

# Preeklampsi ve Eklampside Maternal Serum Nitrik Oksid ve Total Antioksidan Aktivite Seviyelerinin Önemi

## THE IMPORTANCE OF THE NITRIC OXIDE AND TOTAL ANTIOXIDANT ACTIVITY LEVELS IN PREECLAMPSIA AND ECLAMPSIA

İptisam İpek MÜDERRİS\*, Bülent ÖZÇELİK\*\*, Sabahattin MUHTAROĞLU\*\*\*

\* Doç.Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

\*\* Öğ.Gör.Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

\*\*\* Doç.Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoloji AD, KAYSERİ

### Özet

**Amaç:** Gebeliğin indüklediği hipertansif hastalıklarda (PIH) maternal nitrik oksid (NO) seviyeleri ve total antioksidan aktivitelerinde meydana gelen değişikliklerin araştırılması

**Çalışmanın Yapıldığı Yer:** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Biyokimya AD.

**Materyel ve Metod:** Çalışmaya Kadın-Doğum polikliniğine başvuran 15 hafif preeklampşik, 15 ağır preeklampşik, 15 eklampşik ve kontrol grubunu oluşturmak üzere 15 sağlıklı gebeden oluşan toplam 60 gebe kadın alınmıştır. Bu gebelerden elde edilen serumlarda NO düzeylerine ve total antioksidan aktivitelerine bakılmış, elde edilen sonuçlar tek yönlü ANOVA ve post ANOVA test olarak Scheffe prosedürü ile istatistiksel anlamda değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Yaş ve parite bakımından herhangi bir farklılık bulundurmayan sağlıklı, hafif preeklampşik, ağır preeklampşik ve eklampşik gebelerde NO değerleri sırası ile 481.7±242.4, 385.6±211.4, 241.5±196.6, 240.5±198.8 mmol/L şeklinde olup ağır preeklampşik ve eklampşik grupta kontrol grubuna göre istatistiksel anlamda daha düşük olarak bulunmuştur (p<0.05). Total antioksidan aktiviteleri yönünden gruplar arasında herhangi bir fark tespit edilmemiştir (p>0.05).

**Sonuç:** PIH'lı hastalarda özellikle hastalığın şiddetli olduğu ağır preeklampşik ve eklampşik gebelerde NO düzeylerinde belirgin bir düşüş meydana gelir iken total antioksidan aktivitesinde herhangi bir değişiklik olmamaktadır.

**Anafikir Özeti:** Şiddetli preeklampsi ve eklampside nitrik oksit seviyeleri belirgin derecede düşerken, total antioksidan seviyeleri değişmemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Preeklampsi, Eklampsi, Nitrik oksid, Total antioksidan aktivite

T Klin Jinekoloj Obst 2002, 12:25-29

### Summary

**Objective:** To investigate the changes of maternal serum nitric oxide (NO) and total antioxidant levels in patients with pregnancy induced hypertension (PIH).

**Institution:** Erciyes University, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Biochemistry.

**Material and Methods:** Totally 60 pregnant women composed of 15 mild preeclampsia, 15 severe preeclampsia, 15 eclampsia and 15 healthy pregnant women were included in this study. NO and total antioxidant levels were studied from these patients' sera and results were analyzed by using one way ANOVA and Scheffe procedures.

**Results:** There was no significant difference between groups in age and parity. NO levels were 481.7±242.4, 385.6±211.4, 241.5±196.6, 240.5±198.8 mmol/L respectively in healthy pregnant, mild preeclamptic, severe preeclamptic and eclamptic groups and there was a significant decrease in severe preeclamptic and eclamptic groups than healthy pregnant (p<0.05). Total antioxidant levels were not different between groups statistically (p>0.05).

**Conclusion:** The serum NO levels were found significantly to be decreased in pregnant with severe preeclampsia and eclampsia compared with healthy pregnant. On the other hand, total antioxidants levels did not differ in preeclamptic and eclamptic pregnant than healthy pregnant women.

**Précis:** While the nitric oxide levels decrease in severe preeclampsia and eclampsia, the antioxidant levels have been remaining stable.

