

# Preeklampside Azalmış Maternal Serum Nitrik Oksit Düzeyleri

## DECREASED MATERNAL SERUM NITRIC OXIDE LEVELS IN PREECLAMPSIA

Şeyma HASÇALIK\*, Önder ÇELİK\*\*, Yusuf TÜRKÖZ\*\*\*

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

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

\*\*\* Doç.Dr., İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD, MALATYA

### Özet

**Amaç:** Bu çalışma preeklampşik hastalarda serum total nitrit, direkt nitrit ve nitrat düzeylerini saptamak için planlandı.

**Materyal ve Metod:** Çalışmaya 32 hafta ve üzerinde gebeliği olan ve preeklampsisi tanısı almış 21 hasta ile 27 normotansif gebe dahil edildi. Her hastadan alınan 3 ml venöz kan örneklerinde serum total nitrit, direkt nitrit ve nitrat düzeyleri Griess reaksiyonunu kullanılarak spektrofotometrik olarak ölçüldü.

**Sonuçlar:** Preeklampşik hastaların serum nitrat düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin olarak düşük bulundu ( $25.06 \pm 2.02$ ,  $31.84 \pm 2.31$ ,  $p < 0.05$ ). Ancak serum total nitrit ve direkt nitrit düzeyleri açısından iki grup arasında bir farklılık bulunamadı.

**Tartışma:** Serum nitrat düzeylerindeki eksiklik preeklampsinin patofizyolojisinde önemli bir rol oynayabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Preeklampsia, Serum Nitrat ve Nitriti

T Klin Jinekoloj Obst 2003, 13:1-5

### Summary

**Objective:** The aim of this study was to determine serum total nitrite, direct nitrite and nitrate levels in preeclamptic patients.

**Material and Method:** Twenty one patients with preeclampsia and 27 normotensive women who had 32 and higher gestational weeks were included to the study. Fasting blood samples were withdrawn into evacuated heparinized tubes from the antecubital vein. Serum total nitrite, direct nitrite and nitrate levels were determined spectrophotometrically by using Griess reaction.

**Results:** The preeclamptic group serum nitrate levels was found lower than control group ( $25.06 \pm 2.02$ ,  $31.84 \pm 2.31$ ,  $p < 0.05$ ), but there was no difference at the serum total nitrite and direct nitrite levels between two groups.

**Conclusion:** These results suggest that the decrease of maternal blood nitrate levels may play a significant role in the pathophysiology of preeclampsia.

**Key Words:** Preeclampsia, Serum Nitrate and Nitrite

T Klin J Gynecol Obst 2003, 13:1-5

Preeklampsia generalize vazokonstrüksiyon, artmış kan basıncı, trombosit aktivasyonu, artmış kapiller permeabilite, azalmış plazma volümü ve fetoplazental kan akımında azalma ile karakterize (1,2), halen maternal mortalite ve morbiditenin, fetal büyüme geriliğinin ve perinatal ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir (1). Hastalığın plasental seviyede gebeliğin ilk haftalarında başladığını gösteren kanıtlar olmasına rağmen, preeklampsia klinik olarak gebeliğin ikinci yarısı esnasında aşikar hale gelmektedir (1). Bir çok semptom ve bulguları normal gebelikteki karakteristik vazokonstrüktör ajanlara karşı kan damarlarının direnç azalışının kaybı ile açıklanabilir (3). Preeklampşik kadınlardaki vazoaktif prostanooidlerdeki değişiklikler primer olmayıp sekonder olduklarından preeklampsia nedeni olması zordur (3). Bu nedenle preeklampsia etiyojisi için ek açıklamalara ihtiyaç vardır. Temelde genç primigravid gebelerin hastalığı olarak bilinir ve tüm gebeliklerin yaklaşık %5-10'unda görülür (4).

Primigravid ikiz gebeliklerde bu oran %30'a kadar ulaşabilir. Herediter karakteri olup HLA DR4 ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (5). Bunun yanında insan endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) geninin 7. kromozomda olduğu ve 7q36 bölgesindeki bozukluğun preeklampsia veya eklampsia gelişmesi için bir aday bölge oluşturduğu saptanmıştır (5,6). Prostasiklindeki değişiklikleri yansıtan vasküler endotel disfonksiyonun preeklampside asıl rolü oynadığını gösteren bir çok kanıt vardır (7,8). Vasküler endotelial hücreler gibi bazı dokularda üretilen nitrik oksit (NO) vazodilatasyona neden olur ve trombosit agregasyonunu önler (9). Bu yüzden NO preeklampsia patogenezinde önemli bir faktör olarak rol oynayabilir.

