

## Preeklampitik Hastalar ile Termdeki İnsan Plasentalarında Nitrik Oksit Sentetazın İmmunohistokimyasal Lokalizasyonu <sup>[1]</sup>

Sevda ELİŞ YILDIZ \*  Mümtaz NAZLI \*\*

[1] Bu çalışma Kafkas Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir.  
Proje No: 2006 VF-05

\*\* Kafkas Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu, Kars - TÜRKİYE

\*\*\* Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Kars - TÜRKİYE

**Makale Kodu (Article Code): 2008/137-A**

### Özet

Nitrik oksit (NO), damar duvarı endotelinde üretilen ve damar tonusu üstünde vazodilatör etkisi olan bir bileşiktir. Çalışmaya preeklampsi hastalığı olan 5 olgu ile normal gebelik süresine erişmiş, vajinal yolla doğum yapan ve sistemik hastalığı olmayan 20 olgunun plasenta alındı. Gebeliği normal olarak sonlanmış olanlar ile preeklampitik kadınların plasentalarında endotel nitrik oksit sentetaz (eNOS)'a ve nöronal nitrik oksit sentetaz (nNOS)'a ait immunoreaktivitenin immunohistokimyasal olarak dağılımları ve karşılaştırılmaları yapıldı. Sonuç olarak; normal olarak doğum yapmış kadınların plasentasında eNOS'a ait immunoreaktivite koryonun sinsityotrofoblast hücrelerinde ve mezenşim tabakasındaki damar endotel hücrelerinde; nNOS'a ait immunoreaktivite, sinsityotrofoblast hücreleri, koryonun mezenşim katmanının sinir hücrelerinde belirgin bir şekilde gözlemlendi. Buna karşılık preeklampitik hastalarda ise her iki NOS'a ait immunoreaktivitenin olmadığı gözlemlendi. Preeklampitik hastalarda NO düzeyinde meydana gelen azalma preeklampsinin organizmaya yapabileceği patolojik etkileri gidermesi bakımından önemli olduğu düşünülmektedir.

**Anahtar sözcükler:** Nitrik Oksit, Placenta, Preeklampsi

## Immunohistochemical localization of Nitric Oxide Synthase of the Human Term and Preeclamptic Patients Placenta

### Summary

Nitric oxide (NO) is a molecule which produces at the endothelial cell of the vessel and has vasodilatory effect on the vessel tone. Twenty normal pregnant given birth via vagina and five preeclamptic women placenta were collected. The comparison of the immunohistochemical distribution of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and neuronal NOS (nNOS) was determined on the normally termed and preeclamptic placenta. While eNOS immunoreactivities were observed in the chorion sincytotrophoblast cells and at the endothelial cells of mesenchymal layer of the normally termed placenta. nNOS immunoreactivities were noted in the chorion sincytotrophoblast cells and at the nöronal cells of mesenchymal layer of the normally termed placenta, eNOS and nNOS immunoreactivities were not observed in the same region of the preeclamptic women placenta. In conclusion it was suggested that NO had a reducing effect on pathological factors in preeclamptic women who reduced the level of the NO.

**Keywords:** Nitric Oxide, Placenta, Preeclampsia

### GİRİŞ

Nitrik oksit (NO) damar duvarı endotelinde üretilen ve damar tonusu üzerine vazodilatör etkisi olan bir bileşiktir <sup>1</sup>. Nitrik oksit sentetazın endotel (eNOS) ve sinir hücrelerinde bulunan (nNOS) dominant formu ile hepatosit ve makrofajlarda bulunup uyarılabilen (iNOS) formu olmak üzere iki alt çeşidi vardır <sup>2</sup>. NOS'ın nöron ve endotel hücrelerindeki dominant formu kalsi-

yum kalmodulin kompleksine bağımlı olarak görev yapar <sup>3</sup>. Gebeliğin indüklediği preeklampsi ve eklampsi tüm gebeliklerin yaklaşık olarak %10'unda görülen ve maternal ve fetal morbidite ve mortaliteye sebep olan, vücuttaki pek çok sistemi etkileyebilen bir hastalık grubudur <sup>4,5</sup>. Preeklampsi belirtileri geç dönemde, genellikle üçüncü trimesterde görülmesine rağmen