**Key Words:** Preeclampsia, Eclampsia, Nitric oxide, Total antioxidant activity

T Klin J Gynecol Obst 2002, 12:25-29

Gebeliğin indüklediği hipertansif hastalıklar (PIH) olarak nitelendirdiğimiz preeklampsi ve eklampsi tüm gebeliklerin yaklaşık olarak %4 ila 14'ünde tespit edilen ve vücuttaki pek çok sistemi etkileyebilen bir hastalık grubudur (1). Bu hastalıkların gerek etyolojilerine gerekse de önceden tahmin edilebilmelerine yönelik pek çok çalışma bulunmasına rağmen bugün için net olarak gösterilebilmiş bir neden ya da kesin bir tanı yöntemi yoktur.

Preeklampside belirtiler geç dönemde, genellikle üçüncü trimesterde görülmesine rağmen, patofizyolojik değişikliklerin erken gebelikte, 8 ila 18. gebelik haftaları arasında başladığına inanılmaktadır (2). Temelde yatan patofizyoloji kesin bilinmese de immunogenetik faktörler ve vasküler duyarlılık artışı temel nedenler olarak görülmekte, meydana gelen vasküler değişiklikler neticesinde maternal kan akımında azalma ve sonuç olarakta perfüzyon

yetersizliği ve hipoksi gelişebileceği belirtilmektedir (1,2).

Hastalığın patofizyolojisinde yatan bu görüştene yola çıkarak son yıllarda preeklampsi ve eklampside nitrik oksid (NO) ve antioksidanlar üzerinde de değişik çalışmalar yapılmaktadır. Damar endotelinde bulunan nitrik oksid sentaz (NOS) aracılığı ile oksijen mevcudiyetinde L-arginin'den üretilen NO normal bir gebelik süresince maternal serumda artış göstermekte ve gebelikteki vasküler fonksiyonların düzenlenmesinde önemli bir rol almaktadır (3,4). Gebe ratlarda yapılan çalışmalarda NO biyosentezi ve cGMP düzeylerinde gebelik öncesine göre bir artış tespit edilmiş, bu bulgu insanlarda yapılan çalışmalar ile desteklenmiştir (3). Normal bir gebelikte terminal villusların kapillerlerinde NO üretimi yok iken stem villusların kapiller endotelyumunda NOS mevcuttur. Molar gebeliklerde fetal damarlanma olmadığı halde NO biyosentezinin saptanmış olması NOS aktivitesinde trofoblastik bir orjininin de olduğunu desteklemektedir.

Antioksidanlar da, son yıllarda üzerinde fazlaca araştırma yapılan maddelerdendir. Bu maddeler; oksidize olabilir bir substrat ile karşılaştığında anlamlı olarak oksidasyonu önleyen yada geciktiren ajanlar olarak tarif edilmektedir. Pekçok ajanın antioksidan olarak görev yaptığı düşünülmektedir (5). Bu maddeler vücutta serbest radikalleri ortadan kaldırarak hücrelerin zarar görmesini önlemektedir. Antioksidanlar işlevlerine göre primer (Süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, seruloplazmin vb.), sekonder (Vit E, askorbik asit, ürik asit vb.) ve tersiyer (DNA onarım enzimleri, metionin sülfoksit redüktaz vb.) antioksidanlar olarak gruplara ayrılabilirlerdir. Antioksidan sistemde ortaya çıkabilecek bir yetmezlik halinde dokular hücre metabolizması sırasında ortaya çıkan serbest radikallerin etkilerinden uzun süre korunamazlar. Gebelerde, plasentadan aşırı lipid peroksid sekresyonuna cevap olarak serbest radikal miktarlarında bir artış olmakta, neticede antioksidanların plazma düzeyleri yükselmektedir. Bu durum normal bir gebelik için antioksidanların faydasını göstermesi açısından önemlidir (6). Plasentanın mevcudiyetinde antioksidan sistemde meydana gelecek bir yetersizlik aşırı lipid peroksidaz artışına neden olabilmektedir (7).

