

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

NORMAL VE PREEKLAMPTİK GEBELERDE PLAZMA VE İDRAR
NİTRİK OKSİT DÜZEYLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Alparslan ÇALIŞKAN

Tez Danışmanı :Prof.Dr.Hasan BOZKAYA
Tez Danışmanı :Doç.Dr.Mehmet ÖZEREN

Trabzon .1998

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
İÇİNDEKİLER	I
KISALTMALAR	II
GİRİŞ VE AMAÇ	1 - 2
GENEL BİLGİLER	3 - 14
ARAÇ VE GEREÇ	15 - 17
BULGULAR	18 - 22
TARTIŞMA	23 - 27
SONUÇLAR VE ÖNERİLER	28 - 29
ÖZET	30
İNGİLİZCE ÖZET	31
KAYNAKLAR	32 - 37

KISALTMALAR

ACOG	American College Of Obstetricians and Gynecologists
SGOT	Serum Glutamik Oksalasetik Transaminaz
SGPT	Serum Glutamik Piruvik Transaminaz
PGI ₂	Prostasiklin
EDRF	Endotel Kökenli Relaksin Faktör
EDCF	Endotel Kökenli Kontraksiyon Faktör
PGH ₂	Prostaglandin H ₂
TxA ₂	Tromboksan A ₂
tPA	Doku Plazminojen Aktivatörü
PAI	Plazminojen Aktivatör İnhibitörü
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
NO	Nitrik Oksit
NOS	Nitrik Oksit Sentetaz
NADPH	Redükte Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
IL - 1	İnterlökin - 1
TNF	Tümör Nekrozis faktör
IF - γ	Gama İnterferon
cGMP	Siklik Guanozin Monofosfat
NO ₂	Nitrit
NO ₃	Nitrat
ONOO ⁻	Peroksi Nitrit
GTP	Guanozin Trifosfat
MgSO ₄	Magnezyum Sülfat
FAD	Flavin Adenin Dinükleotid
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein

GİRİŞ VE AMAÇ

Obstetrik olgularda sık karşılaşılan ve en önemli sorunlardan olan preeklampsi, diğer bir deyimle toksemi veya gebeliğin sebep olduğu hipertansiyon, 20 haftayı aşan tüm gebeliklerin % 6 - 8'inde görülmektedir.

Birçok ülkede, gebelikte görülen hipertansiyon, en önemli maternal mortalite nedeni olarak bildirilirken, bunun yanısıra Dünya Sağlık Örgütü'ne göre ise perinatal morbidite ve mortalite nedeni olarak belirtilmektedir. Yani preeklampsi prematür doğumlara ve maternal ölüme neden olmaktadır (1).

Total perinatal mortalitenin % 20 - 25'inin nedeninin preeklamptik olgular olduğu tahmin edilmektedir (2). Preeklampsiye neden olan faktörler önceden bilinmemekle birlikte, bu hastalığın patofizyolojik mekanizmaları analiz edildiğinde hemostatik sistemin aktive olması ile birlikte kan basıncında yükselme, vazospazm, Prostaglandin/Tromboksan oranının bozulması ve plasentanın anormal morfolojik yapısı, vasküler permeabilitenin artması ve vasküler endotel hücre hasarının ortak etkileri ile fetoplasentar üniteye perfüzyon azalmasının, hastalığın oluşmasında önemli rol oynadığı düşünülmektedir.

Fetoplasentar üniteye perfüzyon azalmasının sebebinin; serbest O₂ radikallerinin ve lipid peroksidazların (3) endotel hücrelerini aktive etmeleriyle endotel kökenli potent vazodilatatör olan relaksin faktörün salınımının azalması (yani nitrik oksit) ve endotelin gibi potent vazokonstrüktör faktör salınması olduğu ileri sürülmektedir. Bütün bu maddeler gebelikte vasküler tonusun ve değişik dokulara olan kan akımının regüle edilmesinde önemli rol oynamaktadırlar (4).

Nitrik oksit, endotelial hücrelerden salınan potent bir vazodilatatördür, platelet agregasyonunu ve bunların vasküler endotelial yüzeylere agregasyonunu inhibe eder (5, 6). Nitrik oksidin fizyolojik rolü incelendiğinde preeklampsinin patolojik orjini ile

karşılaştırılacak olur ise, nitrik oksit salınımındaki bozukluğun, bu hastalığın patofizyolojik mekanizmasına sebep olduğu görülmektedir. Yapılan çalışmaların vardığı sonuç, aralarında tartışma çıksa da bunu göstermektedir. Nitrik oksit daha 10 yıl önce sigara dumanı, "smog" gibi çevre kirleticilerinin içindeki yüzlerce toksik molekülden biri iken, bugün temel ve klinik tıp bilimlerinin, hatta tüm biyolojik bilimlerin gözdelelerinden biri oldu ve 1992 yılında Science dergisi tarafından yılın molekülü seçildi.

Çalışmamızda, henüz tam bir fikir birliğine varılmamış olan preeklampsi ve patogenezinde nitrik oksit'in rolünü, preeklamptik hastaların plazma ve idrarlarında nitrik oksit ürünlerini değerlendirmek suretiyle kendi şartlarımızda incelemeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Hipertansiyon tüm gebeliklerin % 10'unda görülmektedir. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), 1986 yılında terminolojideki karışıklıkları gidermek için gebelikte görülen hipertansiyonu 4 gruba ayırmıştır :

- 1 - Kronik hipertansiyon
- 2 - Preeklampsi
- 3 - Kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsi
- 4 - Geçici hipertansiyon.

Bu klasifikasyon, dünyadaki konu ile ilgili diğer kuruluşlar tarafından da kabul edilmiş ve bu sayede tanı ve tedavi açısından ortak bir dil konuşulmaya başlanmıştır.

KRONİK HİPERTANSİYON

Gebelikten önce veya gebeliğin 20. haftasından önce kan basıncının 140/90 mmHg'nın üzerinde olmasıdır. Ayrıca hipertansiyon postpartum altıncı haftadan sonra da devam ediyorsa, kronik hipertansiyon tanısı retrospektif olarak konmaktadır. Görülme sıklığı yaklaşık % 2 'dir (7).

Kronik hipertansiyon gebeliğin ikinci yarısına kadar görülmemişse tanı koymak zorlaşmaktadır. Çünkü hem normotensif hem de kronik hipertansif olgularda kan basıncı ikinci ve üçüncü trimesterin başlarına doğru genellikle düşmekte ve daha sonra tekrar yükselmekte ve problemin preeklampsi mi yoksa kronik hipertansiyon nedeniyle mi olduğu karışmaktadır. Altta yatan neden % 80 esansiyel hipertansiyondur. Kronik hipertansiyon, gebelerde kardiyovasküler, serebrovasküler ve renal sistemlerde bozukluklara neden olabilmektedir. Hastalar genellikle 30 yaşın üzerinde, şişman ve multipar olup, beraberinde diyabet, böbrek hastalığı gibi medikal problemleri de vardır.

KRONİK HİPERTANSİYON ZEMİNİNDE GELİŞEN PREEKLAMPSİ

Gebelik öncesi mevcut olan kronik hipertansiyon, bazı hastalarda özellikle 24. gebelik haftasından sonra daha da ilerlemektedir. Kronik hipertansiyon tanısı konan hastaların gebelikleri süresince sistolik basıncın en az 30 mmHg, diastolik basıncın ise en az 15 mmHg artması ve bununla beraber proteinüri veya ödemin ortaya çıkmasıyla kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsi tanısı konulmaktadır. Genellikle bu bulgular saf preeklampside daha erken görülmekte olup, kronik hipertansiyon gebelerin % 15 - 30'unda izlenmektedir (8).

GEÇİCİ HİPERTANSİYON

Gebeliğin son dönemlerinde ya da postpartum 24 saat içinde, hipertansiyonun ya da preeklampsinin diğer belirtilerinin ortaya çıktığı bir hastalıktır (8). Bu hastalıkta kan basıncı fazla yükselmez, postpartum 10. gün içinde genellikle normale döner. Bu kadınların sonraki yaşamlarında esansiyel hipertansiyon olacıklarına inanılır. Nullipar kadınlarda geç dönemde hipertansiyon ortaya çıktığında, preeklampsi, geçici hipertansiyon ayırımı yapmak zordur. Ayırım yalnızca retrospektif olarak yapılabilir.

PREEKLAMPSİ - EKLAMPSİ

Preeklampsi, gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan yüksek kan basıncı, proteinüri (24 saatlik idrarda 300 mg'dan fazla) ve ödemin eşlik ettiği gebeliğe özgü bir durumdur. Eklampsi ise, preeklampsi kriterlerine sahip gebede başka bir nörolojik hastalık tarafından yol açılmamış konvulsiyon veya koma ya da her ikisinin eklenmesiyle ortaya çıkan klinik bir durumdur (9).

Preeklampsi gelişmesinde predispozan faktörler :

- 1 - Primigravid kadınlarda 6 - 8 kat daha fazla görülmektedir.
- 2 - Böbrek hastalığı ve diabeti olan gebelerde hipertansiyona bağlı olarak risk artmıştır (Her ikisi için de insidansın % 50'ye kadar çıktığı gösterilmiştir).
- 3 - Yaş; daha çok genç yaşla ilişkilidir. 15 yaşından küçüklerde, 30 - 34 yaş grubuna göre daha sık rastlanır. Eklampsi için 20 yaş altı gebelerde 5 kat fazla risk vardır.
- 4 - Geçirilmiş preeklampsi, riski arttırır.

- 5 - Çoğul gebeliklerde risk 5 misli artmıştır.
- 6 - Gestasyonel trofoblastik hastalıklarda risk 10 kat artmıştır.
- 7 - Nonimmün hidrops fetaliste risk 10 kat artar.
- 8 - Kronik hipertansiyonu olan gebelerin % 15 - 30'unda preeklampsi gelişir.

