya konan yeni bulgular patofizyolojiyi anlamamıza yardım etmektedir. Bugün endotel hücrelerinin fonksiyon bozukluğunun hastalığın oluş mekanizmasında büyük rol oynadığı bilinmektedir (2,8). Bunlarda prostasiklin yapımı azalışı ve prostasiklin ile tromboksan A2 arasındaki dengenin bozulmuşu iyi dökümanite edilmiştir. Ancak hastalığın sebebini yada bu dengenin bozulma sebebini tam ortaya koyamadığından çalışmalar diğer vazoaktif mediatörler üzerinde de sürdürülmektedir.

Endotel hücrelerinde üretilen ve vazomotor tonus üzerine oldukça etkili bir diğer temel mediatör de nitrik oksittir. Çeşitli çalışmalarla endotelial kaynaklı nitrik oksitin vasküler tonusun sürdürülmesinde önemli rol oynadığı ortaya konmuştur. Bu bilgi ışığında birçok

araştırmacı preeklampsisi patogenezinin nitrik oksit yapımında azalmaya bağlı olabileceğini düşünmüş ve bu konudaki hipotezlere dayanarak birçok çalışma yapılmıştır. Ancak yapılan pek çok çalışmada çok farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda plasmada nitrik oksitin hızla metabolize olduğu düşünülerek idrar nitrat ve nitrit değerleri ölçülmüştür.

Bizim çalışmamızda orta ve ağır preeklampitik hastalarda potent vazodilatator olan nitrik oksit sentezinin azaldığı hipotezine dayandırılmıştır. Azalmış nitrik oksit sentezinin preeklampitik hastalarda artmış vasküler dirence yol açtığı iddia edilmiştir. Çalışmamızda nitrik oksit sentezinin preeklampitik ve normal gebelik arasında farklı olup olmadığı araştırılmıştır. Bulgularımız preeklampitik hastalarda nitrik oksit metabolitlerinin plasmada artmış olduğunu göstermiştir. Ancak aynı anlamlı fark nitrik oksit sentezinin daha stabil bir belirteci olan idrar ölçümlerinde saptanamamıştır. Preeklampsisi ve kontrol grubunun idrar örneklerinde total nitrit ve nitrat değerleri açısından fark yoktur.

Silver ve arkadaşlarının 21 ağır preeklampitik gebe üzerinde yaptığı karşılaştırmalı bir çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde nitrik oksit metabolitlerinin plazma düzeyleri yüksek olarak saptanmıştır⁽⁹⁾. Preeklampside nitrik oksit sentezini artmış bulan diğer bazı çalışmalarda da bu artışın preeklampsisiye karşı oluşan endoteldeki vazodilatasyon cevabının bir sonucu olabileceği düşünülmüştür^(10,11). Davidge ve arkadaşlarının preeklampitik gebeler üzerine yaptıkları çalışmada da plazma nitrik oksit metabolitleri düzeyinde farklılık saptamamışlardır⁽¹²⁾. Bu bizim bulgularımıza uymamaktadır. Bütün bu bulgular ağır preeklampsisi patogenezinde nitrik oksit sentezinin baskılandığı hipotezini desteklememektedir.

Benedetto ve arkadaşları nitrik oksit sentezinin preeklampsinin ağırlığı ile orantılı olarak arttığını iddia etmiştir⁽¹³⁾. Ancak bu görüş her ne kadar ağır preeklampsisi olgusu sayımız istatistik anlamlılık düzeyine erişme de bizim bulgularımızla desteklenmemiştir.

Ancak literatürde, nitrik oksit sentezini artmış bulan yayınların aksine, orta ve ağır preeklampitik gebelerde serum nitrit ve nitrat düzeyinde normotansif gruba göre azalma tespit etmiş çalışmalarda yayınlanmıştır^(14,15).

Nitrik oksit sentez aktivitesini ölçen çalışmalar genellikle plazma örnekleri üzerinden yürütülmüştür. Plazma ölçümleri, doku nitrik oksit sentezi aktivitesi ölçümleri ile desteklenmiştir. Ancak nitrik oksitin metabolitleri olan nitrit ve nitrat idrar ile de atılmaktadır. Davidge ve arkadaşlarının çalışmasında plazma

ölçümlerinin yanında idrar nitrit ve nitrat değerlerinde karşılaştırmıştır. Bu çalışmada 14 preeklampitik, 20 normotansif hasta ile karşılaştırılmıştır. Plazma nitrit nitrat değerleri preeklampitik ve normotansif grupta farklı bulunmazken idrar değerlerinde preeklampitik grupta anlamlı bir azalma saptanmıştır⁽¹²⁾. Bizim çalışmamızda ise bulgular bu sonuçları desteklememektedir. Plazma nitrit nitrat değerlerinde preeklampitik grupta anlamlı bir artış saptanmışken idrar nitrit nitrat atılımında gruplar arasında fark gözlenmemiştir. Davidge arkadaşları azalmış nitrit nitrat atılımının nitrik oksit sentezinin azalmasının sonucu olabileceğini iddia etmişlerdir.