Yapılan çalışmalarda antioksidan sistemdeki bir yetersizliğin preeklampsi ve eklampsinin etyopatogenezinde rol oynayabileceği düşünülmüştür (5,7,8). Serbest radikaller aracılığı ile başlatılan lipid peroksidasyonu endotelial hücre hasarına sebebiyet vermektedir. Bu durumun preeklampsiyi indükleyebileceği ve dolayısıyla da NO seviyelerini olumsuz yönde etkileyebileceği görülmüştür.

Bizim çalışmamızda sağlıklı gebeler ile PIH'lı gebelerde NO ve antioksidanların seviyelerine bakılarak preeklampsi ve eklampside bu maddelerde ne gibi değişikliklerin meydana geldiği ve bu değişikliklerin öneminin ortaya konulması amaçlanmıştır.

## Materyel ve Metod

Çalışmaya Kasım 1999 Kasım 2000 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran gebelik yaşı 20 haftanın üzerinde olan 15'i hafif preeklampsi 15'i ağır preeklampsi 15'i eklampsi ve 15'i sağlıklı gebe kriterlerini karşılayan 60 gebe dahil edilmiştir. Altı saat ara ile en az iki kere ölçülen sistolik basıncı 140 mmHg diastolik basıncı 90 mmHg'in üzerinde olan yada gebelik öncesi kan basıncı bilinen gebelerde sistolik basınçta 30 mmHg diastolik basınçta 15 mmHg'lik artışı olan, 24 saatlik idrarda 300 mg ve üzerinde yada dipstik ile 2+ proteinürisi olan, vücudunda minimal (+) ödemi olan gebeler hafif preeklampsi grubuna dahil edilirken bu değerleri sırası ile 160/110 mmHg ve üzeri olan, 5 gr yada 3+ ve üzeri olan, yaygın ödemi olan ve bunlara ek olarak pulmoner ödem, siyanoz, bilinç bulanıklığı, baş ağrısı, görme bozukluğu, epigastrik ağrı, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve trombositopeni gibi semptom yada semptomları mevcut olan hastalar ağır preeklampsi grubuna dahil edilmişlerdir. Hastaların eklampsi grubuna dahil edilebilmesi için ağır preeklampsi tablosuna konvülsiyonların eşlik etmesi şartı aranmıştır. Gebeliği boyunca ve postpartum 48 saat içerisinde yukarıdaki bulguların hiçbirinin tespit edilmediği hastalar ise kontrol grubumuzu oluşturmuştur. Çalışmaya alınan gebelerde kronik hipertansiyon, diabetes mellitus, tiroid fonksiyon bozuklukları, kalp hastalığı gibi sistemik problemlerin olmamasına dikkat edildi. Gebelik yaşı tayinleri son adet tarihi ve sonografi bulguları esas alınarak hesaplanmıştır.

Çalışma için preeklampsi, eklampsi ve kontrol grubundaki gebelerden heparinli tüplere 10 ml venöz kan örneği alındıktan sonra 30 dakika oda ısısında bekletilmiş, ardından 5 dakika boyunca 3000 devir/dk santrifüj edilmiştir. Ayrılan plazma örnekleri ölçüm zamanına kadar -20 °C'de muhafaza edilmiştir. Hastaların idrarlarındaki protein atılımını tayin etmek için spot idrarda Diagnostik Multisitik 1096, 24 saatlik idrarda Esbah yöntemi kullanılmıştır. Nitrik oksit tayini için Nitric Oxide Assay kiti (R and D systems, United Kingdom, USA), total antioksidan aktivite düzeyleri için Total Antioxidant Status kiti (Random, United Kingdom, California) kullanılmıştır. Bulgularımızın istatistiksel analizinde, unpaired t testi, khi kare testi, tek yönlü ANOVA testi ve post ANOVA test olarak scheppe testi uygulanmış ve p<0.05 değerleri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

## Bulgular

Çalışmaya dahil ettiğimiz hastaları yaşları bakımından değerlendirdiğimizde PIH'lu gebe grubunu oluşturan 45 hastanın yaş ortalaması 25.5±5.6 iken kontrol grubunu oluşturan 15 gebede bu değer 28.7±5.0 olarak bulundu (p>0.05). Dört grup arasında parite sayıları bakımından bir