Preeklampsinin Belirtileri :

İkinci trimesterin başlarında kan basıncında önemli değişiklikler olması nedeniyle gerçekte kronik hipertansif olan gebelere preeklampsi tanısı konabilmektedir. Bunun yanında sistolik kan basıncının 30, diastolik kan basıncının 15 mmHg artması şeklinde olan tanımda eleştirilmektedir. Mac Gillivray ve arkadaşları ikinci ve üçüncü trimesterde diastolik kan basıncının, normotansif primigravid hastaların % 73'ünde 15 mmHg'nın üzerinde, % 57'sinde ise 20 mmHg'nın üzerinde arttığını göstermişler ve bu tanımlamayı eleştirmişlerdir. Proteinüri genellikle dipstick yöntemi ile ölçülmekte olup, kalitatif (+, ++, +++) veya kantitatif (gr/lt, 24 saatlik idrar örneğinde) olarak belirtilir. Randomize idrarda yapılan proteinüri ölçümünü; kontaminasyon, egzersiz, postural - ortostatik proteinüri, dansitenin 1030'dan fazla olması ve pH'ın 8'den fazla olması gibi birçok faktör pozitif yönde etkilemektedir.

Preeklampsinin tanımında ödem kriterinin yeri tartışılmakta ve tanımdan çıkarılması savunulmaktadır. Çünkü tüm gebeliklerin % 80'inde ödem ve fazla kilo alımının görüldüğü bildirilmiştir. Ayrıca Sibai, eklampsi ile giden hastaların % 40'ında ödem olmadığını göstermiştir.

Retinal değişiklikler; preeklampsi kadınlarda % 50'sinde retinal arterlerde lokalize ve generalize değişiklikler olarak görülür.

Diğer bir durum olan hiperrefleksia klinikte dikkat çeken bir belirtidir. Birçok kadında konvulsiyondan önce derin tendon reflekslerinde (DTR) artma görülür.

Preeklampside görülen diğer belirtiler spesifik organların tutulmasına bağlı daha az sıklıkta ortaya çıkan belirtilerdir. Belirgin ödemi olan hastalarda asit ve hidrotoraks olabileceği gibi, konjestif kalp yetmezliğinde de aynı bulgulara rastlanabilir (boyun venlerinde artmış dilatasyon, gallop ritmi, pulmoner ödem). Hepatik büyüme ve hassasiyetle kendini gösteren hepatik kapsüler distansiyon, Dissemine İntravasküler Koagülasyon (DIC)'da görülen peteşi ve yaygın kanama odakları gibi belirtiler

görülebilmektedir. Preeklampsi, tedavi ve prognoz açısından hafif ve şiddetli olmak üzere iki grupta incelenir (Tablo - 1).

Tablo - 1 : Preeklampsi şiddetini gösteren parametreler

Bozukluk	Hafif	Şiddetli
Diastolik kan basıncı	< 100 mmHg	> 110 mmHg
Proteinüri	0 - 30mg/dl	31 mg/dl ve üzeri
Baş ağrısı	Yok	Var
Görme bozukluğu	Yok	Var
Üst abdominal ağrı	Yok	Var
Oligüri	Yok	Var
Trombositopeni	Yok	Var
Karaciğer enzim yüksekliği	Minimal	Belirgin
Fetal büyüme geriliği	Yok	Var
Pulmoner ödem	Yok	Var
Serum kreatinin	Normal	Yükselmiş

Williams Obstetrics, 18th Ed.

Preeklampsinin Patogenezi :

Preeklampsi patogenezindeki değişiklikler; pressörlere sensitivitenin artması, koagülasyon zincirinin aktivasyonu ve vasküler permeabilitenin artması ve bu hastalığın önemli bir komponenti olan vasküler endotelial disfonksiyonu içerir. Preeklampsi patogenezinde endotelial hücre hasarının ve bozulmuş hücre fonksiyonunun önemli rol oynadığına ait bulgular giderek artmaktadır (10).

Endotelial hücreler damar duvarına kollogen, fibronektin ve glikozaminoglikanlar ile tutunurlar. Kan ile direkt temasta olan endotel, tek tabaka skuamöz epitelial hücrelerden ibarettir ve homeostatik düzene iştirak eden stratejik pozisyona sahiptir.

Endotel, vazoaaktif stimülasyona cevap olarak vasküler düz kas reaktivitesini modüle eder. Prostaglandin I₂ (PG I₂) ve Endotel Kökenli Relaksin Faktör (EDRF), vazodilatasyondan sorumlu en önemli mediatörlerdir. Bir eikosanoid olan PG I₂

mükemmel bir vazodilatatör ve platelet agregasyon inhibitörüdür. 1987'de daha önce EDRF olarak tanımlanan esrereviz mediyatörün nitrik oksit olduğu iki ayrı grup tarafından eş zamanlı olarak bildirildi. Hem daha sonra nitrik oksit olayına ağırlığını koyacak olan, İngiltere'deki Wellcome araştırma laboratuvarından Palmer/Moncada ekibi, hem de Amerika'dan California Üniversitesi'nden Ignarro ve ekibi bu bilgiyi yayınladılar (11, 12).

L-arginin ile prekürsör olarak forme edilmiş ve prostaglandin sentez inhibitörlerinin etkilerinin aksine, yalancı prekürsör olan N-monometil L-arginin ilave edilmesiyle sıçan ve insanlarda hipertansif cevap oluşmuştur (13).

Bununla birlikte, endotel tarafından vasküler fonksiyonların kontrolü tahmin edilenden daha komplikedir, çünkü sadece değişik vazodilatatör maddeler salgılamakla kalmaz, aynı zamanda salgıladıkları endotel kökenli kontraksiyon faktörleri (EDCF) ile de vasküler düz kasların kontraksiyonunun ayarlanmasında aracılık yaparlar (14).

Endotel kökenli kontraksiyonlar araşidonik asit tarafından oluşturulur ve muhtemelen diğer iki prostanoid (20 karbon atomlu yağ asitlerinden türeyen ve güçlü biyolojik etkinlik gösteren endojen maddelerdir) olan Prostaglandin H₂ (PGH₂) ve Tromboxan A₂ (TxA₂) ile de devam ettirilir (14). Anoksinin oluşturduğu kontraksiyonlara endotelin ve süperoksit anyonu sebep olabilir, bunların her ikisi de EDRF'un inaktivasyonunu hızlandırır (15).

Endotel hücre hasarı ve bozulmuş endotel hücre fonksiyonu preeklampsi patogenezinde önemli rol oynar. Faktör VIII ilişkili antijenin artmış düzeyleri, fibronektin'in artmış düzeyleri, doku plazminojen aktivatörü (tPA) ve plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI) düzeylerindeki bozukluk, PGI₂ / TxA₂ oranında bozulma, preeklampsi patogenezinde endotel hasarının rol oynadığını destekler (18, 19). Ek olarak endotel hasarının kanıtı, preeklampsinin karakteristik morfolojik lezyonu ile ortaya konur: Bu da glomerüler endoteliozis ve plasental yatak ve uterin sınır damarlarındaki ultrastrüktürel değişikliklerdir. Preeklamptik kadında en belirgin anormallik, diğer hipertansiyon tiplerinde izlenmeyen ve glomerüler endotelioz olarak nitelenen renal lezyondur (19).

Hasara uğramış damar endotel hücreleri, immunolojik reaksiyon veren antijenlere dönüşürler. Şiddetli preeklamptik kadınların çok önemli bir kısmında insan damar endoteline karşı oto antikörler mevcuttur (20). Bozulmamış endotele immun

komplekslerin veya bu antivasküler antikorların bağlanması, azalmış PG I₂ salınımı, artmış trombosit adheransı ve kompleman sistemi aktivasyonu ile endotel hasarı oluşabilmektedir. Preeklampitik hastadan doğum öncesi alınan serumun invitro koşullarda insan endotel hücrelerine zarar vermesi, bu olgularda dolaşan sitotoksik faktörlerin olduğunu akla getirir (10).

Preeklampsi etyolojisi bilinmemektedir, fakat son yıllarda preeklampsinin çeşitli belirti ve bulgularının çıkmasında prostanooid sisteminin patofizyolojide önemli rolü olduğu sanılmaktadır (18). Preeklampsinin başlangıcında vazoaaktif ajanlara karşı damar direncinin kırılması görülür, sonra vazokonstrüksiyon oluşur. Diğer kardiyovasküler etkilere önce anjiyotensin II'ye pressör yanıt ortaya çıkar. Preeklampside PG I₂ ve TxA₂ imbalansı ön plana çıkmaktadır. Preeklampside rölatif bir PG I₂ eksikliği ve TxA₂ fazlalığı olduğuna inanılmaktadır (18).

Preeklampside primer patolojik bozukluk, spiral arterlerdedir. Renal patolojiler sekonder patoloji olarak tanımlansa da, bu değişiklikler kan basıncı yükselmesinde şarttır.

Çeşitli bilgiler PG I₂ eksikliğinin preeklampsi patogeneğinde birincil değişiklik olmadığını gösterir (21, 22). Bunları şöyle sıralayabiliriz; Vazodilatatör prostaglandinler normotansif gebe sıçanlarda pressör ajanlara renal ve sistemik yanıtta rol almazlar (21). Yüksek doz prostaglandin sentez inhibitörü kullanan kadınlarda preeklampsi sıklığı artmaz. Preeklampitik kadınların büyük çoğunluğunda üriner PGI₂ ekstraksiyonu normotansif kadınlara göre artmıştır. PGI₂ sentezi, özellikle hipoksik ve iskemik olaylarda kurtarıcı rol oynar. Normotansif gebelerde fizyolojik vazodilatasyon ve preeklampside patolojik vazokonstrüksiyonu idare eden başka otokoidler olabilir. Hamile olmayan hipertansif kadınlarda EDRF salınımı yeteneği bloke edilir. Fetal plasental dolaşım EDRF'yi (nitrik oksit) intrasellüler olarak oluşturabilir. Sirkülasyonda bazal nitrik oksit salınımı generalize vazodilatasyon yapabilir (23). Hipertansif gebe sıçanlarda kan basıncında fizyolojik düşmenin tamamen endotelial nitrik oksit salgılanmasına bağlı olduğu gösterilmiştir (22). Hayvan modellerinde fizyolojik vazodilatasyon idaresinde PGI₂ sentezinin rolü yoktur. Preeklampitik kadınlardan elde edilen umbilikal kord endotel hücrelerinde bradikininler ve indüklenmiş nitrik oksit salınımı ciddi derecede azalmış bulunmuştur.

Serbest Oksijen Radikalleri :

Endotel hasarında serbest oksijen radikalleri ve lipid peroksidasyonu ile immunolojik hipotezlerin ilişkisi rol oynar. Serbest radikaller oldukça reaktiftirler. İskemide, immun yanıtta nötrofiller aktifleşir. Bu aktivasyona cevaben nötrofillerde hem O₂ kullanımında 2 - 20 kat artışa bağlı, hem de süperoksit ve hidrojen peroksit sekresyonuna bağlı respirasyon patlaması denen olay gelişir (24). Ayrıca araşidonik asit de oksijen radikalleri salınımına katkıda bulunur.