### NO ve kimyasal özellikleri

NO, vertebralılarda sitokrom P-450 redüktaz homoloğu olan ve NOS (nitrik oksit sentaz) olarak adlandırılan enzim tarafından, normal diyetle bol miktarda bu-



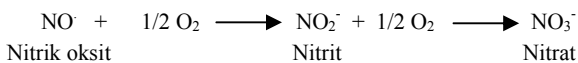
hastaların benzer gruplar oluşturması ve çalışmayı etkileyeceği düşünülen sistemik hastalıkları (konvülsif hastalık, kronik renal hastalık, diabetes mellitus, otoimmün hastalık, gebelik öncesi kronik hipertansiyon, her hangi bir kardiyak hastalık, hipo/hipertiroidi) olan ve konvülsiyon geçirmiş, inutero ex fetus veya çoğul gebeliği olan, aktif üriner ya da solunum sistemi infeksiyonu olan, aktif eylemdeki gebeler çalışmaya alınmadı. Kan basıncı ölçümü, ölçüm tekniği tanı koymayı etkileyebileceğinden hastalar en az 15 dakika dinlendirildikten sonra, oturur pozisyonda sağ koldan kol çevresine uygun olan 15x33 cm veya 18x36 cm' lik manşon ile, gerçek diastolik basıncı göstermede daha güvenilir olduğu düşünülen Korotkoff'un V. fazı (steteskopta sesin kaybolduğu an) kullanılarak yapıldı. Gebelik haftasının hesaplanmasında son menstrüel periyodun başladığı tarih ve seri ultrasound ölçümleri dikkate alındı. Ultrasonografi işlemi için Shimadzu SDU-450 model ultrasoun cihazı kullanıldı. Preeklampitik ve normotansif gebelerden 8 ml venöz kan alındı ve serumun ayrılması için laboratuara gönderildi. Alınan serum örnekleri analiz edilinceye kadar -30° derecede derin dondurucuda muhafaza edildi.

#### NOx (Nitrit + Nitrat) ölçümü (10)

Yöntem daha önce tanımlanmış olan metodu kısmen adaptasyonu ile oluşturuldu. İlk olarak, tüm serum örnekleri deprotenize edildi. Her 200µl örnek için, %10'luk çinko sülfat'tan 400µl, 0.5 N sodyum hidroksitten 400µl ilave edildi. Örnekler karıştırıldı ve 4°C de 25.000 g'de 5 dk santrifuj edildi. Bu çalışmada, 200µl deprotenize numune veya blank, 75µl 0.32 mol/L'lik potasyum fosfat tomponu, 25µl nitrat redüktaz (10U/ml, Sigma) koenzim olarak NADPH (50µmol/L, Sigma) ve FAD (50µmol/L, Sigma) total volumü 750µl olacak şekilde 650µl distile su ile tamamlandı ve 2 saat inkübe edildi. Nitrat redüktaz ile nitrat, nitrite indirgendi, total nitrit Greiss reaksiyonu ile aynı hacimde (1/1,v/v) Greiss reaktifi ile karıştırarak ölçüldü. Örneklerin absorpsansı 15 dakika sonra spektrofotometre ile 548 nm'de okundu. Örneklerin nitrit konsantrasyonları, 0-100µmol/L'lik sodyum sitrat standart grafiği ile karşılaştırılarak hesaplandı. Reaksiyon 0.25-100 µmol/L aralıkta doğrusallık gösteriyordu. Ölçümler ikişer kez yapıldı. Ölçüm içi ve ölçümler arası değişim katsayıları sırasıyla < %8 ve < %4.5 (25µmo/L nitrit standardı için) bulundu.

Bu arada, direkt nitrit seviyelerinin ölçümü için bütün deprotenize numuneler Greiss reaktifi ile 15 dakika inkübe edilip spektrofotometrede 548 nm dalga boyunda okundu.