**Tablo 1.** Sağlıklı, hafif preeklampitik, ağır preeklampitik ve eklampitik gebelerde serum nitrik oksid (NO) düzeylerinin (mmol/L) karşılaştırılması

	Hasta sayısı (n)	NO ölçümleri (mmol/L)
Sağlıklı gebeler	15	481.7±242.4
Hafif preeklampsili gebeler	15	385.6±211.4 <sup>¶</sup>
Ağır preeklampsili gebeler	15	241.5±196.6*
Eklampsili gebeler	15	240.5±198.8*

<sup>¶</sup>p>0.05, hafif preeklampsili gebeler ile sağlıklı gebeler arasındaki fark

\*p<0.05, ağır preeklampitik ve eklampitik gebeler ile sağlıklı gebeler arasındaki fark.

**Tablo 2.** Sağlıklı, hafif preeklampitik, ağır preeklampitik ve eklampitik gebelerde serum total antioksidan aktivite düzeylerinin (mmol/L) karşılaştırılması

	Hasta sayısı (n)	Total Antioksidan Düzeyi (mmol/L)
Sağlıklı gebeler	15	1.159±0.176
Hafif preeklampsili gebeler	15	1.240±0.245
Ağır preeklampsili gebeler	15	1.120±0.282
Eklampsili gebeler	15	1.023±0.274

p>0.05, Gruplar arasında istatistiksel fark yoktur.

değerlendirme yaptığımızda gruplar arasında istatistiksel açıdan herhangi bir fark tespit edilmedi (p>0.05).

Grupların nitrik oksid seviyeleri arasında yaptığımız karşılaştırmada sağlıklı grupta NO düzeyi 481.7±242.4 mmol/L iken hafif preeklampsisi grubunda bu değer 385.6±211.4 mmol/L idi ve iki grup arasında istatistiksel açıdan herhangi bir fark tespit edilmedi (p>0.05) (Tablo 1). Ağır preeklampsisi ve eklampsisi grubunda ise bu değerler sırası ile 241.5±196.6 mmol/L ve 240.5±198.8 mmol/L olarak bulundu ve sağlıklı grupla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamda bir fark mevcuttu (p<0.05) (Tablo 1).

Kontrol grubu, hafif preeklampsisi, ağır preeklampsisi ve eklampsisi grubundaki gebelerde total antioksidan aktivite seviyesi sırası ile 1.159±0.176, 1.240±0.245, 1.120±0.282 ve 1.023±0.274 mmol/L olarak tespit edildi. Bu sonuçlara göre gruplar arasında total antioksidan aktivite seviyesi yönünden anlamlı bir farklılık bulunamadı (p>0.05) (Tablo 2).

## Tartışma

Preeklampsisi ve eklampsisi iyi tanımlanmış hastalıklar olmasına rağmen, etyopatogenezindeki fikir ayrılıkları nedeniyle tam olarak çözüme kavuşmamış bir hastalık grubunu oluşturmaktadır. Bu nedenle gerek etyolojisine gerekse gelişiminden önce tespitine yönelik yoğun çalışmalar devam etmektedir. Etiyolojide suçlanan faktörler arasında yaş, sosyoekonomik seviye ve beslenmeden immunogenetik nedenlere kadar pekçok değişik faktör

sayılabilmektedir. Bu hastalıkların temelindeki ortak görüş, hastalıkta meydana gelen genel arterioller konstriksiyon ve bu arterlerde vazopressör hormonlara ve maddelere karşı artan sensitivite ile vazodilatör hormon ve maddelere karşı azalan sensitivite veya bu maddelerin dolaşımdaki seviyelerinde meydana gelen artış ve azalışlardır (9). Normal bir gebelikte gerek plasental dokunun gerekse de fetusun beslenebilmesi için özellikle bu bölgelerdeki damar dirençlerinde belli bir düşmenin sağlanması gerekmektedir. Gebelikte bu durumun idamesinde önemli olan faktörlerden birisi NO'dur. Endotelial NOS'ın primer etkisi vasküler düz kas hücrelerinin relaksasyonudur (4,9). Literatüre bakıldığında preeklampsisi ile maternal NO seviyelerinin ilişkisini inceleyen pek çok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda araştırmacıların çoğu preeklampside NO'nun primer yada sekonder bir rol oynadığı üzerinde durur iken az bir kısmı da preeklampside NO seviyelerinde meydana gelen değişikliklerin bu hastalıkların neticesinde oluşan metabolik bozukluklara sekonder olarak geliştiğini savunmaktadır (9,10).

