

Preeklampsi ve Eklampside Plazma Endotelin-1 Düzeyleri

PLASMA ENDOTHEUN-1 LEVELS IN PREECLAMPسيا AND ECLAMPسيا

Meral ABAN*, Murat YAYLA*, Halil KAYA**, A.Ceylan ERDEN*

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi *Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, "Nükleer Tıp ABD, DİYARBAKIR

ÖZET

Amaç: Preeklampsi ve eklampsi olgularında plazma Endotelin-1 (ET-1) düzeylerini karşılaştırmak.

Çalışmanın Yapıldığı Yer: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Diyarbakır

Materyel ve Metod: Gebeliğin 3.trimesterindeki 13 preeklampşik, 17 eklampşik ve 10 normal gebenin yaş, gebelik sayısı, gebelik haftası, sistolik ve diastolik kan basınçları, MAP, ALT, AST, trombosit sayısı proteinüri ve plazma ET-1 düzeyleri prospektif olarak araştırıldı.

Bulgular: Gruplar arasında yaş ve gebelik sayısı arasında anlamlı farklılık yoktu. Preeklampşik, eklampşik ve toplam-preeklampşik grupların ALT, AST, sistolik ve diastolik kan basınçları, MAP ve proteinüri düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak yükseldi. Trombosit sayısı preeklampşik, eklampşik ve toplam preeklampşik gruplarda kontrol grubundan anlamlı olarak düştü. Plazma ET-1 seviyeleri preeklampşik, eklampşik ve toplam preeklampşik gruplarda kontrol grubundan anlamlı olarak yükseldi ($p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.001$). Eklampşik grubun plazma ET-1 seviyesi preeklampşik gruptan yükseldi fakat bu farklılık anlamlı değildi ($p>0.05$).

Sonuç: Preeklampşik ve eklampşik olgularda yüksek bulunan plazma ET-1 düzeyleri bir vasküler hasar göstergesidir. Yüksek bulunan değerlerin klinik yönetimde değerli olabileceğini düşünmekle birlikte preeklampşik ve eklampşik olguların ayırımında bir özellik göstermediğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Preeklampsi, Eklampsi, Endotelin-1

T Klin Jinekoloj Obst 1996, 6:42-46

SUMMARY

Objective: To compare endothelin-1 (ET-1) levels in preeclampsia and eclampsia.

Insitution: Dicle University, Medical Faculty, Departments of Obstetrics and Gynecology, Nuclear Medicine, Diyarbakır

Material and Method: Age, gravidity, gestational age, systolic and diastolic blood pressure, MAP, ALT, AST, platelet count, proteinuria and plasma levels of ET-1 of 13 preeclamptic, 17 eclamptic and normal pregnant were investigated prospectively in the third trimester of pregnancy.

Results: There was not any significant difference in age and gravidity between the groups. In preeclamptic and eclamptic groups, ALT, AST, systolic and diastolic blood pressure, MAP levels, proteinuria levels were significantly higher in preeclamptic, eclamptic and preeclamptic groups than the control group ($p<0.05$, $p<0.005$, $p<0.001$). Levels of ET-1 in eclamptic group were higher than preeclamptic group but this difference was not significant ($p>0.05$).

Conclusion: Elevated levels of ET-1 in preeclamptic and eclamptic cases can be used as a predictor of vascular damage. While we think that they may have a precious value in clinical management, we did not find any correlation in the differentiation of preeclampsia and eclampsia.

Key Words: Preeclampsia, Eclampsia, Endothelin-1

T Klin J Gynecol Obst 1996, 6:42-46

Preeklampsi, fizyopatolojisi tam olarak açıklanmayan bir sendrom olup etyolojisi ile ilgili çeşitli gör-

rüşler öne sürülmüş, erken tanı ve takibinde de bir çok değişken etken üzerinde durulmuştur. Son yıllarda fetomaternal vasküler uyumsuzluk ve buna bağlı ortaya çıkan bazı faktörler geniş araştırma konusu olmuştur (1-7). Özellikle damar endotel hasarının bir belirteci olan endotelin bunlardan biridir (8-11).