İletişim (Correspondence)



+90 0474 2128534



sevdaelis@myonet.com

patofizyolojik değişikliklerin erken gebelikte, 8-18 haftalar arasında başladığına inanılmaktadır <sup>6,7</sup>. Preeklampsinin etiyolojisi halen <sup>8</sup> bilinmese de, immüno-genetik faktörler ve vasküler duyarlılık artışı temel nedenler olarak görülmekte, meydana gelen vasküler değişiklikler sonucunda maternal kan akımında azalma ve sonuç olarak da perfüzyon yetersizliği ve hipoksi gelişebileceği belirtilmektedir <sup>4,6,9,10</sup>. Hastalığın patofizyolojisinde yatan bu görüşten yola çıkarak son yıllarda preeklampsisi ve eklampside NO üzerine değişik çalışmalar yapılmaktadır. Damar endotelinde üretilen NO <sup>1</sup> normal bir gebelikteki vasküler fonksiyonların düzenlenmesinde önemli rol almaktadır <sup>9</sup>. Normal bir gebelikte terminal villusların kapillerlerinde NO üretimi yok iken stem villusların kapiller endotelyumunda NOS mevcuttur <sup>5</sup>. Molar gebeliklerde fetal damarlanma olmadığı halde NO biyosentezinin saptanmış olması NOS aktivitesinde trofoblastik bir orjininin de olduğunu desteklemektedir <sup>5</sup>.

Gebeliğin indüklediği preeklampitik hastalıkların gerek etiyolojilerine gerekse önceden tahmin edilebilmelerine yönelik pek çok çalışma bulunmasına rağmen bu konuda hala fikir birliği olmadığı gibi bugün için kesin olarak gösterilebilmiş bir neden ya da tanı yöntemi yoktur <sup>11</sup>. Preeklampitik kadınların plasental villuslarında nitrik oksit sentetaz aktivitesinin azaldığını <sup>12</sup>, buna karşılık normal olarak doğum yapmış kadınların plasental villuslarındaki immunoreaktivitenin belirgin bir şekilde farklı olmadığını gösteren çalışmalar vardır <sup>11</sup>. Bununla birlikte Myatt ve ark.<sup>13</sup> normal olarak doğum yapmışlara göre preeklampsili kadın plasentalarının damar endotel hücrelerinde yoğun bir NOS immunoreaktivitenin olduğunu saptamışlardır. Plasenta gebelik boyunca nitrik oksitin artış gösterdiği büyük bir kaynak durumundadır <sup>14</sup>. Nitrik oksit sentetaz insan plasenta dokusunda varlığı tespit edilmiştir <sup>15</sup>.

Bu çalışmanın amacı, gebeliği normal sonlanmış kadınlar ile preeklampitik hastaların plasentalarında eNOS ve nNOS'ın immunohistokimyasal olarak dağılımlarını araştırmak ve birbirleriyle karşılaştırmasını yapmak suretiyle her iki grupta nitrik oksitin ne gibi rolünün olabileceğini ortaya koymaktır.

## MATERYAL ve METOT

Çalışma örneklerini Kars Doğum ve Çocuk Bakımevi Hastanesi ile Erzurum Atatürk Üniversitesi Süleyman Demirel Tıp Merkezi Yakutiye-Aziziye Araştırma Hastanesi'nde doğum yapan (sezaryen, normal doğum), preeklampitik hastalığı olan 5 olgu ile normal gebelik

süresine erişmiş, kendiliğinden vajinal yolla doğum yapan ve sistemik hastalığı olmayan 20 olgunun plasentası olmak üzere toplam 25 plasenta oluşturdur.

Preeklampsisi tanı kriteri olarak; gebeliğin 20. haftasından sonra, istirahat sonrası 6 saat ara ile ölçülen iki kan basıncı değerinin 140/90 mmHg veya üzerinde bulunması ya da 20. gebelik haftasından önce ölçülen kan basıncı değerinden sistolik basıncın 30 mmHg ve üzerinde, diastolik basıncın 15 mmHg ve üzerinde olması, 24 saatlik idrarda 300 mg ve üzerinde ya dipstik ile 2+ proteinürisi olan, vücudunda minimal (+) ödemi olan gebeler esas alındı.