Süperoksit anyonu, PG I₂ / TxA₂ oranını TxA₂ lehine çevirir. Trombosit agregasyonunu ve vazokonstriksiyonunu artırır ve endotel hasarı yapar. Preeklampside maladaptasyon serbest oksijen radikali yapımında artmaya sebep olur. Ayrıca plasental lipid peroksidasyonu, sirkülasyondaki artmış peroksidasyon ürünlerine ek bir kaynaktır. Lipid peroksidasyonundaki bu artış özellikle HDL fraksiyonunda gelişir. Hücre membranında üretilen lipid peroksidler HDL fraksiyonuna transfer edilerek kan dolaşımına katılır, böylece preeklampside yaygın endotelyal hasara yol açar (25).

Serbest radikal oksidasyon ürünlerinin vasküler PG I₂ sentezi, platelet agregasyonu ve pıhtılaşma üzerine etkilerinden dolayı preeklampsi patogenezi serbest oksijen radikallerinin PG I₂ eksikliğine katkıda bulunması olasıdır. Ayrıca nitrik okdit, süperoksit anyonu tarafından süratle inaktive edilebilir. Preeklampsideki artmış serbest hemoglobin de nitrik oksit aktivitesini inhibe etmede yeterli olabilir. İlâveten süperoksit anyonlar ve lipid peroksidler düz kas kontraksiyonunu başlatarak vazokonstriksiyona sebep olabilir (14).

Preeklampsinin Önlenmesi ve Tedavi :

Preeklampsi açısından yüksek risk taşıyan gebeler için preeklampsi gelişmesini önlemek amacıyla çeşitli teoriler öne sürülmektedir. Bu önerilerden bir tanesi olan yatak istirahatinin faydası gösterilememiştir. Kalsiyum takviyesinin (1 - 2 g/gün), gebelik süresince kan basıncını düşürdüğü gösterilmiş olup, bu konuda geniş çalışmalar devam etmektedir (26). Düşük doz aspirin tedavisi (60 - 100 mg) ile ilgili olarak çok iyi sonuçlar bildirilmektedir (27).

Preeklampside anne için en iyi tedavi yöntemi doğumdur. Brown farmakolojik ajanlar haricindeki yöntemlerle preeklampsi tedavisi konusunda yaptığı derlemede, kesin yatak istirahati, diyet ve volüm desteğinin tedavi açısından çok önemli olmadığını

bildirmektedir (28). Avrupa ülkelerinde diazem ve fenitoin kullanılırken, ABD'de tercih edilen preeklampatik ajan parenteral yolla verilen magnezyum'dur.

NİTRİK OKSİT (NİTROJEN MONOKSİT, N=O)

Son 20 yıldır çeşitli ajanlara karşı olan vazodilatatör cevapların endotel hücrelerinde salgılanan maddeler aracılığıyla olduğu farkedilmiştir. 1987 yılında iki grup birbirinden ayrı olarak NO serbest radikallerinin EDRF olduğunu ileri sürmüşlerdir (11). 1992 yılında Science dergisi tarafından yılın molekülü seçildi. Aslında bu radikalın birçok zararlı etkileri de mevcuttur. Uygunsuz yerlerde ve miktarda bulunduğu nitrik oksit, mitokondrial solunumu inhibe eder, demir-sülfür içeren enzimlerle ilişkiye girerek, bunların aktivitesini engeller, DNA'da hasar yapar, serbest oksijen radikalleri ile reaksiyona girerek hidroksil radikalleri ve peroksinitrit başta olmak üzere yıkıcı ürünlerin ortaya çıkmasına neden olabilir (29).

Ancak, 7 - 8 yıl önce, bazen gerçekten zehir olabilen bu gazın, insan vücudundaki temel mediyatörlerden biri olduğu konusunda çok değişik disiplinlerden kaynaklanan kanıtlar ortaya çıkmaya başladı. 1991 ve 1992 yıllarında birçok araştırma yazısı yayınlandı (29).

Nitrik oksidin sindirim sisteminin koordinasyonundan, kan basıncının düzenlenmesine, nonspesifik antimikrobik dirençten, toksik radikallerden, karaciğerin korunmasına kadar birçok alanda vazgeçilmez işlevleri olduğu bulundu (29).

Nitrik oksidin " messenger " (= haberci) olarak ilk bakışta dikkati çeken özelliği, memelilerde biyolojik aracı olarak işlev gören bileşikler arasında en küçük ve en hafif molekül ve şimdiye kadar bilinen tek gaz olmasıdır. Şöyle ki, kolayca, hızla birçok hücreye ulaşıp, sonra da birden yok olabilen, nerede ise her hücrede sentezlenebilen ve her hücrede efektör sistemi bulunan " evrensel " bir aracıdır (Tablo - 2).

Tablo - 2 : Nitrik oksidin bazı özellikleri

Nitrik oksidin bazı özellikleri
- Biyolojik olarak aktif olan en küçük moleküllerden biri
- Her yerde ve her zaman var olabilen, birkaç saniye süren yarı ömürlü, gaz yapısında bir molekül
- Birleşmemiş elektronunun olması nedeniyle başka moleküllerle hızla reaksiyonlara girebilen serbest bir radikal
- Düşük molekül ağırlığı ve lipofilik yapısı nedeniyle kolay ve hızlı bir şekilde ökaryotik membranlardan ve prokaryotik hücre duvarlarından geçebilme yeteneği
- Hemen her hücre tarafından üretilebilme ve her hücre üzerinde fizyolojik ve/veya patolojik etkinlik

Bugün artık endotel kaynaklı nitrik oksidin hem hayvanlarda hem de insanda sürekli bir vazodilatatör etki yaparak vasküler tonusun fizyolojik regülatörü olduğu ortaya konmuştur (30).

Nitrik Oksit Sentezi :

Nitrik oksit oluşumundaki substrat, semi-esansiyel aminoasit olan L - arginin'dir. Terminal guanido nitrojen atomu nitrik oksit sentetaz (NOS) enzimi ile serbestleştirilerek bir molekül L - sitrullin ve bir molekül nitrik oksit elde edilmektedir. Reaksiyon, moleküler oksijen ve kofaktör olarak Redükte Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat (NADPH) gerektirir.

Nitrik oksidin ortaya çıktıktan sonra 3 - 5 saniyelik yarı ömrü vardır. Hızla, başlıca hemoglobin olmak üzere (in vitro) süperoksit anyonu tarafından nötralize edilir. Nitrik oksit sentetaz enziminin, endotelial, nöral ve makrofaj olarak izoformları elde edilmiştir. Bunların içinde iki ana enzim tipi tanımlanmıştır :

1 - Yapısal NOS (cNOS) : Hücre içinde sürekli var olan ve vasküler tonus ile nörotransmisyon gibi ince işler için, aralıklarla ve çok küçük miktarlarda nitrik oksit üreten sistemdir. Nöronlar, endotel hücreleri, endokard, miyokard, trombositlerde bulunur. Kofaktör olarak kalsiyum / kalmodulin'e bağımlıdır ve intrasellüler Ca^{++} düzeyini yükselten agonistlere yanıt verir. Ca^{++} yükselmesi kalmodulin'in NOS'a

bağlanmasını uyarır ve anında pikomolar düzeylerde nitrik oksit sentezlenir. Ca^{++} şelasyonu yapan maddeler ve kalmodulin inhibitörleri ile bu yolla sağlanan nitrik oksit sentezi önlenir.

2 - İndüklenebilen NOS (iNOS) :Başka hücrel araçlar tarafından daha zaman alıcı bir şekilde (transkripsiyon düzeyinde) ve daha uzun süreli uyarılıp, büyük miktarlarda (diğerinden en az 1000 kat daha fazla) nitrik oksit üreten, kalsiyumdan bağımsız olan sistemdir. Endotel hücreleri, damar düz kas hücreleri, makrofaj, nötrofil, kardiyak miyosit ve endokard hücrelerinde gösterilmiştir. Prototip makrofajdır. Burada sitokin uyarısı sonucunda, birkaç saat sonra başlayan ve günler süresince nanomolar düzeyde süren NO sentezi söz konusudur. Sitokinler tarafından aktive edilmiş makrofajların tükettiği L - arginin'in 1/3'ü NO üretmek için kullanılır. Sentez uyarısı esas olarak endotoksin ve interleukin - 1 (IL - 1), Tümör Nekrozis Faktör (TNF), Gama interferon (IF - γ) tarafından yapılır. Bazı hücrelerde sentez İnterleukin - 8 (IL - 8), İnterleukin - 10 (IL - 10), transforming growth factor - β gibi maddelerce yavaşlatılabilir; glikokortikoidlerle enzimin indüksiyonu önlenir (Tablo - 3).