Geliş Tarihi: 26.07.1995

Yazışma Adresi: Dr.Meral ABAN
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD,
21280, DİYARBAKIR

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda preeklampsi eklampsi, kronik hipertansiyon ve HELLP sendromlu hastalarda plazma ET-1 düzeyleri ayrı ayrı incelendiği

halde preeklampsi ile eklampsi hastalar arasında ET-1 düzeylerinin karşılaştırılmasına pek dikkat çekilmemiştir. Çalışmamızda, klinik açıdan farklılık gösteren preeklampsi ve eklampsi hastalarında endotel hasar dereceleri arasında bir farklılık olup olmadığını ET-1 düzeylerini inceleyerek araştırmaya çalıştık.

MATERYEL VE METOD

Bu çalışmada Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında Ocak 1993 - Mart 1994 tarihleri arasında yatarak takip ve tedavi gören, preeklampsi-eklampsi tanısını almış 30 hasta incelemeye alındı. Hastaların 13'ü preeklampsi, 17'si eklampsi idi ve 28-40 gebelik haftaları arasında yer alıyordu. Kontrol grubu olarak, kan basıncı 140/90 mmHg'nin altında olan, proteinürisi olmayan, 28-40 gebelik haftaları arasındaki 10 sağlıklı gebe seçildi.

Dinlendirildikten sonra 6 saat arayla ölçülen kan basınçları en az 140/90 mmHg olan ve 24 saatlik idrarda 300 mg veya daha fazla proteinürisi olan gebeler preeklampsi olarak kabul edildi. Hikayesinde kronik hipertansiyon veya renal hastalık tarif eden olgular inceleme grubuna alınmadı.

Epilepsi hikayesi ve diğer konvulsyon yapabilecek patolojiler ekarte edilerek, konvulsyon geçiren olgular eklampsi olarak kabul edildi. Ağır preeklampsi ve eklampsi olgularının tedavisinde magnezyum sülfat kullanıldı. Hiçbir olguda diüretik uygulanmadı.

Gebelerde ortalama arteriel kan basıncı (MAP): (Sistolik basınç + 2xDiastolik basınç) /3 olarak hesaplandı.

Hastaların 24 saatlik idrarları Esbach tüpüne, Esbach miyari ile konularak 24 saat bekletildikten sonra günlük protein miktarı ölçüldü.

ALT ve AST değerleri için hastaların antekübital veninden alınan venöz kanlar Biyokimya laboratuvarında

Beckman-Synchron Cx-5 otoanalizöründe değerlendirildi.

Çalışmaya alınan tüm hastaların trombosit sayıları Coulter -JS otomatik kan sayıcısında sulu sistem ile sayıldı.

ET-1 düzeyleri için, travay ve tedavi öncesinde olmalarına dikkat edilerek her hastanın antekübital veninden 7.5 mM EDTA ve aprotinin (500 KIU/ml) içeren tüplere 5 cc venöz kan alındı. Alınan kanlar 2000 devirde 10 dk. santrifüj edilerek trombositlerden fakir plazmaları elde edildi. Plazmalar -20 °C'de saklandı. ET-1 düzeyleri Nükleer Tıp Anabilim Dalında RIA tekniği ile ölçüldü. Ölçümler, işaretlenmemiş ET-1 ve I ile işaretlenmiş belirli miktardaki sentetik ET-1'in kompetisyon mekanizması ile yapıldı. Antikor tarafından bağlanan radyoaktif madde miktarı, daha önceden eklenmiş olan ve radyoaktif olmayan IgG konsantrasyonu ile karşılaştırıldı. ET-1 ile bağlı antikorlar ikinci bir antikor kapsayan Amerlex M solüsyonu ile reaksiyona «okuldu. Bu solüsyon içindeki magnetik polimer cisimleri magnetik araştırmaya tabi tutularak üstte kalan kısım damıtıldı. Ölçülen radyoaktivite, işaretli ET-1 miktarını gösterdi. İşaretlenmiş ET-1 konsantrasyonu standart eğri yardımı ile Interpole edildi.