Olgulara yönelik araştırmacı tarafından geliştirilen, yaş, gebelik, çocuk, düşük sayıları, kan basıncı, tanı konmuş herhangi bir hastalığın ve sürekli kullanılan ilaçların varlığı ya da yokluğunu belirlemek amacıyla 7 sorudan oluşan anket formu uygulandı. Dokuların temin edildiği her iki hastaneden alınan onay yazısı ile çalışmaya başlandı. Hastalardan yazılı izin onam formu alındı.

Plasenta örnekleri bekletilmeden bouin solüsyonunda tespit edilip rutin histolojik takip işlemlerinden geçirilerek parafinde (Merck, Germany) bloklandı ve 5 mm kalınlığında seri kesitler alındı. Hangi doku üzerinde çalışıldığını göstermek ve dolayısıyla dokuyu bütün olarak gözlemlemek amacıyla normal olarak doğum yapmış kadınların plasentasından alınan kesitlere Crossmanın üçlü boyaması (Tripple Boyama) uygulandı <sup>16</sup>. Doku örnekleri deparafinizasyon ve rehidrasyon işlemlerinden sonra fosfat buffered salin (PBS 0.1 M, pH 7.2)'de çalkalanarak endojen peroksidaz aktivitesini engellemek için 0.1 M'lık PBS'te hazırlanmış %3'lük hidrojen peroksitte (Carlo Erbo Reagent, USA) ve antijenleri açığa çıkarmak amacıyla pronase (%1'lik) (Dako, Denmark) enziminde 15'er dak. inkube edildi. PBS ile yıkandıktan (3x5 dak) sonra spesifik olmayan bağlanmaları engellemek amacıyla uygun serumda (%10) inkube edildi. Antikorlar ile streptavidin horse radish peroksidazı dilüe etmek amacıyla PBS solüsyonunda hazırlanan ve içerisinde %2.5 sığır serum albumin (Sigma, USA), %0.25 sodyum azid (Merck, Germany) ve %2 Triton X-100 (Calbiochem, USA) kullanıldı. Sonra, kesitler üzerine oda sıcaklığında 1 saat süreyle anti eNOS (NOS 1) ya da nNOS (NOS3) antikorları (1:100) (Novacastar, UK) inkube edildi. Fosfat buffer salinde yıkandıktan sonra kesitlere Avidin-Biotin-Peroksidaz Kompleks (ABC) tekniği <sup>17</sup> uygulandı. Bu amaçla primer antikorun üretildiği türe karşı olan biotinlenmiş sekonder antikor (Lab Vision, UK) kesitler üzerine ilave edildi ve ardından Streptavidin

Horse Radish peroksidaz (Lab Vision, UK) ilave edilip oda ısısında 30'ar dak bekletildi. Takiben kromojen uygulaması için DAB-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Lab Vision, UK) tekniği<sup>18</sup> kullanıldı. Kesitlere kromojen solüsyonu eklendikten sonra ışık mikroskobunda kontrol edilerek immüno-reaktivitenin olma durumuna göre reaksiyon PBS ile durduruldu. Distile su ile yıkandıktan ve histolojik rutin işlemlerden geçirildikten sonra dokular üzerine entallen (Richard-Allan Scientific, LA) damlatılıp lamelle kapatıldı. Işık mikroskobunda preparatlar tek tek incelendi. Kesitlerde, boyanan hücrelerin yüzdesi ve boyanma derecesinin kriter olarak alanda semikantitatif bir yöntemle, skorlama yapıldı. Boyanma derecesi: 0 (boyanma yok), +1 (zayıf boyanma), +2 (orta boyanma), +3 (güçlü boyanma) olarak değerlendirildi (Tablo 1).

Endotel NOS ve nNOS immünoreaktivitelerinin spesifik olup olmadığını tespit etmek amacıyla her iki gruptan alınan kesitlere bütün işlemler aynı olmak kaydıyla primer antikor ilave edilmeksizin PBS'te tutuldu ve diğer işlemler aynen uygulandı. Hastaların yaş ortalamasının istatistiksel olarak tespitinde, "Statistical Package for Social Sciences" (SPSS for Windows Release 10.0) bilgisayar programından yararlanıldı.