Tablo - 3: Sitokinler tarafından uyarılmış hücrelerde NO sentezini inhibe eden maddeler

Sitokinler tarafından uyarılmış hücrelerde NO sentezini inhibe eden maddeler

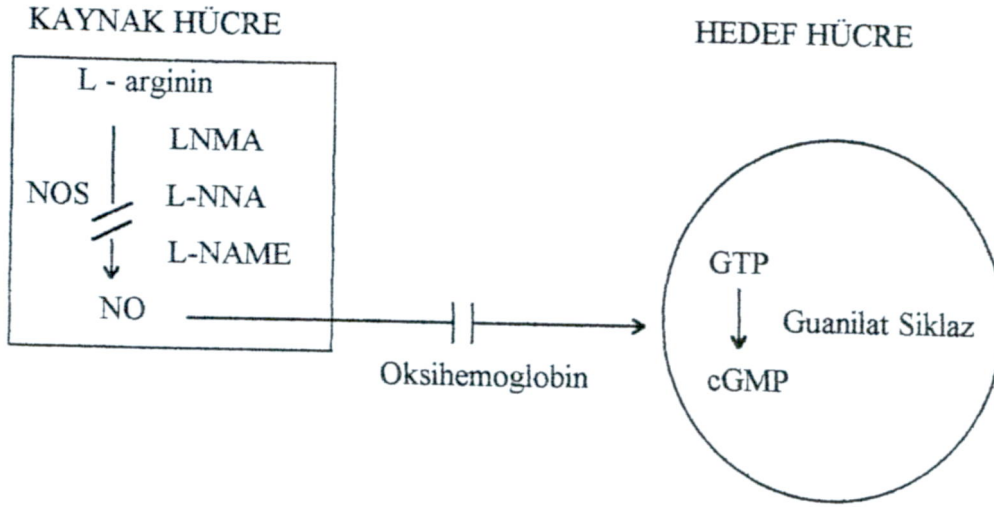
1. İndüksiyonun inhibitörleri
 - Deksametazon ve hidrokortizon
 - Sikloheksimid ve aktinomisin D
 - İnterlökin-4 ve interlökin-10
 2. NOS ve kofaktör inhibitörleri
 - Karbonmonoksit
 - Katalaz
 - 2,4 - diamino - 6 - hidroksipirimidib
 3. Substrat inhibitörleri
 - L - NG - monometil arginin (LNMA)
 - NG - nitro - L - arginin metil ester (L - NAME)
 - L - kanavanin
 - Aminoguanidin
 - 7 - nitroindazol
-

Bu iki enzimin genleri 1992 yılında klonlanmıştır (31). Her iki enzimatik sistem L - NG- monometil arginin (LNMA), NG- nitro - L - arginin metilester (L - NAME) ya da NG - nitro - L - arginin (L - NNA) gibi arginin analogları tarafından kompetitif olarak inhibe edilebilir. Bu enzim izoformları aynı hücrede birlikte bulunabilirler. Örneğin; endotel hücresi nitrik oksit üretimi açısından TNF - α ile uzun süreli uyarılırken, bradikinin ile de kısa süreli uyarılabilir.

Nöronlar ve makrofajlar TNF - α ya da lipopolisakkaritler ile uyarılırsa, indüklenebilen NOS aktif hale gelirken yapısal NOS'un messenger RNA'sı baskılanır (down regüle edilir). Transkripsiyon denetlenmesi sırasında bir ters işleyen kontrol mekanizması gösterilmiştir.

Nitrik oksit küçük lipofilik molekül olup, bulunduğu hücre içinden hızla diffüze olarak komşu hedef hücrelere girer. Burada sitozolik guanilat siklaz'ın heme grubuna bağlanır ve böylece enzim aktivasyonuna sebep olarak guanozin trifosfat'ın cGMP'a dönüşüm hızını 50 - 200 kat artırır (Şekil - 1). cGMP düzeyinin artması, serbest kalsiyum'un intrasellüler bağlanmasını hızlandırarak vasküler endotelial yüzeylere adezyonu inhibe eder. Dokularda 10 saniyeden daha kısa yaşayan NO hızla stabil son ürünlerinden biri olan NO₂ (nitrit), NO₃ (nitrat) ve peroksi nitrit'e (ONOO⁻) okside dönüşür. Bu denli labil bir gaz olması, yapılan çalışmalarda NO'nun direkt ölçümünün güçleşmesine neden olmakta ve bunun yerine indirekt bir gösterge olarak NO₂ ve NO₃ kullanılmaktadır.

Şekil - 1 : Nitrik oksidin sentezi, inhibisyonu ve etki mekanizması.



NOS : Nitrik oksit sentetaz

LNMA, L - NNA, L - NAME : L - arginin analogları

Fizyolojik ortamda esas belirleyici olan, NO etkisindeki vazodilatasyondur. Hipertansiyon, vazospazm, hatta ateroskleroz oluşumunda NO ile ilişkili mekanizmalar suçlanmaktadır.

MATERYAL VE METOT

Bu çalışma Karadeniz teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi kadın hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı'na Ekim 1997 ve Mayıs 1998 tarihleri arasında başvuran toplam 60 gebe üzerinde yapılmıştır. Bunların 20 tanesi normotensif olan kontrol grubunu oluştururken, 40 tanesi hipertensif olup, denek grubunu oluşturmuştur. Kontrol grubunu oluşturan gebeler sağlıklı, sistemik hastalığı olmayan, doğum yapmak için başvuran gebeler arasından seçildi. Hipertansif denek grubunun hastaları; başağrısı, vücudunda şişme, görme bozukluğu, bebek hareketlerinde azalma vb. şikayetlerle başvurmuşlardı.

Gebelerin tamamı tekiz gebeliğe sahip olup, gebeliğin üçüncü trimesterinde başvuran hastalar çalışmamıza dahil edilmişlerdir. Hastanemize ilk başvurduklarında alınan anamnezde kronik hipertansiyon, diabet, renal veya kardiyak hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmemişlerdir.

Normotensif gebeler, preeklampşik gebeler ile maternal idrar ve plazma örnekleri açısından karşılaştırıldılar. Hastaların kan basıncının 140 / 90 mmHg'nin üzerinde olması veya bazal değerinin bilinmesi halinde sistolik basıncın 30 mmHg, diastolik basıncın 15 mmHg artması hipertansiyon olarak kabul edilmiştir. Kan basınçları en az 15 dakikalık yatak istirahatinden sonra, oturur pozisyonda ölçülmüştür. 15 dakikalık istirahat sonrası kan basıncı yüksek bulunanlar hospitalize edilmişlerdir. Alınan idrar tetkiklerinde 2 (+) veya daha fazla proteinüri gözlenen veya ödemin mevcut olduğu olgularda ACOG'un terminoloji komitesinin verdiği kriterlere göre preeklampsi tanısı konmuştur. Proteinüri miktarı dipstick yöntemi ile bakılmış olup, proteinüri miktarı

0 - 30 mg/dl (+)

31 - 100 mg/dl (++)

101 - 300 mg/dl (+++)

301 mg/dl üzeri (++++) olarak belirlenmiştir.

Preeklampatik hastaların hepsinde detaylı sistem sorgulaması ve fizik muayene yapılmış, karaciğer, böbrek fonksiyon testleri, tam idrar tetkikleri ve hemogram istenmiştir. Bu işlemler sonrasında hafif ve ağır preeklampatik gruplar belirlenmiştir (Tablo - 1).

Preeklampatik ve kontrol gruplarından periferik venöz kan örnekleri ilk yattıkları dönemde, antikoagülan olarak EDTA (1 mg/ml) ihtiva eden tüplere alındı ve 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek, plazmaları elde edildi. Her hastadan sabah spot idrarları toplandı. Tüm numuneler çalışılincaya kadar - 70 °C'de saklandı.

Tüm örnekler her türlü medikal tedaviden ($MgSO_4$, Alfa metil dopa, kalsiyum kanal blokerleri) önce alınmıştır.

Nitrit / Nitrat tayini :

Prensip : Oksitlenmiş NO , NO_3 ve NO_2 oluşturur. Bu kararlı son ürünler spektrofotometrik yöntemlerle ölçülebilirler. Tayinler Han Moshae ve arkadaşlarının metoduna göre yapıldı (32).

Nitrit tayini : Greiss reaksiyonu kullanılarak ölçüldü. Plazma numuneleri dört kat ve idrar numuneleri ie 20 kat distile su ile seyreltildi. Deproteinizasyon amacıyla 1/20 oranında son konsantrasyon 15 g/L olacak şekilde çinko sülfat (Zn_2SO_4) ilave edildi ve oda sıcaklığında 5 dakika 10 000 g'de santrifüj edildi. Daha sonra 100 μ L süpernetan, 100 μ L Greiss reaktifi ile karıştırıldı. 10 dakika oda sıcaklığında renk oluşumu beklendi ve spektrofotometre ile 540 nm'de okundu.

Greiss reaktifi : 1 g / L sülfanil amid, 25 g / L fosforik asid ve 0,1 g / L N - 1 Naftiletilediamin ihtiva etmektedir. 0 - 100 μ mol / L'lik aralıklarla sodyum nitrit çözeltileri hazırlanarak, kalibrasyon grafiği çizildi. Bu grafik yardımıyla plazma ve idrarda nitrit seviyeleri belirlendi.

Nitrat tayini : Nitrat seviyeleri, Nitrat Redüktaz (E. C 1. 6. 6. 2) ile enzimatik dönüşüm işleminden faydalanılarak ölçüldü. Nitrit tayininde olduğu gibi plazma 4 kat, idrar ise 20 kat distile su ile seyreltildi. NADPH, FAD ve Nitrat Redüktaz; son konsantrasyonu sırasıyla 50 μ mol / L, 5 μ mol / L ve 200 U / L olacak şekilde 100 μ L numuneye ilave edildi. Numuneler 37 °C'de 20 dakika inkübe edildikten sonra Laktat dehidrogenaz (10 mg / L) ve sodyum piruvat (10 mmol / L) ile karıştırıldı. Numuneler NADPH'ı okside etmek amacıyla yine 37 °C'de 5 dakika inkübe edildi.

Böylece numunedeki tüm nitratlar nitrite dönüştürülmüş oldu. Numunelerdeki toplam Nitrit + nitrat seviyelerini belirlemek için Greiss reaktifi ile nitrit tayini yapıldı.

0 - 100 $\mu\text{mol} / \text{L}$ 'lik aralıklarda sodyum nitrat çözeltileri hazırlanarak kalibrasyon grafiği çizildi. Bu grafik yardımıyla plazma ve idrarda nitrit + nitrat seviyeleri belirlendi. Numunelerdeki nitrat düzeyi ise nitrit + nitrat seviyelerinden, nitrit seviyeleri çıkarılarak hesaplandı.

İdrarda kreatinin tayini : İdrarda kreatinin tayini Jafte reaksiyonu ile yapıldı. Alkali ortamda pikrat'ın kreatininle verdiği kompleks spektrofotometrik olarak, Hitachi 747 cihazı ile ölçüldü.

İstatistiksel analiz :

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS student version paket programı kullanıldı. Veriler ölçüsel ve bağımsız olduğu için, parametrik varsayımları yerine getiren parametrelerde (Yaş, gravida, gebelik haftası, doğum haftası, idrar nitratı, idrar nitrit + nitrat / kreatinin oranı, plazma nitrit + nitrat'ı, plazma nitriti, plazma nitratı) normal, hafif preeklampitik ve ağır preeklampitikler karşılaştırılırken tek yönlü varyans analizi uygulandı. Post Hoc analiz için Newman - Keulus yöntemi kullanıldı.