Elde edilen sonuçlar Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Bu karşılaştırma için Minitab istatistik paket programı kullanıldı (Minitab release 5-1 October 1985), p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

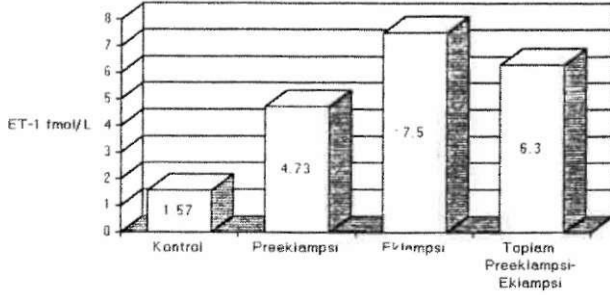
Preeklampsi, eklampsi ve gruplarının klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Kontrol grubu ile preeklampsi grubu arasında yaş, gebelik haftası, gebelik sayısı, ALT, AST, trombosit sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık

Tablo 1. Preeklampsi, eklampsi, toplam preeklampsi+eklampsi ve kontrol grubunun klinik ve laboratuvar özellikleri.

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of the preeclampsia, eclampsia, total preeclampsia-eclampsia and control groups.

	Preeklampsi n-13	Eklampsi n-17	Toplam Preeklampsi+Eklampsi n-30	Kontrol n-10
	Ortalama±SD	Ortalama±SD	Ortalama±SD	Ortalama±SD
Yaş	32.60±6.60	28.82±8.06	28.77±8.10	27.90±4.63
Gebelik Haftası	31.69±4.40	32.83±4.75	32.33±4.56	34.70±4.19
Gebelik Sayısı	5.93±4.70	3.70±3.63	4.67±4.21	2.20±1.13
Sistolik Basınç (mmHg)	167.69±17.87	171.76±8.76	170.00±18.19	109.00±9.94
Diastolik Basınç (mmHg)	109.23±11.88	113.53±16.93	111.67±14.87	73.00±8.23
MAP (mmHg)	128.68±12.38	132.91±16.42	131.08±14.72	84.97±8.20
ALT (IU/dl)	70.80±54.00	149.00±174.00	115.10±139.50	41.00±48.90
AST (IU/dl)	65.20±42.80	121.30±122.50	97.00±99.20	32.20±38.50
Trombosit /mm ³	248077±117002	198176±87670	219800±102653	325000±65021
Proteinüri (g/gün)	3.93±1.62	3.76±2.14	3.84±1.91	0.19±0.18
ET-1 (fmol/L)	4.73±4.98	7.50±6.53	6.30±5.98	1.57±0.67



Şekil 1. Preeklampsi, Eklampsi, Toplam Preeklampsi-Eklampsi ve Kontrol gruplarının ET-1 değerleri.

Figure 1. ET-1 levels of preeclampsia, eclampsia, total preeclampsia-eclampsia and control groups.

bulunmadı ($p>0.05$). Sistolik ve diastolik arteriyel basınç, MAP, ALT ve AST değerleri eklampşik grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$). ET-1 değerleri eklampşik grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$).

Preeklampşik ve eklampşik hasta grupları karşılaştırıldığında yaş, gebelik haftası, gebelik sayısı, sistolik ve diastolik arteriyel basınç, MAP, ALT, AST, trombosit sayısı, proteinüri ve ET-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Kontrol grubu olarak alınan 10 normal gebenin klinik ve laboratuvar özellikleri, 13 preeklampşik ve 17 eklampşik toplam 30 hasta ile karşılaştırıldığında, yaş, gebelik haftası, gebelik sayısı, açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Preeklampşik-eklamşik grupta sistolik ve diastolik arteriyel basınç ile MAP kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksekti ($p<0.001$). ALT, AST düzeyleri ve trombosit sayısı kontrol grubuna göre preeklampşik-eklamşik grupta istatistiksel olarak yüksekti ($p<0.001$).

Kontrol grubu ile preeklampşik-eklamşik grubun ET-1 düzeyleri karşılaştırıldığında, preeklampşik-eklamşik grubun ET-1 düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.001$).