Serum nitrat seviyeleri, total nitrat seviyelerinden direkt nitrit seviyelerinin çıkarılması ile elde edildi. Nitrat konsantrasyonlarının ölçümü endojen NO sentezinin indexi olarak kabul edilmektedir.



#### İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda gruplar arası dağılımın eşit olup olmadığını karşılaştırmak, ve iki grup arasındaki farkı test etmek için nonparametrik Mann Whitney U testi kullanıldı ve p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### Sonuçlar

Preeklampitik ve kontrol grubundaki tüm hastaların başvuru esnasında, fizik muayene bulguları, ultrasonografik muayeneleri, non-stres testleri, biyokimyasal ve hematolojik tetkikleri yapıldı. Sonuçlar ± ortalama standart sapma olarak Tablo 2 ve 3'te verildi. Preeklampitik hastaların sistolik/diastolik kan basınçları, pariteleri, fetal doğum ağırlıkları, SGOT, SGPT, ürik asit değerlerinin ortalama ve standart sapmaları Tablo 2'de gösterilmiştir. Preeklampitik gruptaki hastaların yaş ortalaması 28.8±1.0, kontrol grubundaki hastaların yaş ortalaması 29.2±1.3 olarak bulundu. Preeklampitik gruptaki hastaların gestasyonel haftaları ile kontrol grubundaki hastaların gestasyonel haftaları arasında istatistiki fark bulunmadı. Hipertansif ve normotansif hastaların pariteleri, fetal doğum ağırlıkları, sistolik ve diastolik kan basınçları arasında saptanan farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Preeklampitik ve kontrol grubundaki hastaların biyokimyasal ve hematolojik tetkiklerinden Hb, trombosit, üre ve kreatinin düzeyleri arasında herhangi bir farklılık bulunmadı (p>0.05). Ancak proteinüri, SGOT, SGPT ve ürik asit düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.05). Preeklampitik hastaların ve normotansif kontrol

**Tablo 2.** Preeklampitik ve kontrol grubundaki hastaların klinik ve biyokimyasal parametreleri

Parametre	Preeklampsi	Kontrol
Doğum ağırlığı (gr)	2997±130*	3384±161
Parite	2.00±0.2*	1.15±0.2
Sistolik KB (mmHg)	154.7±4.* <sup>2</sup>	114.7±2.0
Diastolik KB (mmHg)	101.0±2.3*	71.0±1.6
Proteinüri (mg/dl)	176.8±25.2*	4.7±2.5
SGOT (U/L)	47.35±3.0*	23.95±1.2
SGPT (U/L)	40.05±3.1*	19.95±1.5
Ürik asit (mg/dl)	7.11±0.4*	4.80±0.3

\*: Mann-Whitney U testine göre istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05)

**Tablo 3.** Preeklampitik ve kontrol grubundaki hastaların serum total nitrit, direkt nitrit ve nitrat düzeyleri

Parametre µmol/L	Preeklampsi	Kontrol
Serum total nitrit	33.23 ±1.72	39.80 ±2.34
Serum direkt nitrit	8.16 ±0.58	7.96 ±0.63
Serum nitrat	25.06 ±2.02*	31.84 ±2.31

\*: Mann-Whitney U testine göre istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05)

grubundaki hastaların serum total nitrit ve serum direkt nitrit düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Preeklampitik gruptaki hastaların serum nitrat seviyeleri ile kontrol grubundaki hastaların serum nitrat seviyeleri arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 3).