Parametrik varsayımları yerine getirmeyen parametrelerde (diastolik ve sistolik kan basıncı) üç grup karşılaştırılırken Kruskall - Wallis Varyans analizi kullanıldı. Post Hoc analiz için Mann Whitney - U testi, yanılma düzeyi aşağıya çekilerek kullanıldı. Yanılma düzeyi ($P : 0.05 / 3 = 0.0167$) olarak alındı.

Değişkenler arasındaki ilişki için parametrik varsayımları yerine getiren parametrelerde Pearson Korelasyon Analizi, parametrik varsayımları yerine getirmeyen parametrelerde Spearman Rank Korelasyonu uygulandı.

BULGULAR

Çalışma grubunu oluşturan 60 gebenin, 20'si normotansif olup, kontrol grubu olarak değerlendirilirken; preeklampsi tanısı konan 40 hasta kendi aralarında klinik ve laboratuvar bulgularına göre hafif ve şiddetli olmak üzere 20'şer kişilik iki grupta değerlendirilmiştir. Preeklampitik gebeler bir süre klinikte izlendikten sonra, hastalık şiddetine ve fetal iyilik durumuna göre uygun zamanda spontan, eylem induksiyonu veya C/S ile doğurtuldular. Normal gebeler ortalama 48 saat içinde spontan veya eyleme yardım ile doğurtuldular. Hastaların demografik bulguları Tablo - 4'de gösterilmiştir.

Tablo - 4 : Tüm olgulardaki klinik parametreler (Ortalama \pm SH)

	Normotansif (n=20)	Hafif preeklampsi (n=20)	Şiddetli preeklampsi (n=20)	P
Maternal yaş (yıl)	28.1 \pm 0.88	31.1 \pm 1.43	29.1 \pm 1.09	0.2746
Parite	2.4 \pm 0.32	3.7 \pm 0.50	2.7 \pm 0.49	0.1050
Gebelik haftası	38.8 \pm 0.59	37.0 \pm 0.64	35.05 \pm 0.77	0.0010
Doğum ağırlığı (gr)	3235.0 \pm 155.14	2905.0 \pm 185.9	2520.0 \pm 255.32	0.0500
Sistolik kan basıncı (mmHg)	114.5 \pm 1.53	150.0 \pm 1.47	173.5 \pm 3.27	0.0001
Diastolik kan basıncı (mmHg)	72.5 \pm 0.99	96.8 \pm 0.98	113.0 \pm 1.42	0.0001

Yapılan istatistiksel incelemelere göre doğumdaki gebelik haftası, şiddetli preeklampitik gebelerde, hafif preeklampitik ve normal gebelere göre anlamlı düşüklük göstermektedir. Doğum ağırlığındaki azalma gebelik haftasında olduğu gibidir.

Preeklampsinin şiddeti arttıkça azalmaktadır. Preeklampsi tanısında ana faktör olan kan basınçları da her üç grup için anlamlı farklılık göstermiş, şiddetli preeklampatik grupta en yüksek bulunmuştur (Tablo - 4).

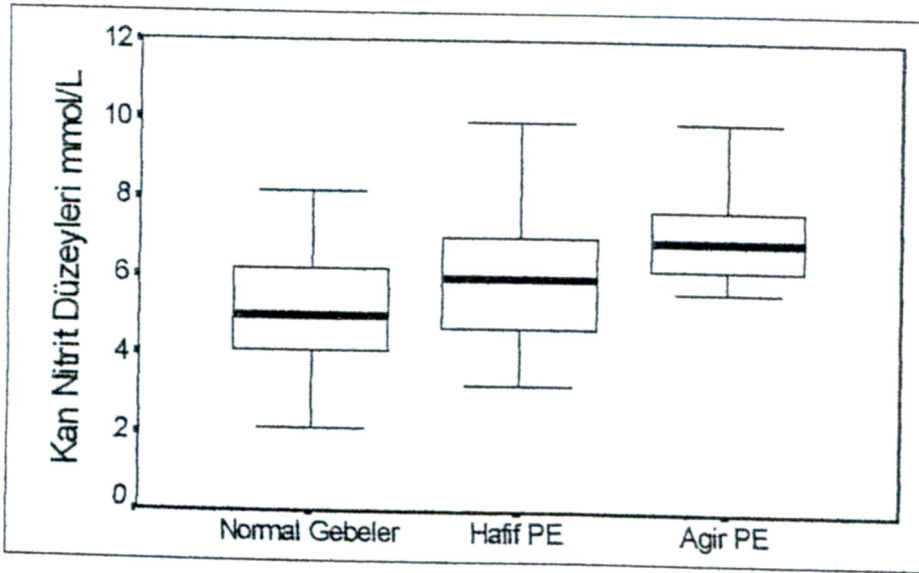
Plazma NO ürünlerinin (NO_2 , NO_3) plazma düzeyleri Tablo - 5 ve Şekil - 2'de görülmektedir.

Tablo - 5 : Plazma Nitrik Oksit parametreleri (Ortalama \pm SH)

	Normotansif (n=20)	Hafif preeklampsi (n=20)	Şiddetli preeklampsi (n=20)	P
Nitrit ($\mu\text{mol} / \text{L}$)	5.2 \pm 0.36	6.0 \pm 0.37	7.0 \pm 0.39	0.0041
Nitrat ($\mu\text{mol} / \text{L}$)	16.5 \pm 0.72	19.1 \pm 0.69	72.0 \pm 0.82	0.0000
Nitrit+Nitrat ($\mu\text{mol} / \text{L}$)	21.7 \pm 0.95	26.1 \pm 0.83	28.7 \pm 1.74	0.0000

Plazma nitrit düzeylerinin yapılan ANOVA testiyle üç grup arasında anlamlı farklılık gösterdiği tesbit edilmiştir. Bu farklılık normal gebelerle ağır preeklampatik gebelerin plazma nitrit düzeyleri arasında daha belirgin bulunmuştur.

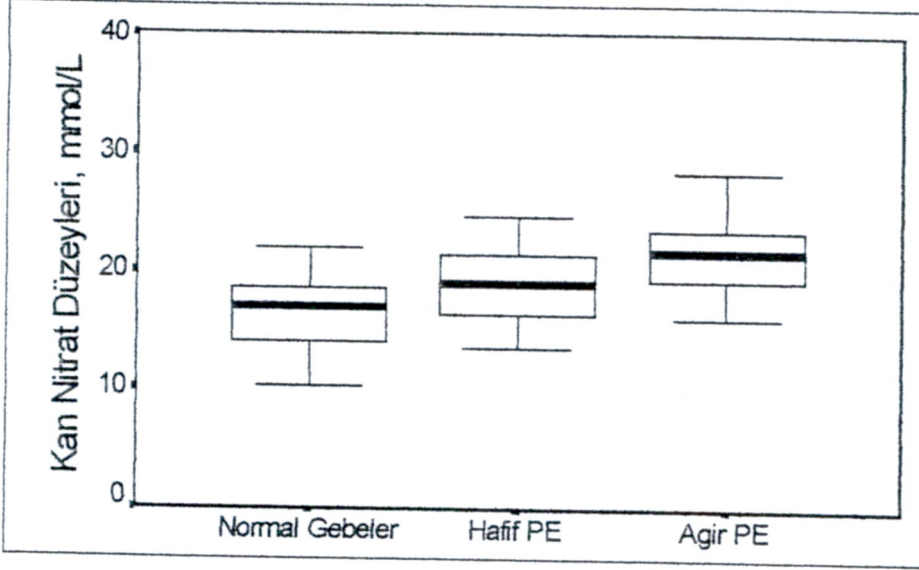
Şekil - 2 : Plazma nitrit düzeyleri



Normal gebelerle, hafif preeklampatik grubun ve hafif preeklampatik grupta ağır preeklampatik grubun plazma nitrit düzeyleri arasında önemli farklılık gözlenmemiştir (Şekil - 2).

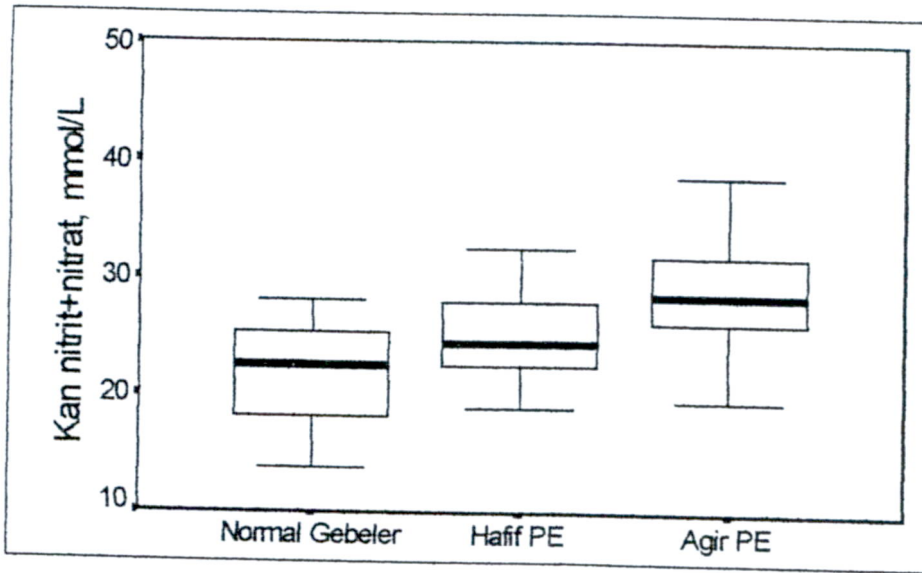
Plazma nitrat düzeyleri normal gebelerle ağır preeklampatik grup arasında çok daha anlamlı olmak üzere her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (Şekil - 3).

Şekil -3 : Plazma nitrat düzeyleri



Plazmada toplam nitrit ve nitrat düzeyleri de her üç grupta anlamlı farklılık göstermiştir. Şekil - 4'de görüldüğü gibi bu anlamlı farklılıklar preeklampatik hastalarda plazma nitrik oksit ürünlerinin artışı şeklindedir.