Kontrol grubu ile preeklampsi, eklampsi ve toplam preeklampsi-eklampsi grubunun ET-1 düzeyleri şekil 1'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Preeklampsi-eklampsi etiolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte, fetomaternal vasküler bozukluk bugün için üzerinde durulan teorilerden biridir. Normal plasentasyon için gerekli trofoblastik invazyonun oluşmasına veya yetersiz oluşması sonucu ortaya çıkan faktörlerin sistemik ve uteroplasental dolaşımında subletal endotel hasarına neden oldukları ve bu şekilde hastalığın başladığı ileri sürülmektedir (3,4). Endotel hasarı intravasküler koagülasyon sisteminin kronik aktivasyonuna neden olmaktadır (5,6). Bu hasar sonucu vazodilatatör ve antikoagülan maddelerin yapımı azalır, hasara

uğrayan endotel bölgesinde trombosit agregasyonu ve pıhtı oluşumu gerçekleşir. Aktive trombositlerden TXA2 ve serotonin salınımı sonucu vazospazm ve trombosit agregasyonu gerçekleşir. Bu da endotel hasarını fazlaştırır, hasara uğramış endotelden de mltojen maddeler salgılanarak bir kısır döngü oluşur (7).

Intravasküler sahadan sıvı kaybı ve pressör maddelere karşı artan hassasiyet klinik olarak preeklampsiyi ortaya çıkarmaktadır (3). Bu bulgular, son yıllarda gittikçe güçlenen "preeklampsi fizyopatolojisinde temel bozukluğun endotel hasarı olduğu görüşü"nü desteklemektedir. Preeklampside görülen bu endotel hasarı sırasında endotelin denilen maddeler ortaya çıkar. Endotelinler bugüne kadar keşfedilmiş en etkili doğal vazokonstriktörlerdir. Endotelinlerin vazokonstriktör etkileri anigitensin -II'den 10 kez daha fazladır (8).

Endotelinler esas olarak endotel hücrelerinden sentezlenip salgılanan ve parakrin olarak, salgılandığı yerin yakınındaki düz kas hücreleri üzerine etki eden bir peptid grubudur. Endotelinin ET-1, ET-2, ET-3, ET-4 olmak üzere dört ayrı izoformu vardır. ET-1 periferde, koroner damarlarda ve renal kan damarlarında daha çok bulunur, ET-4 ise primer olarak barsak kökenlidir. ET'ler, 21 aminoasitten oluşan bir peptid olup önce 38 veya 39 aminoasitli büyük ET olarak salınıp daha sonra metalloproteazlarca biyoaktif forma dönüştürülür. Büyük ET'li biyoaktif ET'ne dönüştürenler nötrofil proteazlardır (9).

Gebelikte endotelin düzeyi, gebelik öncesi değerlere göre düşmektedir (10). Endotelinin yüksek olduğu olgularda, doğumdan 48 saat sonra ET düzeyi normale dönmektedir (11). Preeklampşik gebelerde hastalığın ortaya çıkışından önceki dönemde yapılan çalışmalarda fibronektin ve atrial natriüretik peptid (ANP) gibi maddelerin aksine ET değerlerinin maternal serumda yükselmediği gösterilmiştir (9-11).

Preeklampsidedeki endotelin artışının mekanizması hakkında değişik görüşler vardır. Endotel tabakasının anatomik sınırlardaki harabiyete sonucu buradaki TE-1'in kan dolaşımına karışması, etkilenmiş endoteliumda ET-1'in anormal üretimi veya endotelinin dolaşımdan temizlenmesinde bir defekt olması gibi görüşler öne sürülmüştür (12,13). Normal bir gebe ile karşılaştırıldığında plazma volümündeki dağılımın farklılığı da preeklampsidede önemli bir faktör olabilir (13).

ET-1 spesifik membran reseptörüne bağlanarak intrasellüler biyokimyasal iletiye yol açar. Bu etkisi ile fosfolipaz-c uyarılır, intrasellüler kalsiyum mobilizasyonu olur, intrasellüler kalsiyum artışı proteinkinaz-c'yi aktive eder ve bunun sonucunda düz kas kasılması gerçekleşir. Böylece endotelinin vazokonstriktör etkisi ortaya çıkar (14,15).