### Tartışma

NO, azot monoksit olarak da bilinen, ileri derece toksik ve renksiz bir gazdır. Serbest radikal tanımına uyar ve reaktif bir oksijen türevidir. Yarı ömrü çok kısadır. Lipofilik özellikte olmasının yanı sıra, oksijensiz ortamda oldukça stabildir ve suda erir (11). Düşük konsantrasyonlarda bile, eğer ortamda oksijen varsa stabilitesini koruyabilen NO, bilinen en düşük molekül ağırlıklı, biyoaktif memeli hücreleri sekresyon ürünüdür (12). Diğer bilinen radikallerden farklı olarak düşük dozlarda toksik etkisi yoktur, ayrıca bunun yanında çok önemli fizyolojik görevleri de vardır (11,12). Hücrelerarası iletişimi sağlayan moleküler etkilerini daha çok plazma membranındaki spesifik proteinlere bağlanıp, hücre içi cAMP miktarını artırarak gerçekleştirirler. Buna karşın NO, üretildiği hücreden dışarı çıkarak, hedef hücreleri içine girer, hedef molekülüne bağlanır ve direkt yada enzim aktivitesini değiştirerek amaçlanan etkiyi oluşturur. Plazma ve idrarda NO'nun ikincil mesajcısı olan siklik guanosin monofosfatın (cGMP) ölçülmesi (13) insan ve hayvan çalışmalarında NO üretiminin indeksi olarak kullanılmaktadır. NO, vertebralılarda sitokrom P-450 redüktaz homologu olan ve NOS olarak adlandırılan enzim tarafından, normal diyetle bol miktarda bulunan esansiyel aminoasit L-argininden sentezlenir. NO lokal olarak sentez edildiği yerde bir kaç saniye içerisinde vasküler yumuşak kasları gevşeten ve trombosit agregasyonunu inhibe eden serbest bir radikaldir (13).

NO'nun ikincil habercisi cGMP gebelikte plazma ve idrarda her ne kadar yükselse de (14,15), kan ve idrar NOx'i gebelikten etkilenmemekte (16,17) veya azalmaktadır (18). Ancak bu veriler dikkatle değerlendirilmelidir. Çünkü NO üretimi dışında bir çok faktör cGMP salınımını arttırmakta (13) ve diyetle alınan NOx, NOx seviyelerine belirgin olarak katkıda bulunmaktadır. Diyetle alınan kaynağı kontrol etmek zordur, çünkü bazı yaygın gıdalar örneğin konserve et ve bazı sebzeler çok miktarda NOx içerirler ve diyetle alım sonrası plazmadaki NOx'in yarı ömrü 12 saattir.

NO'in gebelikteki fizyolojik işlevlerini inceleyen çok sayıda araştırma yapılmıştır (3,13,19). Curtis ve ark. normal gebelerde plazma NO düzeylerinde herhangi bir değişikliklik saptamazken (16), Nobunaga ve ark. NO düzeylerinde artış, Hata ve ark. ise azalma rapor etmişlerdir (20,21). Seligman ve ark. (22) preeklampitik hastalarda yapmış oldukları çalışmada serum NO düzeylerinin azaldı-

ğını belirtirken, Davidge ve ark. (18) ise serum NO miktarlarında herhangi bir değişikliklik saptamamışlardır. Preeklampitik gebelerde umbilikal kord NO düzeylerinde artış bulunmasına rağmen serum NO düzeyi artışıyla ilgili herhangi bir veri yoktur (23). Bizim çalışmamızda da preeklampitik hastalarda normotansif gebelere göre serum total nitrit ( $33.23 \pm 1.72$ ,  $39.80 \pm 2.34$ ) ve direkt nitrit düzeylerinde bir farklılık bulunamamıştır ( $8.16 \pm 0.58$ ,  $7.96 \pm 0.63$ ). Ancak serum nitrat düzeyleri preeklampitik hastalarda kontrol grubuna göre belirgin olarak düşük bulunmuştur ( $25.06 \pm 2.02$ ,  $31.84 \pm 2.31$ ,  $p < 0.05$ ). NO'nun bazal salınımı muhtemelen fetoplazental dolaşımdaki düşük vasküler direncin devamının sağlanmasında yardımcı olur ki bu tür salınım, artmış fetal kan akımı ve kan viskozitesi ile uyarılabilir (23). Umbilikal arterde üretilen vazoaaktif ajanlar da plasental damarlardaki kan akımının regülasyonuna yardımcı olabilirler. Normal gebelik esnasında periferik vasküler rezistans, plazma volümü ve strok volümdeki aşırı artışlara rağmen düşer.2 Ek olarak anjiotensin II ve vazopressin gibi pressör ajanlar, gebelik dışı durumda görülen kan basıncındaki benzer artışları meydana çıkarmakta başarısızdırlar.24

Bir çok araştırma grubu gebelik esnasındaki vasküler dirençten NO'nun sorumlu olabileceği hipotezini ortaya atmışlardır (25). Bu hipotez, değişik deney hayvanlarında kronik NOS inhibisyonunun preeklampside görülen benzer belirti ve semptomlara yol açtığını gösteren bulgularla desteklenmiştir (25). Dahası NOS inhibisyonunun indüklediği kan basıncı yükselmesi ve fetal ağırlıkta azalma, L-arginin verilimi ile geri döndürülebilmektedir (26,27).