## BULGULAR

Çalışmamızda, preeklampitik hastalığı olan 5 olgu ile normal gebelik süresine erişmiş 20 olgunun plasentası incelendi. Gebeliği normal olarak sonlanmış kadınların yaş ortalaması 25.4±4.88, preeklampitik kadınların yaş ortalaması ise 29.6±9.55'tir.

Gebeliği normal olarak sonlanmış kadınlarda eNOS'a ait immünoreaktivite koryonun trofoblast hücrelerinde gözlemlendi (Şekil 1). Koryonda görülen boyama aynı grup içerisindeki farklı dokulardan alınan kesitlerde biraz farklılık olsa dahi genel olarak aynı idi. Plasentadaki fetal membranların farklı katmanlarındaki kesitlerde eNOS immünoreaktivitesi birbirine benzerdi (Tablo 1). Ayrıca koryonun mezenşim tabakasında, deciduada ve damarlardaki intima katmanında bulu-

nan endotel hücrelerinde eNOS immünoreaktivitesi görüldü (Şekil 1). Preeklampitik hastaların plasentalarından alınan kesitlerde trofoblast ve desidua hücrelerinde, koryonun mezenşim tabakasındaki damar endotel hücrelerinde eNOS immünoreaktivitesi gözlemlenmedi (Şekil 2) (Tablo 1).

Gebeliği normal olarak sonlanmış kadınların plasentalarından alınan kesitlerde nNOS'a ait immünoreaktivite koryonun trofoblast hücrelerinde, bağ dokuda bulunan sinir hücrelerinde gözlemlendi (Şekil 3). Sinsityotrofoblast hücrelerindeki boyama çok fazla olmamakla beraber immünoreaktivite görüldü. Buna karşılık, koryonun bağ doku katmanındaki sinir hücrelerine ait kısımlarda son derece belirgin bir immünoreaktivite tesbit edildi. Aynı grup içerisindeki farklı bireylerin plasentalarından alınan kesitlerdeki immünoreaktivite hemen hemen birbirinin benzeriydi (Şekil 3) (Tablo 1). Ayrıca desidua hücrelerindeki nNOS immünoreaktivitesi görüldü. Preeklampitik hastaların plasenta ve fetal membranlarından alınan kesitlerde trofoblast ve desidua hücrelerinde, koryon mezenşim tabakasındaki sinir hücrelerinde de nNOS immünoreaktivitesi gözlemlenmedi (Şekil 4) (Tablo 1). eNOS ve nNOS immünoreaktivitelerinin spesifik olup olmadığını tesbit etmek amacıyla primer antikor ilave edilmeksizin PBS'te tutulan, gebeliği normal olarak sonlanmış kadınların plasentasında herhangi bir immünoreaktivite gözlemlenmedi. Primer antikoru ilave edilmediği preeklampitik kadınların plasentasında eNOS'a ve nNOS'a ait immünoreaktivite görülmedi.

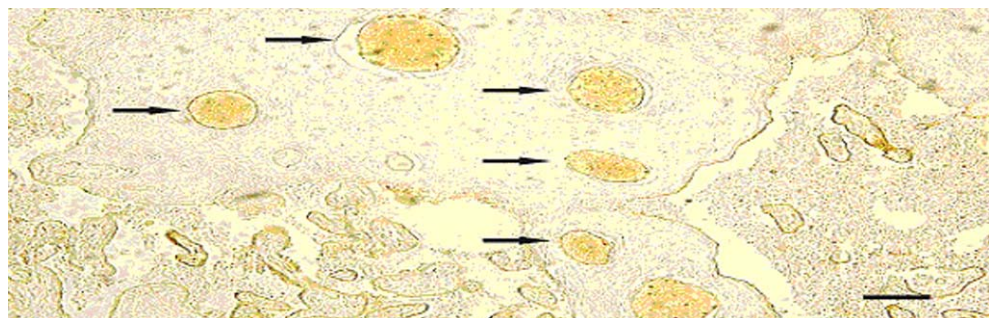
**Tablo 1.** Term ve preeklampitik hastaların plasentalarında eNOS ve nNOS'un immünohistokimyasal dağılımı