Endotel hücreleri; prostasiklin, heparin sülfat, trombosit aktive edici faktör ve endotelin üretilen salma yeteneğine sahiptirler (16). Bu mediatörler birbirleri üzerine de düzenleyici etki ederler. Preeklampsi-eklampsi

side endotel hasarı olduğu, endotel hasarı sonucunda da ET artışı olduğu gösterilmiştir. ET artışı renal ve plasental kan akımlarında düşüğe neden olmaktadır (11,17).

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda normotensiflerle preeklampitikler, kronik hipertansiyonlular ile HELLP sendromluların plazma ET-1 düzeyleri karşılaştırılmıştır (9,10,11,14,17). Yukarıda adı geçen çalışmalarda preeklampitik ve eklampitik hastaların plazma ET-1 düzeyleri karşılaştırılmasına dikkat çekilmemiştir. Biz çalışmamızda bu karşılaştırmayı vurgulamak istedik.

Nova ve arkadaşları (9), yaptıkları çalışmalarında 14 normotansif gebe ile 23 preeklampitik ve 4 HELLP sendromlu hastanın plazma endotelin düzeylerini karşılaştırmışlardır. Preeklampitik ve HELLP sendromlu hastaların ET düzeylerini, normotansif gebelerin ET düzeylerinden anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Ayrıca HELLP sendromu olan hastaların endotelin düzeylerini preeklampitik gruptan daha yüksek bulmuşlar ve endotelin düzeyininin hastalığın şiddeti ile doğru orantılı olarak arttığını savunmuşlardır.

Kamoy ve arkadaşları (17), gebelik+hipertansiyonu olan 8 hastada plazma ET-1 düzeylerinin normotansif gebe ve gebe olmayanların ET-1 düzeylerine göre artmış olduğunu göstermişlerdir.

Taylor ve arkadaşları (11), maternal plazma ET-1 düzeylerini 10 preeklampitik gebede seri olarak ölçmüşler ve klinik olarak preeklampsisi gelişmeden önce ET-1'in yükselmediğini, ancak preeklampsinin klinik olarak ortaya çıkışından sonra ET-1 düzeylerinin yükseldiğini göstermişlerdir. Buna karşılık vasküler endotel yaralanmasını belirtici olan fibronektin ve faktör VIII antijeninin preeklampsinin klinik semptomları ortaya çıkmadan önce yükseldiğini göstermişlerdir.

Schiff ve arkadaşları (10) çalışmalarında 14 gebelik+hipertansiyonlu, 12 kronik hipertansiyonlu, 17 normotansif ve 18 gebe olmayan kadının serumlarında ET-1 düzeylerine bakmışlar, preeklampitik grubun ET-1 düzeylerini normotansif ve kronik hipertansiyonlu gebe grubundan anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Gebe olmayan kadınların ET-1 düzeylerini de normotansif gebelerden daha yüksek bulmuşlardır.

Magnezyum sülfat tedavisi uygulanan preeklampitik ve eklampitik hastaların plazma ET-1 düzeyleri tedavi öncesi değerlerinden daha düşük bulunmuştur (14).

Çalışmamızda normotansif gebelerin ET-1 düzeyleri ile karıştırdığımızda preeklampitik gebelerin plazma ET-1 düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğunu saptadık ($p<0.05$). Aynı anlamlı farklı eklampitik gebeler ile normotansif gebeler arasında da bulduk ($p<0.05$).

Çalışmamızda eklampitik ve preeklampitik gebelerin plazma ET-1 düzeylerini karşılaştırdığımızda, eklampitik

grubun ortalama ET-1 değerini (7.50 fmol/L), preeklampitik grubun ET-1 değerinden (4.73 fmol/L) yüksek bulduk. Ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını saptadık ($p>0.05$).

Eklampsisi, preeklampsinin klinik olarak daha ağır bir şekli ise de özellikle ağır preeklampitik hastalardaki vasküler hasar eklamptiklere göre daha fazla olabilmektedir (18). Nitekim çalışmamızda da bazı preeklampitiklerin ET-1 düzeylerini bazı eklamptiklerin ET-1 düzeylerinden daha yüksek bulduk. Düşüncemize göre, eklampsisi, preeklampsinin tüm sürecini tamamlamadan ortaya çıkabilmekte ve tipik endotel hasarı belirteçleri her olguda saptanmayabilmektedir. Bu görüşümüze benzer olarak Nova ve arkadaşları (9), ET-1 düzeyinin maternal sistolik ve diastolik kan basıncı ile ilgili olmadığını fakat HELLP sendromu ile yani hastalığın ağırlık derecesi ile ilgili olduğunu bildirmiştir.