Normal insan gebeliği esnasında vasküler reaktivite hakkındaki çalışmalar çelişkili sonuçlar vermektedir. Preeklampitik gebenin plazması damar endotelial hücrelerinde NO üretimine ve NOS aktivitesine neden olurken normal gebelerde bu gözlenmez (28). Gebelik NOS inhibisyonunu takiben ön kolda abartılı vazo konstrüksiyona (29) neden olurken küçük subkütan arterlerde asetilkolin veya  $Na^+$  Nitroprussid ile indüklenen relaksasyonda bir değişikliğe neden olmaz (29). Preeklampsi sadece primatlarda meydana geldiği için kobaylardan veya diğer denek hayvanlarından elde edilen veriler direkt insanlara uygulanamaz. Ancak insanlarda muhtemelen gebelik esnasında gebelik ile ilgili dokularda sentezlenen NO'yu tesbit etmek mümkün değildir. Bundan dolayı normal ve preeklampitik gebeler arasındaki NOx veya cGMP farklılıklarından NO'nun preeklampsideki kesin rolü ortaya konmalıdır. Bugüne dek yapılan çalışmalarda preeklampsideki maternal ve fetoplazental NO üretim düzeylerini ortaya koyan veriler ihtilafıdır. Üstelik preeklampside NO sentezindeki düşüşün preeklampsinin nedeni olarak NO eksikliği olduğunu ispatlamadığı vurgulanmaktadır. Çünkü bu tür bir düşüş preeklampsideki primer değil daha ziyade sekonder bir değişiklikten dolayı

olabilir. Gerçekte NO eksikliğini preeklampsinin bir nedeni olarak göstermeden önce preeklampsinin klinik bulgularının nedeni olduğu gösterilmelidir ki bunla ilgili klinik prospektif bir çalışma halen yoktur. Normal gebelerde anjiotensin II'nin pressör etkisine karşı koyan, uteroplazental kan akımının regülasyonunu sağlayan ve uterin kontraktiliteyi inhibe eden NO, preeklampitik hastalarda bu fonksiyonunu yerine getirememektedir. Bu, NO sentez ve salınımindaki bir defekte bağlı olabileceği gibi cGMP düzeylerindeki değişikliğe ya da endotel hasarı ve hipoksik zedelenmeye bağlı olarak gelişebilir. Preeklampsi açısından risk grubunda olan hastalara L-arginin veya sülfidril gruplarının uygulanımı uteroplazental ve serebral kan akımını arttırdığı için preeklampitik veya hipertansif hastalarda NO sentez ve salınım defektini ortaya koyması bakımından yararlı olabilir (2).