Plazma nitrik oksit metabolitleri ölçümleri arasında bir fikirbirliği oluşmamıştır. Mc Carthy ve arkadaşları hem plazma nitrit nitrat düzeylerinde hem de kültür edilmiş endotel hücrelerindeki nitrik oksit sentetaz aktivitesinde artma tespit etmişlerdir. Bütün bu sonuçlar ışığında preeklampsinin sadece nitrik oksit sentez eksikliğine bağlanması fikrinin tekrar gözden geçirilmesini önermektedirler⁽¹⁶⁾. Bu bulgular bizim çalışmamız sonuçları ile uyumludur.

Pek çok çalışma, vasküler sistem regülasyonunda rol oynayan ve vasodilatasyon sağlayan nitrik oksit sentezinin östrojen etkisi altında arttığını göstermiştir. Rosselli ve arkadaşları yaptığı çalışmada postmenopozal hormon replasman tedavisi olan hastalarda serum nitrit ve nitrat değerlerini ölçmüştür. Hormon replasman tedavisi amacı ile devamlı transdermal 17β östradiol uygulanan çalışma grubu ile karşılaştırılmıştır. Serum nitrit nitrat değerleri çalışma grubunda yüksek bulunmuş ve östrojen tedavisinin nitrik oksit sentezini arttırdığı gösterilmiştir⁽¹⁷⁾. Aynı şekilde gebelikteki artmış östrojen düzeylerinin de nitrik oksit sentezini artırarak vasküler tonusun sağlanmasına ek katkıda bulunmaktadır. Gebelikte görülen bu abartılı cevap vazokonstriktör etkilere karşı vasodilatasyonu sağlayarak periferik direnci düşürmektedir. Bu bilgilerin ışığında preeklampitik hastalarda nitrik oksit sentez azlığı ile periferik dirençte oluşan artışın klinik tabloyu oluşturabileceği ileri sürülmüştür.

Nitrik oksit sentezini etkeleyen daha farklı parametreler üzerinde de çalışmıştır. Bunlardan birisi nitrik oksit sentetaz inhibitörü olan dimetil arginin üzerine Fickling ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmadır. Bu çalışmada preeklampitik gebelerde plazma dimetil arginin düzeyi yüksek olarak bulunmuştur. Bununla nitrik oksit sentezini azaltan bir etken olduğu düşünül-

mektedir⁽¹⁸⁾. Sorrel ve arkadaşları serbest hemoglobin konsantrasyonundaki artışın preeklampitik gebelerde nitrik oksiti inaktive ve edebileceği görüşünü ileri sürmüşlerdir⁽¹⁹⁾.

Tüm bu çalışmaların planlanmasında ve verilen değerlendirilmesinde gözardı edilen bazı noktalar vardır. Bunlardan birisi alman diet ile nitrit düzeylerinde oluşabilecek değişikliklerdir. Yayınlanan çalışmaların hepsinde standart bir diet kontrolü yapılmaksızın uygulanmıştır. Bunda da preeklampitik kadınların tanı konduktan kısa bir süre sonra doğum yapmalarının payı vardır. Bir diğer önemli noktada bu çalışmalarda renal klirensteki değişikliklerin gözardı edilmiş olması ve spot idrarın kullanılmasıdır. Çünkü 24 saatlik idrarda nitrit nitrat ve kreatinin bakma daha doğru olmakla birlikte pratik bir uygulama değildir. Ayrıca nitrik oksit labil bir moleküldür ve endotel dışında santral ve periferik sinir sistemi, böbrek, trombosit polimorfonükleer lökositler gibi pekçok doku ve hücrede de sentezlenmektedir. Bu nedenlerden dolayı plazma ve idrar nitrat ve nitrit düzeyi tek başına endotel kaynaklı nitrik oksiti yansıtmayabilir.

Bütün bu çalışmaların ışığında kendi bulgularımızı da katarak preeklampsideki patofizyolojinin tek başına nitrik oksit üretim yetersizliğine bağlanması bizce de uygun değildir. Nitrik oksit sentez azlığının kesin olarak saptanması bile, ki bizim bulgularımız bu hipotezi desteklememektedir, preeklampsinin multisistemik etkilerini açıklamakta yetersiz kalır. Ancak yine de preeklampside nitrik oksitin patofizyolojide rol oynayan muhtemel bir mediatör olmadığını söylemek içinde henüz veriler yeterli değildir. Ayrıca nitrik oksit sentezinin hipertansiyon geliştikten sonra kompensatuar olarak artmayışında preeklampsiden sonra gelişen bir sentez defekti olabileceğini düşündürür. Bundan sonraki çalışmaların bu noktayı da gözönüne olması gerekmektedir.