Preeklampsisi-eklampsisi henüz fizyopatolojisi tam olarak bilinmeyen, maternal ve fetal morbidite ve mortaliteye neden olan bir hastalıktır. Endotelin, preeklampsisi ve eklampsinin fizyopatolojisinde rol oynayan bir peptid olup hastalığındaki endotel hasarın bir göstergesidir. Endotelin, preeklampsisi ve eklampside normalin üzerinde değerler göstermekle beraber, preeklampsisi ve eklampsisi ayırımında özellikle arz etmektedir. Bu konuda, kronik hipertansif ve superimpoze preeklampsisi olguların da yer aldığı geniş serilerde çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Chesley LC. Hypertensive disorders in pregnancy. Newyork: Appleton Century Crofts, 1978: 628.
2. Weiner CP, Brandt J. Plasma antitrombin III activity. An aid in the diagnosis of Preeclampsia-eclampsia. Am J Obstet Gynecol 1982; 142:275-82.
3. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, et al. Preeclampsia. An endothelial cell disorder. Am J Obstet Gynecol 1989; 161:2000-04.
4. Gerlach H, Esposito C, Stern D. Modulation of endothelial homeostatic properties. Annu Rev Med 1990; 41:15-24.
5. Kobayashi T, Terao T. Preeclampsia as chronic disseminated intravascular coagulation. Gynecol Obstet Invest 1987; 24:170-8.
6. Boer K, Ten Gate JW, Sturk A, Borm JJ, Treffers PE. Enhanced thrombin generation in normal nad hypertensive pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1989; 160:95-100.
7. Şen C, Madazlı R, Ocak V. Gebelikte hipertansiyon tanım ve sınıflandırma. Perinatoloji Dergisi, 1993; 1:7-10.
8. Firth JD, Ratcliffe PJ, Raine AEG, Ledingham JGG, Endotelin. An important factor in acute failure. Lancet 1988; 2:1179-81.

9. Nova A, Sibai BM, Barton JR, Mercer BM, Mitchell MD. Maternal plasma levels of endothelin. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:724-7.
10. Schiff E, Ben-Baruch G, Peleg E, Rosenthal T, Akoley M, Mashiach S. Immunoreactive circulating endothelin-1 in normal and hypertensive pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:624-8.
11. Taylor RN, Varma M, Teng NH, Roberts JM. Women with preeclampsia have higher plasma endothelin levels than women with normal pregnancies. *J Clin Endocrinol Metabol* 1990; 71:1675-7.
12. Nakajo S, Sugiura M, Snajdan RM, Boechu FH, Inogami T. Solubilization and identification of human placental endothelin receptor endothelin receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 164:205-11.
13. Usuki S, Saitoh T, Sawamura T, Suzuki N, et al. Increased maternal plasma concentrations of endothelin-1 during labor pain or in delivers and the existence of large amount of endothelin in amniotic fluid. *Gynecol Endocrinol* 1990; 4:9-19.
14. Mastrogiannis DS, O'Brien WF, Krammer J, Benoi R. Potential role of endothelin-1 in normal and hypertensive pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:1711-6.
15. Masaki T. The discovery, the present state, and the future prospects of endothelin. *J. Cardiovasc. Pharmacol* 1989; 13:51-4.
16. Vone JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990; 323:27-36.
17. Kamoy K, Sudo N, Ishibashi M, Yamaji T. Plasma endothelin-1 levels in patients with pregnancy-induced hypertension. *N Engl J Med* 1990; 323:1486-7.
18. Pritchard JD, Mac Donald PC, Gant NF, eds. Hypertensive disorders in pregnancy. In: *Williams obstetrics*, 17th ed. Prentice-Hall Inc Connecticut, 1985: 525-61.