Seligman ve ark (10) PIH patogenezinde nitrik oksidin rolünü araştırmak amacıyla 26'sı normotansif 52 gebede yaptıkları çalışmalarında, NO'nun metabolitleri olan nitrit ve nitratın konsantrasyonlarına bakmışlar ve bizim sonuçlarımıza benzer şekilde şiddetli preeklampitik grupta bu maddelerin düzeylerini sağlıklı gebelere göre anlamlı derecede daha düşük bulmuşlardır. Olgulardan HELLP sendromu gelişen bir gebede plazma nitrit düzeyini 2 haftadan fazla süreyle düşük devam ettiğini tespit etmişlerdir. Benzer bir şekilde Li ve ark 'nın (11) yaptığı çalışmada da bu maddelere ek olarak NO için ikinci haberci olan cGMP düzeylerine bakılmıştır. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında nitrit, nitrat ve cGMP düzeylerinin preeklampitiklerde anlamlı şekilde daha düşük olduğunu göstermişlerdir.

Preeklampside görülen intrauterin gelişme geriliğinin uteroplasental kan akımındaki azalmaya bağlı olduğu görüşünde yola çıkarak, Soorona ve ark (12) preeklampitik fetal gelişme geriliği olan gebeler ile fetal gelişimi normal olan sağlıklı gebelerde plasental yatak, plasenta ve umbilikal kordda NOS aktivitesini ölçtükleri çalışmalarında preeklampitik gebelerde bu aktiviteyi daha düşük bulmuşlardır. Umbilikal venlerde ise Ca<sup>++</sup> bağımlı olmayan NOS aktivitesini birbirine benzer tespit etmişlerdir. Helmbrecht ve ark (13) ile Osawa ve ark'nın (14) ayrı olarak gebe ratlarda yapmış oldukları çalışmalarında gebe hayvanlara NOS inhibitörleri vermişler ve hem semptomatik hem de patolojik anlamda preeklampsisiye benzer değişiklikler elde etmişlerdir. Tüm bu veriler doğrultusunda preeklampsinin gelişiminde NO'nun belli bir etkisinin olduğu, NO prekürsörlerinin verilmesi ile başlatılacak, NO sentezini arttırmaya ya da ekşiği yerine koymaya yönelik tedavilerin başarılı olabileceği düşünülmektedir.

Literatürdeki çalışmaların büyük bölümüne ve bizim sonuçlarımıza zıt olarak Shaamash ve ark'nın (15) 31 preeklampitik ve eklampitik hasta ile 32 sağlıklı gebeyi karşılaştırdıkları çalışmalarında maternal ve fetal serum NO seviyelerinin preeklampitik ve eklampitik grupta normal gebelerden daha yüksek olduğunu, bu durumun maternal ve fetal dolaşımında koruyucu bir rol üstleniyor olabileceğini ve hastalığın şiddeti ile direkt ilişkili buldukları bu yükselmenin hastalığın gelişiminden önce teşhisinde diagnostik bir öneminin olabileceğini savunmuşlardır. Bartha ve ark (16) gebelikteki hipertansiyonun maternal NO seviyeleri ile ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında 10 normotansif, 17 preeklampitik, 18 gestasyonel hipertansiyonlu, 15 kronik hipertansiyonlu toplam 60 gebe üzerinde yaptıkları araştırmada preeklampitik grupta yüksek olarak buldukları NO seviyelerinin hemokonsantrasyon ve trombosit agregasyonuna karşı koruyucu bir rol oynayabileceğini bildirmişlerdir. Benzer bir şekilde Ranta ve ark'nın (17) yaptığı bir diğer çalışmada da preeklampitik hastalarda NO seviyeleri yüksek bulunmuş ve bu artışın vazokonstrüksiyona kompanzatuvar bir yanıt olabileceği savunulmuştur. Gebelikte NO üretiminde plasentanın önemli bir yeri olmasına rağmen vücutta NO sentezi için tek kaynak plasenta değildir. Preeklampsinin pek çok sistemi etkileyebilecek bir hastalık olduğu düşünülecek olur ise hastalığın şiddetine ve süresine bağlı olarak bu tür zıt sonuçların elde edilmiş olması şaşırtıcı değildir. Konunun açığa kavuşması için gebeliğin farklı dönemlerinde NO düzeylerinin monitörize edildiği ve bu bulguların gebelik sonuçları ile karşılaştırıldığı geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