### KAYNAKLAR

1. Davey DA, Macgillivray I. The classification and the definition of hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158:892-8.
2. Mushambi MC, Halligan AW, Williamson K. Recent developments in the pathophysiology and management of pre-eclampsia. *Br J Anaesth* 1996; 76:133-148.
3. Morris NH, Eaton BM, Dekker G. Nitric oxide, the endothelium, pregnancy and pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103:4-15.
4. Erkkola R, Sjöberg NO. Can pre-eclampsia be predicted and prevented? *Acta Obstet Gynecol Scand Supp* 1997; 76:98-100.
5. Guo G, Lade JA, Wilton AN, Moses EK, Grehan M, Fu Y, Qiu H, Cooper DW, Brennecke SP. Genetic susceptibility to pre-eclampsia and chromosome 7q36. *Hum Genet* 1999; 105 (6):641-647 (abstract).
6. Higgins JR, Brennecke SP. Pre-eclampsia—still a disease of theories? *Current Opinion Obstet Gynecol* 1998; 10:129-33.
7. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK. Pre-eclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:1200-4.
8. Friedman SA, Schiff E, Emeis JJ, Dekker GA, Sibai BM. Biochemical corroboration of endothelial involvement in severe pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:202-3.
9. Nathan C. Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. *FASEB J* 1992; 6:3051-64.
10. Bories P, Bories C. Nitrate determination in biological fluids by an enzymatic one-step assay with nitrate reductase. *Clin Chem* 1995; 41:904-7.
11. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide. Physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Reviews* 1991; 43: 109-37.
12. Lancaster J. Nitric oxide, principles and actions. Copyright by Academic Press Inc. 1996. California/USA.
13. Baylis C, Suto T, Conrad K. Importance of nitric oxide in control of systemic and renal hemodynamics during normal pregnancies: studies in the rat and implications for pre-eclampsia. *Hypertens Pregn* 1996; 15(2):147-69.
14. Scheneider F, Lutun P, Baldauf JJ, Quirin L, Dreyfus M, Ritter J. Plasma cyclic GMP concentrations and their relationship with changes of blood pressure levels in pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75:40-4.
15. Lopez-Jaramillo P, Narvaez M, Calle A, Rivera J, Jacome P, Ruano C, Nava E. Cyclic guanosine 3',5'-monophosphate concentrations in pre-eclampsia: effect of hydralazine. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103:33-8.
16. Curtis NE, Gude NM, King RG, Marriot PJ, Rook RJ, Brennecke SP. Nitric oxide metabolites in normal human pregnancy and pre-eclampsia. *Hypertens Pregn* 1995; 14:339-49.
17. Brown MA, Tibben E, Zammit VC, Cario GM, Carlton MA. Nitric oxide excretion in normal and hypertensive pregnancies. *Hypertens Pregn* 1995; 14:319-26.
18. Davidge ST, Stranko CP, Roberts JM. Urine but not plasma nitric oxide metabolites are decreased in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:1008-13.
19. Yallampalli C, Izumi H, Byam-Smith M, Garfield RE. An L-Arginine-Nitric Oxide-Cyclic Guanosine Monophosphate System exists in the uterus and inhibits contractility during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:175-85.
20. Nobunaga T, Tokugawa Y, Hashimoto K, Kimura T, Matsuzaki N, Nitta Y, Fujiya T, Kidoguchi KI, Azuma C, Saji F. Plasma nitric oxide levels in pregnant patients with preeclampsia and essential hypertension. *Gynecol Obstet Invest* 1996; 41:189-193 (abstract).
21. Hata T, Hashimoto M, Kanenishi K, Akiyama M, Yanagihara T, Masumura S. Maternal circulating nitrite levels are decreased in both normal normotensive pregnancies and pregnancies with preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 48:93-7 (abstract).
22. 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.
23. Wiczorek KM, Brewer AS, Myatt L. Shear stress may stimulate release and action of nitric oxide in the human fetal-placental vasculature. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:708-13.
24. Ranta V, Reunanen K, Ylikorkala O. Nitric oxide and pre-eclampsia. *Textbook of Perinatal Medicine Kurjak A. Parthenon* 1998; 537-42.
25. Yallampalli C, Garfield RE. Inhibition of nitric oxide synthesis in rats during pregnancy produced signs similar to those of pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:1316-20.
26. Helmbrecht GD, Farhat MY, Lochbaum L, Brown HE, Yadgarova KT, Eglinton GS, Ramwell PW. L-Arginine reverses the adverse pregnancy changes induced by nitric oxide synthase inhibition in the rat. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:800-805(abstract).
27. Facchinetti F, Longo M, Piccinini F, Neri I, Volpe A. L-arginine infusion reduces blood pressure in preeclamptic women through nitric oxide release. *J Soc Gynecol Invest* 1999; 6:202-7.
28. Baker PN, Davidge ST, Roberts JM. Plasma from women with preeclampsia increases endothelial cell nitric oxide production. *Hypertens* 1995; 26:244-8.
29. Williams DJ, Vallance PJT, Spencer JAD, Neild GH, Imms FJ. Nitric oxide synthase inhibition in human pregnancy and women taking the oral contraceptive pill. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6:674.

**Geliş Tarihi:** 26.02.2002

**Yazışma Adresi:** Dr.Şeyma HASÇALIK  
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, MALATYA  
shascalik@inonu.edu.tr