Şekil - 4 : Plazma nitrit + nitrat düzeyleri



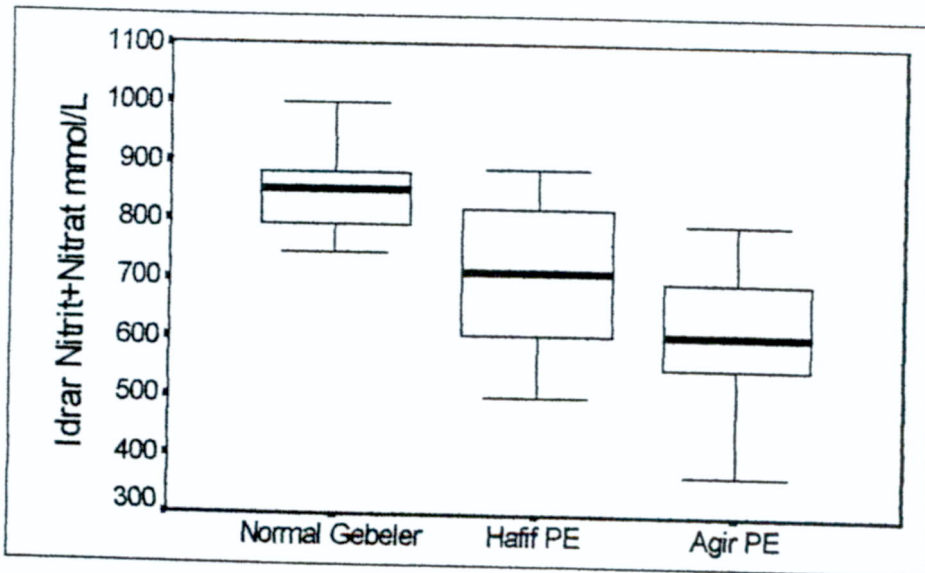
İdrar nitrik oksit ürünleri, total nitrit + nitrat olarak değerlendirilmiştir. Çünkü idrar nitratının yanında nitrit değerleri totalde önemli değişiklik oluşturmayacak kadar düşük düzeydedir. Ayrıca bireyler ve gruplar arası idrar volümü ve glomerüler filtrasyon, çok heterojen bir dağılım gösterdiğinden idrar NO ürünlerinin atılım oranını biraz olsun standardize edebilmek amacıyla total idrar nitrit + nitratın idrar kreatinine oranı değerlendirilmiştir (Şekil - 6). Her üç grubun idrarda nitrik oksit atılım ürünleri Tablo - 6 ve Şekil - 5'de verilmiştir.

Tablo - 6 : İdrarda NO atım miktarı

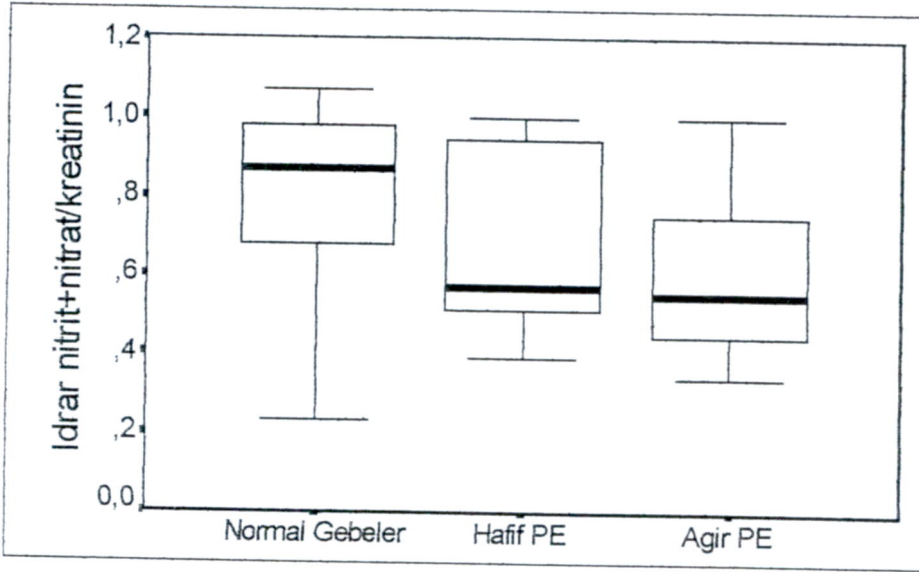
	Normotansif (n=20)	Hafif preeklampsi (n=20)	Şiddetli preeklampsi (n=20)	P
Nitrit+ Nitrat	829±29	709±31	600±29	0.0001
Nitrit+Nitrat/Kreatinin	0.80±0.05	0.70±0.06	0.60±0.05	0.0517

Total idrar nitrit + nitrat düzeyleri normal ve ağır preeklampatik grupta çok anlamlı olmak üzere; diğer gruplar arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Şekil - 5'de görüldüğü gibi bu anlamlı farklılık normal gebelerden ağır preeklampatik gruba doğru azalan idrar nitrit + nitrat konsantrasyonları şeklindedir.

Şekil - 5 : İdrar nitrit + nitrat düzeyi



Şekil - 6 : İdrarda NO metabolitlerinin kreatinine oranı



Sonuçta preeklampitik gebelerde plazma nitrik oksit ürünlerinde artma, idrar nitrik oksit ürünlerinin atılımında ise bir azalma olduğu, fakat bu atılımın miktarı idrar kreatininini ile standardize edildiğinde fazla anlamlı bir azalış olmadığı görülmektedir.

Her üç çalışma grubunda parite ile yaş arasında sırayla anlamlı korelasyonlar gözlenmiştir ($r=0.54$, $P < 0.05$; $r=0.58$, $P < 0.05$; $r=0.64$, $P < 0.05$). Yaş arttıkça parite de artmış bulunmuştur. Doğum ağırlığı ile gebelik haftası karşılaştırıldığında preeklampatik gruplarda önemli pozitif korelasyonlar gözlenmiştir. Hafif preeklampside $r=0.85$, $P < 0.01$; ağır preeklampside $r=0.78$, $P < 0.01$ bulunmuştur (Tablo - 4).

İdrar total nitrit + nitrat düzeylerinin her üç grupta ortalama değerlerinde gözlenen azalma seyri ile diastolik ve sistolik kan basınçlarının ortalama değerleri arasında belirgin bir ters orantı göze çarpmaktadır. Kan basıncı yükseldikçe, idrarla atılan nitrit + nitrat düzeylerinde azalma görülmektedir (Tablo - 6). Plazma NO ürünleri düzeyi, kan basınçları ile karşılaştırıldığında, aksine doğru orantılı olarak artmaktadır (Tablo - 5).

TARTIŞMA

Etyolojisi hala tam olarak ortaya konamamış olan preeklampsi, çeşitli sistem organlarında vasküler lezyonlar, vazospazm, artmış trombosit aktivasyonu, renal ve hepatik fonksiyonlarda bozulma ile giden bir hastalıktır (33). Günümüzde preeklampsi tüm perinatal ölümlerin % 20 - 25'inden sorumlu olması nedeniyle obstetrik olguların en önemli sorunlarından biri olma özelliğini devam ettirmektedir (2).

Çalışmaya alınan preeklampitik ve normotansif hastalar, yaş ve parite açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiyordu. Sistolik ve diastolik kan basınçları doğal olarak anlamlı derecede farklıydı (Tablo - 4).

Preeklampsinin şiddeti arttıkça, gebelik haftasının ve doğum ağırlığının düşmesi, perinatal mortalite, morbidite ve prematür doğumdaki rolünü desteklemektedir (1).

Preeklampsideki patofizyolojik değişiklikler (pressörlere sensitivitenin artması, koagülasyon zincirinin aktivasyonu ve vasküler permeabilitenin artması) bu hastalığın önemli bir komponenti olan vasküler endotelyal disfonksiyonu belirtir. Preeklampsi patogenezinde endotel hücre hasarının ve bozulmuş endotel hücre fonksiyonunun önemli rol oynadığına dair bulgular giderek artmaktadır (19).

Uterus ve trofoblastik doku arasındaki anormal immün reaksiyonlar veya yüzeysel implantasyon, spiral arterlerin bozulmasıyla sonuçlanarak normal gebelikteki karakteristik morfolojik değişikliklerin oluşmasını önler (21).

Zeeman ve arkadaşları 1989 yılında normal ve preeklampitik gebelerdeki endotelyal hücre fonksiyonlarını araştırmışlar. Preeklampitik hastalarda fetö - plasental ünitenin kötü perfüzyonunun nedenini, artmış serbest oksijen radikalleri ve lipid peroksidlerin, endotelyal hücreleri etkileyerek EDRF'nin salgılanmasını azaltmasıyla izah etmeye çalışmışlardır. Böylece labil nitrozo prekürsörlerinin nitrik okside dönüşümünün azaldığının gözlenmesi, nitrik oksidin patogenezde rol alabileceği fikrini

desteklemiştir. 1987 yılında Palmer ve arkadaşları, nitrik oksidin kan damarlarını döşeyen endotel hücrelerinden salındığını göstermişler ve o tarihten günümüze kadar vasküler kontraktilite ve relaksasyonda endotelin gibi başka vazoaaktif bileşiklerle birlikte nitrik oksidin de endotel fonksiyonlarında çok önemli bir rolü olabileceği görüşü artan bir destek görmüştür (6, 11).

Birçok araştırmacı gebelikte nitrik oksit ile kan basıncı regülasyonu arasında önemli bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar yapmışlardır. Fakat araştırma sonuçları incelendiğinde ortak bir fikir birliğine varılamamıştır. Plazma NO metabolitlerinin miktarının preeklampitik gebelerde değişmediğini, düştüğünü ve arttığını rapor eden çalışmalar vardır (34, 35, 36). Preeklampitik gebelerden doğan infantların umbilikal damarlarında, normal gebelerden doğan infantlara göre daha az NO sentezlendiğini gösteren çalışmalar da vardır (37).

Çalışmamızda plazma nitrit ve nitrat düzeylerini preeklampitik gruplarda anlamlı derecede artmış gözledik. Bu sonuç Nobunaga T ve arkadaşlarının bulgularıyla uyumluluk göstermektedir (38) (Tablo - 5).

İleri sürülen bir hipoteze göre, fetoplasentar üniteden kaynaklanıp dolaşıma geçen bazı ajanların endotelyal NOS aktivitesine stimülasyon veya inhibisyon yapabileceği yönündedir. Davidge T ve arkadaşları preeklampitik hastaların plazmalarını in vitro endotel hücreleriyle inkübe ettiklerinde, endotelyal NOS aktivitesinin arttığını, dolayısıyla nitrik oksit ürünlerinden nitrit ve nitrat düzeylerinde arttığını göstermişlerdir. Aynı araştırmacılar 1996 yılında yaptıkları bir araştırmayla endotelyal NOS'un aktivitesinin lipoprotein veya lipoprotein kompleksleri gibi büyük kompleks bileşiklerle olabileceğini göstermişlerdir.