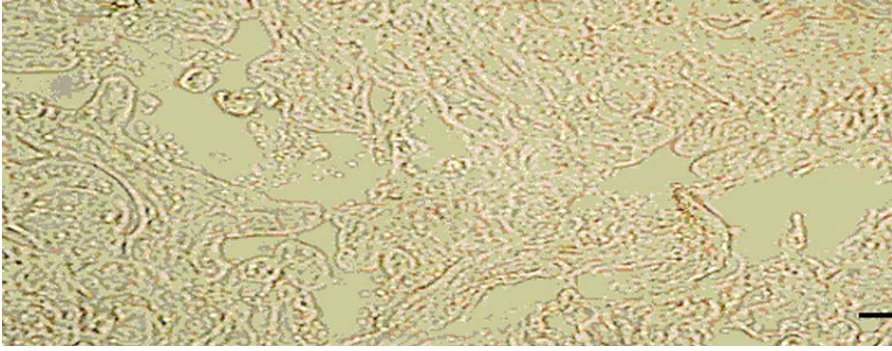
**Table 1.** The immunohistochemical distribution of eNOS and nNOS of the Term and Preeclamptic patients placenta

| Kesitlerin alındığı plasenta bölgesi | eNOS             |                          | nNOS             |                          |
|--------------------------------------|------------------|--------------------------|------------------|--------------------------|
|                                      | Term grup (n=20) | Preeklampitik grup (n=5) | Term grup (n=20) | Preeklampitik grup (n=5) |
| Orta                                 | +++              | -                        | +++              | -                        |
| Kenar                                | +++              | -                        | +++              | -                        |

**Şekil 1.** Gebeliği normal olarak sonlanmış bir kadının plasentasında eNOS'a ait immünoreaktivite (Oklar: Koryonun sinsityotrofoblast hücreleri). Bar: 200 µm

**Fig 1.** Immunoreactivity for eNOS in the term placenta (Arrows: Chorion syncytiotrophoblast cells). Bar: 200 µm



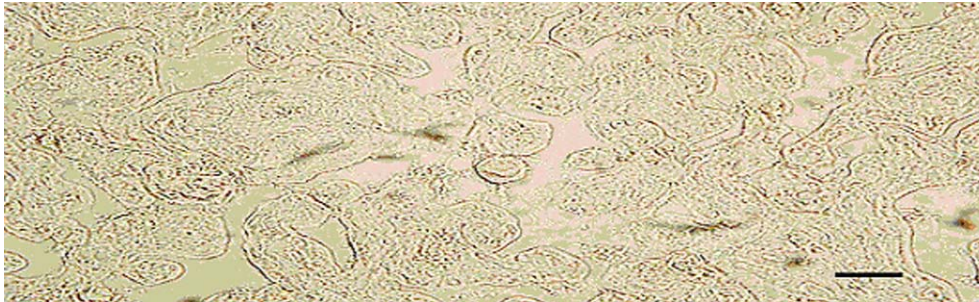
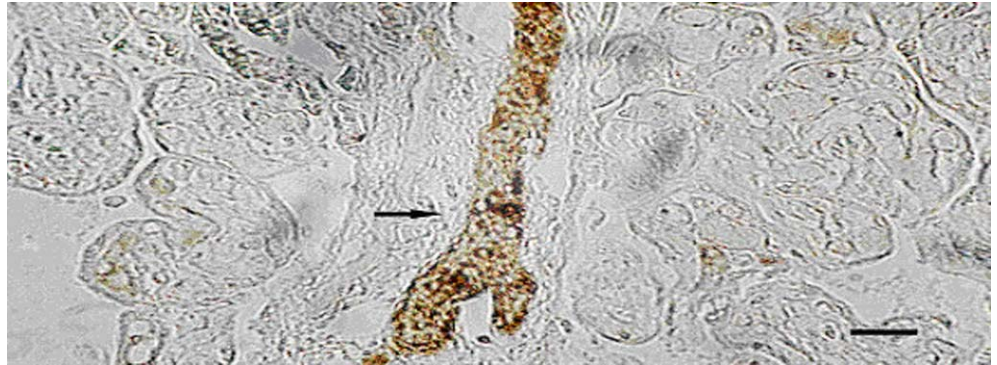