Çalışmamızda bakmış olduğumuz ve preeklampitik grup ile kontrol grubu arasında önemli bir fark tespit etmediğimiz diğer parametremiz ise total antioksidan seviyeleridir. Preeklampside, antioksidan aktivitede meydana gelen değişiklikleri araştırmak amacı ile Sagol ve ark (8) 24'ü preeklampitik 57 hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmalarında preeklampitik grupta askorbik asit ve alfa-tokoferol düzeylerinin daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Paronen ve ark (18) yaptıkları çalışmada 15 preeklampitik ve 15 sağlıklı gebede antioksidan olarak glutatyon peroksidaz, glutatyon S-transferaz ve Vit E düzeylerini ölçmüşler ve gruplar arasında istatistiksel anlamda bir fark görmemişlerdir. Schiff ve ark (19) preeklampsisi tanısı alan 42 gebe ve 40 sağlıklı gebede Vit E düzeylerine bakmışlardır. Sonuçta sağlıklı gebelerde Vit E düzeyini daha yüksek bulmuşlardır. Votilla ve ark'nın (20) PIH'lı hastalarda lipid peroksidasyonu ve antioksidan aktiviteyi araştırmak amacıyla hafif ve ağır preeklampitik gebeler üzerinde yaptıkları çalışmada gebelerde glutatyon peroksidaz, Vit A ve lipid peroksidasyonunu araştırmışlardır. Lipid peroksidasyonu ile kan basıncı arasında pozitif bir korelasyon mevcut iken glutatyon peroksidazın sadece ağır preeklampitik grupta arttığını, Vit A düzeylerinin ise

her iki grupta da azaldığını görmüşlerdir. PIH'lı hastalarda antioksidan sistemde bir defekt olabileceği görüşünden yola çıkarak Stratta ve ark (21) preeklampitik gebelere 100-300 mg/gün düzeyinde Vit E vermişler ancak bu desteğe rağmen fetal ve maternal sonuçlar üzerinde herhangi bir düzelme elde edememişlerdir. Buna karşın Madazlı ve ark (5) ile Chappel ve ark'nın (22) yapmış oldukları benzer çalışmalarda antioksidan olarak Vit C ve E takviyesinin hastalığın önlenmesinde ya da ilerleyişinin durdurulmasında önemli olabileceği sonucuna varmışlardır.

Antioksidanlar geniş bir sistemin üyesidir. Bu sistemin içerisinde yer alan bir ya da birkaç antioksidan madde üzerinde yapılan çalışmalarda, preeklampitik hastaların serumlarında bu maddelerin seviyeleri yüksek yada düşük olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar total antioksidan aktiviteyi yansıtmaktadır ve bu sistemin üyelerinde meydana gelen artış ve azalışlar bir denge içinde olabileceğinden total antioksidan seviyelerinde bir farklılık ortaya çıkmamış olabilir.

Sonuç olarak NO ve antioksidanlar gebelikte aynı amaç doğrultusunda görev yapan maddelerdir. Preeklampsisi ve eklampside, NO ve antioksidanların kompleks rolünün açığa çıkartılması belki de önceki çalışmaların neden başarısız olduğunu ve bu hastalıkların önlenmesinin yada tedavisinin nasıl yapılabileceğini anlamamıza yardımcı olacaktır. Bu nedenle özellikle NO ile ilgili daha geniş grupları içeren belki de endoteli ilgilendiren farklı obstetrik hastalık grupları üzerinde yapılacak çalışmalara gerek vardır.