Preeklampitik hastalarda gözlenen lipid metabolizma bozuklukları birçok çalışma ile gösterilmiş ve hipertrigliseridemi bu bozuklukların başında gösterilmiştir. Ayrıca hipertrigliseridemik tabloya artmış, küçük ve daha yoğun olan LDL'nin (düşük dansiteli lipoprotein) eşlik ettiği de gösterilmiştir. LDL'nin bu fonksiyonu oksidatif olaylara çok yatkın olup, damar fonksiyonlarının negatif etkilenmesinde önemli yer tutar (39).

Okside lipid birimleri ve oksidatif stresin, preeklampsi patofizyolojisinde önemli rol oynadığını bildiren çalışmalar mevcuttur (40). Yine yapılan çalışmalar, düşük konsantrasyonlardaki okside LDL'nin sıgır aortik endotel hücrelerini uyardığını ve

NOS'un mRNA sentezinin arttığı gösterilmiştir (41). Fakat tüm bunların tersine, okside LDL'nin endotel kaynaklı damar gevşemesini bozduğu (42) ve insan nötrofillerinde NOS aktivitesini azalttığı gösterilmiştir (43). Bu farklı gözlemler, sistemin çok daha karışık ve bir çok faktörün karşılıklı etkileşebileceğini düşündürmektedir.

Diğer alternatif bir mekanizma, artmış kan basıncı veya artmış endotelial sürtünme (Shear stress) kuvveti nitrik oksit sentezini uyarabilir (44). Yapılan bir çalışmada hipertansif ratlarda nitrik oksit ve siklik guanozin monofosfat (cGMP) düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (45).

Mevcut literatür bilgilerinin büyük çoğunluğu preeklampitik hastaların plazma nitrit ve nitrat düzeylerinin pek değişmediği veya azaldığı yönündedir (35, 44). Biz ise plazma nitrit ve nitrat düzeylerini artmış bulmuştuk. Literatürde gözlenen bu değişikliklerin bir çok nedeni olabilir. Hasta grubunun mevcut çalışmalar için heterojen olması en önemli faktörlerdendir. Hasta hikayesi iyi alınarak, sadece gebelikte gözlenen preeklampitik hastalar alınıp, kronik hipertansifler, böbrek bozukluğu olanlar ve diabetliler çalışma dışı bırakılarak homojen bir grup oluşturulmalıdır. Çalışmamızda bu konuya özen gösterilmiştir.

Diğer önemli bir konu da, nitrik oksit ürünlerinin (NO_2 , NO_3) beslenme ve diyet ile yakın ilişki içerisinde olmasıdır (46). Yapılan çalışmaların çoğunda bu kontrol zayıf kaldığından, plazma ve idrar nitrit ile nitrat düzeyleri bariz olarak etkilenmektedir. Çalışmamızda en az 12 saatlik açlık dönemini takiben plazma örnekleri alındığından, diyetsetel etki minimum düzeye indirilmeye çalışılmıştır. Son olarak söylenebilecek bir yorum, nitrik oksidin sadece endotel kaynaklı olmayıp, birçok doku ve hücreden sentezlenerek salgılanmasıdır. Bu nedenle plazma ve idrar nitrit ve nitrat düzeyleri tam anlamıyla endotelial nitrik oksit sentezini yansıtmaz. Tüm bu nisbi dezavantajlara rağmen, literatürdeki mevcut çalışmalar plazma ve idrar nitrit ve nitrat düzeylerinin endotelial nitrik oksid üretimi hakkında kaba da olsa bir bulgu vereceği yönündedir.

Plazma nitrik oksit ürünlerinin ana atılım yolunun böbrekler olması nedeniyle, idrar nitrit ve nitrat düzeylerinin ölçümü son yıllarda yapılan çalışmalarda sıklıkla görülmektedir. Fakat literatürdeki bulgulara göre plazmada olduğu gibi idrar nitrit ve nitrat düzeyleri hakkında, preeklampitik hastalar için tam bir fikir birliği yoktur. Bazı araştırmacılar bu değerlerin değişmediğini söylerken, bazıları da azaldığını tesbit

gebelerin çocuk doğum ağırlıklarında gözlediğimiz bu azalma, bu mikrosirkülasyon bozukluğunun temel klinik bir bulgusu olarak yorumlanmaktadır (Tablo - 4).

Plasental doku düzeyinde gözlenen bu vasküler farklı davranışlarda nitrik oksidin açık rolünün, gebeliğin seyri sırasında oluşan bir etkene sekonder mi, yoksa bu hastalarda kalıtsal faktörlere bağlı mı ortaya çıktığını gösteren ileri çalışmalara gereksinim vardır. Fakat preeklampitik tablonun, özellikle primipar kadınlar, genç yaş gebeliği, çoğul gebelik, kronik hipertansiyon, gestasyonel trofoblastik hastalık, nonimmün hidrops fetalis gibi olaylarda insidansın arttığı düşünülürse, buradaki bazı faktörlere bağlı sekonder etkileşme hipotezi daha ön planda olması gerekir.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Günümüzde tüm perinatal ölümlerin % 20 - 25'inden sorumlu olan ve obstetrik olguların en önemli sorunlarından biri olma özelliğini devam ettiren preeklampsinin etyolojisi hala tam olarak ortaya konamamıştır. Semptomlar ve patofizyolojik değişiklikler oluşmadan tanıya götürebilecek, özgün erken tanı testleri bulunamamıştır ve hala kesin ve tek tedavisi gebeliğin sonlandırılmasıdır. Preeklampside oluşan patofizyolojik değişiklikler vasküler endotelial disfonksiyonu desteklemektedir. Nitrik oksit, endotel hücrelerinden sentezlenen potent bir vazodilatatördür. Çalışmamızda preeklampitik gebelerde üriner ve belki de plazmada nitrik oksit metabolitlerinin azaldığı yolundaki hipotezi araştırdık. Fakat plazma NO metabolitlerinin düzeyini preeklampsinin şiddetiyle doğru orantılı olmak üzere artmış bulduk. Bu sonuç az sayıda çalışmayla uyumluluk gösteriyordu. Belki de artmış NO üretimi, kan akımını arttırabilmek için kompensatuar bir cevaptı. Aynı zamanda böbrek fonksiyonlarındaki bir atılım bozukluğuyla da alakalı olabileceğini düşündük. Böylece idrardaki atılım azalmasını açıklamak da mümkün olabilir.

Nitrit düzeyleri diyet ile farklılık göstermektedir. Biz 12 saatlik açlık sonrasında plazma örneklerini aldık. Belki daha uzun süreli diyet gerekmektedir.

Nitrik oksidin endotel dışı birçok kaynaktan salgılanması da plazma düzeylerindeki farklılığı açıklayabilir. Plasenta ve kord kanından çalışılacak örneklerle, belki de bu farklılık azaltılabilir.

Çalışmamızda gruplar 20'şer hastadan oluşuyordu ve gebeliğin 3. trimesteri geniş bir zaman dilimini kapsıyor. Vaka sayısı arttırılarak ve aynı gebelik haftasında örnekler alınarak daha homojenize gruplar elde etmek mümkün olabilecektir.

Preeklampitik hastaların plasental ve kord endotelial NOS (nitrik oksit sentetaz) aktivitesinin ölçülmesinin, patofizyolojiyi açıklamada daha spesifik olacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda idrar NO metabolitleri sabahki spot idrar örneklerinden bakılmıştır. Preeklampitik gebelerde 24 saatlik idrarda nitrit ve nitrat bakılmasının daha sağlıklı olabileceğini düşünmekteyiz.

Nitrik oksit, günümüzde belki de en çok tartışılan ve araştırılan mediyatördür. Reseptörü olmayan bir nörotransmitterdir. Beyinde öğrenme ve hatırlama konusunda uzun süredir aranan maddenin NO olduğu düşünülmektedir. Erkeklerde cinsel uyarının pelvik sinirlerde NO üreterek vazodilatasyon ve ereksiyona neden olduğu ispatlanmıştır. Sepsiste gözlenen kardiovasküler değişikliklerin aşırı NO sentezine bağlı olduğu gösterilmiştir.

Tüm bu çalışmalar deneysel aşamadadır. Preeklampitik hastalarda da yoğun olarak NO metabolitlerinin rolü araştırılmaktadır. Fakat henüz ortak bir görüş birliği belirmemiştir.

Bütün çalışmaların ışığı altında NO metabolitlerinin preeklampitik hastalarda standart bir laboratuvar bulgusu olacağına inanıyoruz.

ÖZET

Bu çalışmada, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı'na Ekim 1997 ile Mayıs 1998 Tarihleri arasında başvuran toplam 60 gebenin venöz kan örnekleri ve idrarlarında nitrik oksit metabolitlerinin düzeyleri araştırılmıştır.

Çalışmaya alınan hastalardan 20'si normotansif, 20'si hafif preeklampitik ve 20'si ağır preeklampitik gebeydi. Dokularda on saniyeden daha kısa yaşayan NO hızla stabil son ürünlerinden olan NO₂ (Nitrit), NO₃ (Nitrat) ve ONOO⁻ (Peroksi nitrit)'e okside olur. Bu yüzden çalışmamızda direkt olarak nitrit ve nitrat değerleri ölçülmüştür.

Plazma nitrik oksit ürünlerinin (nitrit ve nitrat) düzeyleri 3 grupta da istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiş ve ağır preeklampitik gebelerde daha fazla olmak üzere artmış bulunmuştur.

İdrarda nitrit düzeyleri çok düşüktür. Bu yüzden total nitrit + nitrat düzeyi ölçülmüştür. Ağır preeklampitik gebelerde belirgin olmak üzere idrar NO metabolitlerinin düzeyi azalmış bulunmuştur. Bireysel farklılıkları standardize etmek için idrar kreatinine oranlandığında sadece normal gebeler ve ağır preeklampitik gebeler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunması dikkat çekiciydi.

Sonuç olarak preeklampitik grupta plazma NO ürünlerinde artma, idrar NO ürünlerinin atılımında ise azalma görülmüştür.