**Şekil 2.** Preeklampitik bir hastanın plasentasında sinsityotrofoblast hücrelerinde eNOS'a ait immunoreaktivitenin yokluğu. Bar:100 µm

**Fig 2.** Absence of the immunoreactivity for eNOS in the syncytiotrophoblast cells of the preeclamptic patient placenta. Bar: 100 µm

**Şekil 3.** Gebeliği normal olarak sonlanmış bir kadının plasentasında nNOS'a ait immunoreaktivite (Ok: koryon mezensiminde sinir teli). Bar: 50 µm

**Fig 3.** Immunoreactivity for nNOS in the term placenta (Arrow: Nerve fibre of the chorion mesenchymal layer). Bar: 50 µm



**Şekil 4.** Preeklampitik bir hastanın plasentasında nNOS'a ait immunoreaktivitenin yokluğu. Bar: 100 µm

**Fig 4.** Absence of the immunoreactivity for nNOS in the preeclamptic patient placenta. Bar: 100 µm

## TARTIŞMA ve SONUÇ

Çalışma sonuçları, birbirinden farklı olarak normal ve preeklampitik insan plasentası ve fetal membranlarında NOS'un immunolokalizasyonu, anne ve göbek kordonu kanından alınan serumda NO seviyelerinin ilişkisini inceleyen pek çok çalışmanın bulgularını destekliyordu<sup>5,19,20</sup>. Çalışmamızda, gebeliği normal olarak sonlanmış plasentaların koryon trofoblast ve damar endotel hücrelerinde eNOS ve nNOS immunoreaktivitelerinin belirgin bir şekilde olduğunu tesbit ettik. Buna karşılık, Marinoni ve ark.<sup>21</sup> insan fetal membranlarında eNOS ve nNOS'un varlığını tesbit etmelerine rağmen, koryonun trofoblast hücrelerinde zayıf, amnion katmanında ise hiç immunoreaktivite'nin olmadığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızdaki bulgulara paralel olarak Di Iulio ve ark.<sup>22</sup> yaptığı çalışmada, plasentanın çeşitli bölümlerinde eNOS'u pozitif olarak

bulmuşlardır. Gebeliği normal olarak sonlanmış term plasentalardaki NOS'ın varlığı amnion ve koryon hücrelerinin NO üretiminde rol oynayabileceğini gösterir. Lokal olarak salgılanan NO, gebelik süresince uterus gevşeticisi gibi görev yapar. Gevşeme olgusunda NO'nin dolaylı bir etkisinin olduğu düşünülebilir<sup>23,24</sup>. Sonuç olarak, bu hücreler tarafından üretilen NO'nin uterus miyometriumundaki düz kasların kontraksiyonunun gebelik süresince kontrol edilmesinde rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Gebe olmayan sağlıklı kadınlar ile normal gebelerin, preeklampitik ve eklampitik hastaların kanlarında NO'nin metabolitleri olan nitrat ve nitrit'in konsantrasyonlarının karşılaştırıldığı birçok çalışmada gebe olmayanlara göre normal gebelerin serumunda total nitrat ve nitrit konsantrasyonlarını daha yüksek bulmuşlardır<sup>23,25-27</sup>. Bu sonuçların, çalışmamızdaki gebeliği normal olarak sonlanan gruptaki kadınların plasentalarındaki