#### KAYNAKLAR

1. Barton JR, Sibai BM. Care of the pregnancy complicated by HELLP sendrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1991; 18: 165-79.
2. Raty R, Koskinen P, Alanen A, Irjala K, Matinlauri I, Ekblad U. Prediction of preeclampsia with maternal mid-trimester total renin, inhibin-A, AFP and free  $\beta$ -hCG levels. *Prenat Diagn* 1999;19:122-7.
3. Boccardo P, Soregaroli M, Aiell S et al. Systemic and fetal-maternal nitric oxide synthesis in normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1996; 103: 879-86.
4. Begüm S, Yamasaki M, Mochizuki M. Urinary levels of nitric oxide metabolites in normal pregnancy and preeclampsia. *J Obstet Gynecol Research* 1996; 22: 551-9.
5. Chappel LC, Seed PT, Briley AL, Kelly FJ, Lee R, Hunt BJ, et al. Effect of antioxidants on the occurrence of preeclampsia in women at increased risk: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 810-6.
6. Sibai BM. Hypertension in pregnancy. *Clinical obstet Gynecol* 1992; 35: 315-37.
7. Walsh SW, Wang Y. Secretion of lipid peroxide by human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 169:1462-6.
8. Sagol S, Ozkinay E, Ozsener S. Impaired antioxidant activity in women with pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 1999; 64(2): 121-7.
9. Cunningham FG, Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy. *N Engl J Med* 1992; 326: 927-31.
10. Seligman SP, Buyon SP, Cloney SP. The role of nitric oxide in the pathogenesis of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 944-8.

11. Li L, Chen Xu Y. The changes of plasma nitric oxide in patients with pregnancy induced hypertension. *Chin J Obstet Gynecol* 1996; 31: 454-7.
12. Sooranna SR, Leormont JG, Poston L, et al. Nitric oxide synthase activities in placental tissue from normotensive, preeclamptic and growth retarded pregnancies. *Br J Obstet Gynecol* 1995; 102: 711-4.
13. Helmbrecht GD, Farhat MY, Loch GL. L-arginine reverses the adverse pregnancy changes induced by nitric oxide synthase inhibition in the rat. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 800-5.
14. Osawa H. Study on the morphological changes in the placenta of rats administered nitric oxide synthase inhibitor. *Acta Obstet Gynecol Japon* 1996; 48: 813-20.
15. Shaamash AH, Elsnosy ED, Makhlouf AM, Zakhari MM, Ibrahim OA, EL-dien HM. Maternal and fetal serum nitric oxide (NO) concentrations in normal pregnancy, pre-eclampsia and eclampsia. *Int J Gyneacol Obstet* 2000; 68: 207-14.
16. Bartha JL, Comino-Delgado R, Bedoya FJ, Barahona M, Lubian D, Garcia-Benasach F. Maternal serum nitric oxide levels associated with biochemical and clinical parameters in hypertension in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 82: 201-7.
17. Ranta V, Viinikka L, Halmesmaki E, Ylikorkala O. Nitric oxide production with preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 442-5.
18. Paronen AK, Ekblad U, Ulötrla P. Antioxidants in normal and preeclamptic pregnancies. *Placenta* 1997; 17: 401-6.
19. Schiff E, Friedman S, Stampfer M. Dietary consumption and plasma concentrations of vitamin E in pregnancies complicated by preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1024-8.
20. Votilla ST, Tuinala RJ, Aqinino TM, et al. Findings on lipid peroxidation and antioxidant function in hypertensive complications of pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1993; 100: 270-6.
21. Stratta P, Canavese C, Porcu M, Dogliani M, Todros T, Garbo E, et al. Vitamin E supplementation in preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 1994; 37: 246-9.
22. Madazli R, Benian A, Gumustas A, Uzun H, Ocak V, Aksu F. Lipid peroxidation and antioxidants in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 85: 205-8.

---

**Geliş Tarihi:** 28.03.2001

**Yazışma Adresi:** Dr. İptisam İpek MÜDERRİS  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, KAYSERİ