Literatürde farklı görüşler içeren çalışmalara ek olarak bizim bilgilerimiz preeklampik hastalarda nitrik oksit sentezinin azaldığı savını desteklememektedir. Ancak nitrik oksitin preeklampisi patofizyolojisinde oynadığı rolü aydınlatmak ve endotel fonksiyon bozukluğunun işleyişini ortaya koymak için intrauterin gelişme geriliği olgularını da ayrı bir grup olarak içine alan yeni ve daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç görülmektedir.

TEŞEKKÜRLER

Çalışmamızın istatistiklerine çok değerli katkıları olan Sayın Prof. Dr. Haydar Sur Bey'e çok özel teşekkürlerimizi sunarız.

KAYNAKLAR

- Sibai BM. Hypertansion in pregnancy. In: Roberts WE ed. Medical complications during pregnancy. Obstetrics and gynecology clinics of North America. December 1992; 19: 4: 615- 32.
- Mignini LE, Villar J, Khan KS. Mapping the theories of pre-eclampsia: The need for systematic reviews of mechanisms of the disease. Am J Obstet Gynecol 2006; 194: 317- 21
- Myatt L, Brewer A, Brockman DE. The action of nitric oxide in the perfused human fetal placental circulation. Am. J. Obstet. Gynecol 1991; 164: 687- 92.
- Gude NM, King RG, Brennecke SP. Role of endothelium-derived nitric oxide in maintenance of low fetal vascular resistance in placenta. Lancet 1990; 336: 1589- 90.
- Hidetaka Izomi, MD PhD, Yasua Makino, MD, Koichi Shirakawa. Role of nitric oxide on vasorelaxation in human umbilical artery. Am. J. Obstet. Gynecol 1995; 172: 1477- 84.
- Lowenstein CJ, Dinerman JL, Snyder SH. Nitric Oxide: a physiologic messenger. Ann Intern Med 1994; 120: 227- 37.
- Han Moshage, Bart Kol, Johannes R Hinfluenza nitrite and nitrate determinations in plasma. A critical evaluation. Clinical Chemistry 1995; 41: 6 896)
- Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathophysiology of preeclampsia. Current concepts. AJOG review. Am J Obstet Gynecol 1998;
- Richard K.Silver MD Michael J.Kupfermine MD.Tanya L. Russel BA. Evaluation of nitric oxide as a mediator of severe preeclampsia. Am. J. Obstet. Gynecol. 1996; 175: 103- 17.
- Shaamash AA, Elsnosy ED, Makhlof AM, Zakhari MM, İbrahim OA, El-Dien HM. Maternal and fetal serum nitric oxide concentrations in normal pregnancy,pre-eclampsia and eclampsia. Int J Gynaecol Obstet 2000; 68: 207- 14.
- Smarason AK, Allman KG, Young D, Redman CW. Elevated levels of serum nitrate, stable end product of nitric oxide, in women with pre-eclampsia. Br J Obstet Gynaecol 1997; 104: 538- 43.
- Sandra T. Davidge PhD. Christopher P. Stranko BS and James M. Urine but not plasma nitric oxide metabolites are decreased in women with preeclampsia . Am. J. Obstet. Gynecol. 1996; 174: 1008- 13.
- Benedetto C, Marozio L, Neri I, Giarola M, Volpe A, Facchinetti F. Increased L-citrulline/L-arginine plasma ratio in severe preeclampsia. Obstet Gynecol. 2000; 96: 395- 99.
- Var A, Yıldırım Y, Onur E, Kuscu NK, Uyanık BS, Kayhan G, Guvenç Y. Endothelial dysfunction in preeclampsia. Increased homocysteine and decreased nitric oxide levels. Gynecol Obstet Invest 2003.
- Seligman. SP. Buyon JP. Clancy RM. Young BK. Abramson SB. The role of nitric oxide in the pathogenesis of preeclampsia. Am. J. Obstet. Gynecol. 1994; 171: 944- 8.
- Mc Carthy AL. Woolfsan RG. Raju SK. Paston L. Abnormal endothelial cell function of resistance arteries from women with preeclampsia. Am. J. Obstet. Gynecol. 1993; 163: 1323-30.
- Rosselli M. Imthurn B. Keller PJ. Jackson EK. Dubey RK. Circulating nitric oxide (nitrite/nitrate) levels in postmenopausal women substituted with 17β-estradiol and norethisterone acetate Hypertansion 1995; 25: 848- 53.
- Fickling SA. Williams D. Wallace P. Nussey SS. Whitley GSJ. Plasma cocentrations of endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in normal pregnancy and preeclampsia. Lancet 1993; 342: 242- 3.
- Sorrel PM, Lindsay DC. Poole Wilson PA. Collins P. Hypotesis: Inhibition of endotelhium derived relaxing factor by haemoglobine in the pathogenesis of preeclampsia Lancet 1990; 336: 1030.