SUMMARY

This study was carried out of the Department of Obstetrics and Gynecology at Karadeniz Technical University between October 1997 and May 1998. Urine and venous blood samples were taken from 60 pregnant women and assayed for the stable metabolites of NO.

20 of the women were normotensive 20 were mild preeclamptic and 20 were severe preeclamptic. Because of NO lives for less than 10 seconds in tissue before rapidly oxidising and forming NO_2 , NO_3 , ONOO^- , these stable metabolites were measured.

The levels of plasma nitric oxide metabolites (nitrate and nitrite) were found to differ statistically among the 3 groups. Those of the severe preeclamptic group were significantly higher.

In the urine samples the amount of nitrite was much lower so total nitrate and nitrite levels were calculated. The levels of nitric oxide metabolites were found to be significantly lower in the severe preeclamptic group.

Urine concentrations of nitrate and nitrite, standardized by creatinine excretion, were compared and significant differences were found between the normotensive and severe preeclamptic group.

In preeclamptic women the level of plasma nitric oxide metabolites increased while that of urine nitric oxide metabolites decreased.

KAYNAKLAR

- 1 - MacGillivray I : Preeclampsia: The hypertensive disease of pregnancy. Philadelphia: WB Saunders, 1983, p.17.
- 2 - Davey DA, MacGillivray I : The classification and definition of the hypertensive disorders of pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 1988, 158: 892.
- 3 - Zeeman GG, Dekker GA, Von Geijn HP, Kraayenbrink AA : Endothelial function in normal and preeclamptic pregnancy: A hypothesis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Bio, 1992, 43: 113 - 22.
- 4 - Baha M, Sibai MD : Hypertension in pregnancy. Clin Obstet and Gynecol, 1992, Volume 35, Number 2.
- 5 - Knowles RG, Moncada S: Nitric oxide synthases in mammals. Biochem J, 1994, 299: 249 - 58.
- 6 - Boulanger H, Berkane N, Pruna A : Role of nitric oxide in pregnancy and preeclampsia. Nephrologie. 1997; 18 (3) : 81 - 90.
- 7 - Sibai BM: Hypertension in pregnancy. Clin Obstet Gynecol, 1992, 35 : 315.
- 8 - Sibai BM : Hypertensive Disease. In: Gleicher N (ed): Principles and Practice of Medical Therapy in Pregnancy. Appleton and lange, Connecticut; 2nd ed. 1992, p.845.
- 9 - Smith MA : Preeclampsia. Obstetrics, Volume:20, 3: 664 - 665, 1993.

- 10 - Rodgers GM, Taylor RN, Roberts JM : Preeclampsia is associated with a serum factor cytotoxic to human endothelial cells. *Am J Obstet Gynecol*, 1988, 159 : 908.
- 11 - Okatani Y, Watanabe K, Sagara Y : Effect of nitric oxide, prostacyclin, and thromboxane on the vasospastic action of hydrogen peroxide on human umbilical artery. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1997 Jul; 76 (6) : 515 - 20.
- 12 - Ignarro LJ : Biological actions and properties of endothelium - derived nitric oxide formed and released from artery vein. *Circ Res*, 1989, 65 : 1.
- 13 - Gardiner SM, Compton AM, Bennett T, Palmer RMJ, Moncada S : Control of regional blood flow by endothelium - derived nitric oxide. *Hypertension*, 1990, 15: 486.
- 14 - Lüscher TP : The endothelium, target and promotor of hypertension? *Hypertension*, 1990, 15 :482.
- 15 - Katusic ZS, Vanhoutte PM : Superoxide anion is an endothelium - derived contracting factor. *Heart Circ Physiol*, 1989, 26 : H33.
- 16 - Ballegeer V, Spitz B, Kieckens L, Moreau H, Assche Van A, Collen D : Predictive value of increased plasma levels of fibronectin in gestational hypertension. *Am J Obstet Gynecol*, 1989, 161 : 432.
- 17 - Lockwood CJ, Peters JH : Increased plasma levels of EDI + cellular fibronectin precede the clinical signs of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1990, 162 : 358.
- 18 - Bernheim J : Hypertension in pregnancy. *Nephron*. 1997; 76 (3) : 254 - 63.
- 19 - Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McKaughlin MK : Preeclampsia : an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol*, 1989, 161 : 1200.

- 20 - Rappaport VJ, Hirata G, Kim Yap H, Jordan SC : Anti - vascular endothelial cell antibodies in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1990, 162 : 138.
- 21 - Conrad KP, Colpoys MC : Evidence against hypothesis that prostaglandins are the vasodepressor agents of pregnancy. *J Clin Invest*, 1986, 77 : 236.
- 22 - Ahokas RA, Mercer BM, Sibai BM : Enhanced endothelium - derived relaxing factor activity in pregnant spontaneously hypertensive rats. *Am J Obstet Gynecol*, 1991, 164 (supp) : 242.
- 23 - 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.
- 24 - Klebanoff SJ : Phagocytic cells : products of oxygen metabolism. In: Gallin JJ, Goldstein IM, Syndermann R (eds). *Inflammation : basic principles and clinical correlates*. New York: Raven, 1988, p.391.
- 25 - Miller WC, Redfield MM, Burnett JC : Integrated cardiac, renal and endocrine actions of endothelin. *J Clin Invest*, 1989, 83 : 317.
- 26 - Repke JT, Villar J, Anderson C, et al.: Biochemical changes associated with blood pressure reduction induced by calcium supplementation during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1989, 160 : 684.
- 27 - Schiff E, Peleg E, Goldenberg M, et al.: The use of aspirin to prevent pregnancy - induced hypertension and lower the ratio of thromboxane A₂ to prostacycline in relatively high risk pregnancies. *N Eng J Med*, 1989, 321 : 351.
- 28 - Brown MA : None pharmacological management of pregnancy - induced hypertension. *J Hypertens*, 1990, 8: 295.

- 29 - Anggard E : Nitric oxide; mediator, murderer, and medicine. *Lancet*, 1994, 343 : 1199 - 206.
- 30 - Sladek SM, Magness RR, Conrad KP : Nitric oxide and pregnancy. *Am J Physiol*. 1997 Feb; 272 (2 Pt 2) : R441 - 63.
- 31 - Hibbs JB, Westenfelder C, taintor R . Evidence for cytokine - inducible nitric oxide synthesis from L - arginin in patients receiving interleukin - 2 therapy. *J Clin Invest*, 1992, 89 : 867 - 77.
- 32 - Moshage H, Kok B, Huizerge JR, Jansen PL : Nitrite and Nitrate Determinations in Plasma : A Critical Evaluation. *Clin Chem*, 1995, 41/6 : 892 - 6.
- 33 - Roberts JM, Redman C : Preeclampsia : more than pregnancy - induced hypertension. *Lancet*, 1993, 341 : 1447 - 54.
- 34 - Curtis NE, Gude NM, King RG, Marriott RJ, Rook TJ, Brennecke Sp : Nitric oxide metabolites in normal human pregnancy and preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*, 1995, 14 : 339 - 49.
- 35 - Seligman SP, Buyon JP, Clamay RM, Young BK, Abramson SB : The role of nitric oxide in the pathogenesis of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1994, 171 : 944 - 8.
- 36 - Davidge ST, Billiar TR, Roberts JM : Plasma nitrites and nitrates, stable end products of nitric oxide, are elevated in women with preeclampsia. In : *Proceeding of the ninth international congress of the International society for the study of Hypertension in pregnancy*. Sydney, Australia, March 15 - 18, 1994, Sydney : International society for the study of Hypertension in pregnancy, 1994, p.164.

- 37 - Pinto A, Sorrentino P, Guerritore T : Endothelial - derived relaxing factor released by endothelial cells of human umbilical vessels and its impairment in pregnancy - induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol*, 1991, 164 : 507 - 13.
- 38 - Nobunaga T, Tokugawa Y, Hashimoto K, Kimura T, Matsuzaki N, Nitta Y, Fujita T, Kidoguchi KI, Azuma C, Saji F : Plasma nitric oxide levels in pregnant patients with preeclampsia and essential hypertension. *Gynecol Obstet Invest*, 1996, 41 (3) : 189 - 93.
- 39 - Witztum JL : Susceptibility of low - density lipoprotein to oxidative modification. *Am J Med*, 1993, 94 : 347 - 349.
- 40 - Walsh SC : Lipid peroxidation in pregnancy. *Hypertens Preg*, 1994, 13 : 1 - 25.
- 41 - Hirata K, Miki N, Kuroda Y, Sakada T, Kawashima S, Yokoyama M : Low concentration of oxidized low - density lipoprotein and lysophosphatidylcholine upregulate constitutive nitric oxide synthase mRNA expression in bovine aortic endothelial cells. *Circ Res*, 1995, 76 : 958 - 962.
- 42 - Simon BC, Cunningham LD, Cohen RA : Oxidized low density lipoproteins cause contraction and inhibit endothelial - dependent relaxation in the pig coronary artery. *J Clin Invest*, 1990, 86 : 75 - 79.
- 43 - Mehta JL, Bryant JL, Mehta P : Reduction of nitric oxide synthase activity in human neutrophils by oxidized low density lipoproteins. *Biochem Pharmacol*, 1995, 50 : 1181 - 1185.
- 44 - Lyall F, Young A, Greer I : Nitric oxide concentrations are increased in the fetoplacental circulation in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1995, 173 : 714 - 8.
- 45 - Xiao J, Pang PKT : Does a general alteration in nitric oxide synthesis system occur in spontaneously hypertensive rats? *Am J Physiol*, 1994, 266 : H272 - 8.

- 46 - Green LC, Wagrer DA, Glogowski J, Skipper PL, Wishnde JS, Tannenbaum SR : Analysis of nitrate, nitrite and [^{15}N] nitrate in biological fluids. *Anal Biochem*, 1982, 126 : 131 - 8.
- 47 - Davidge ST, Stranko PC, Roberts MJ : Urine but not plasma nitric oxide metabolites are decreased in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1996, 174 : 1008 - 13.
- 48 - Begum S, Yamasaki M, Mochizuki M : Urinary levels of nitric oxide metabolites in normal pregnancy and preeclampsia. *J Obstet Gynaecol res.* 1996 Dec; 22 (6) : 551 - 9.
- 49 - Ghabour SM, Eis LW, Brockman ED, Pollock SJ, Myatt L : Immunohistochemical characterization of placental nitric oxide synthase expression in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1995, 173 : 687 - 94.