eNOS ve nNOS'un immunoreaktivitelerine paralel olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızdaki preeklampitik hasta grubunda bulduğumuz sonuçlarla benzerlikleri olan birçok araştırma bulunmaktadır <sup>5,12,19,23,27,28</sup>. Brenneck ve ark.<sup>19</sup>, Sooranna ve ark.<sup>28</sup> ve Grunewald ve ark.<sup>27</sup> araştırmalarında, bizim çalışmamızdaki bulgulara paralel olarak preeklampitik hastalarda, NO seviyesini düşük bulmuşlardır. Majör depresyon hastası kadınlarda NO düzeylerini araştıran Arslan ve Uzun <sup>29</sup> hasta grubunda NO düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğunu bulmuştur. Buna karşılık, preeklampitik ve eklampitik hastaların serumunda normal gebe kadınlara göre total nitrit ve nitrat konsantrasyonlarını daha yüksek olarak saptamışlardır <sup>1,25,26</sup>. Shaamash ve ark.<sup>26</sup>, plasental NOS aktivitesi ve nitrit ve nitrat düzeylerini normal gebelere göre preeklampitik plasentalarda daha yüksek bulmuşlardır. Bu çalışma, Baccordo ve ark.<sup>30</sup> çalışması ile de benzerlik göstermektedir. Bu nedenle, nitrik oksit sentetaz aktivitesi ve NO üretimindeki artış, preeklampsili ve eklampsili hastalardaki birçok belirtiyi doğrudan ilişkili olabileceğini göstermektedir. Ayrıca, terminal villusların küçük muskuler arter ve stem villus damar endotel hücrelerinde NOS immunoreaktivitesinin yoğun olduğu tespit edilmiştir <sup>25</sup>. Seligman ve ark.<sup>23</sup> preeklampsili hastalarda kan dolaşımında nitrit seviyelerinin azaldığını, azalmış NO sentezinin preeklampside görülen fizyopatolojik değişimlerde rolü olabileceği fikrini desteklediğini öne sürmüşlerdir <sup>1,23</sup>. Term plasentalarda birçok çalışma yapılmış olmasına karşılık, preeklampitik hasta plasentalarında NOS'ın immunohistokimyasal dağılımı ile ilgili çalışmalar çok sınırlıdır <sup>31-33</sup>. Immunogold tekniği kullanılarak yapılan bir çalışmada, normal ve preeklampitik gruplar arasında eNOS immunoreaktiviteleri bakımından önemli farklılık olmadığı bildirilmiştir <sup>32</sup>. Preeklampitik hastaların maternal ve fetal plasentalarında eNOS immunoreaktivitesinin arttığı ve bireyler arasında da farklılıkların olduğu <sup>33</sup>, buna karşılık Lee ve ark.<sup>31</sup> aynı hasta grubunda eNOS immunoreaktivitesinin azaldığını saptamışlardır. Çalışmalar arasında farklı bulguların olması nitrik oksit salınımı insanlarda başka faktörlere de bağlı olabilir. Hipertansif hastalıklardan başka; sistemik hastalıkların varlığı, beslenme, çevresel faktörler, kişinin yaşı, uygulanan immunohistokimyasal teknik, alınan plasenta bölgesine bağlı olarak değişebilir.

Gebelikte NO üretiminde plasenta önemli bir yere sahip olmasına rağmen, vücutta NO sentezi, sadece plasenta da yapılmamaktadır. Preeklampsinin temelindeki ortak görüş, hastalıkta oluşan arteriyel kontraksiyon ve bu arterlerde vazopressör hormonlara ve

maddelere karşı artan hassasiyet veya bu maddelerin dolaşımdaki düzeylerinde meydana gelen artış ve azalışlardır. Normal bir gebelikte gerek fetusun ve gerekse plasental dokunun beslenebilmesi için bu bölgelerdeki damar dirençlerinde belli bir zayıflamanın sağlanması gerekmektedir ki bu durumun devamlılığının sağlanmasında önemli faktörlerden birisi de NO'tir <sup>5</sup>. Endotelial NOS'ın özellikle vasküler düz kas hücreleri üzerine gevşetici etkisi vardır <sup>5,9,34,35</sup>. Bu bilgiler ışığında dokulardaki NO, amnion ve koryondaki hücrelerin NOS üretimine katkıda bulunacağını akla getirmektedir <sup>35</sup>. Gebelik süresince lokal olarak salınan NO uterusu gevşeme yapmaktadır. Gebelik boyunca NO seviyesinde artış olabileceği araştırmacılar tarafından ortaya konmuştur <sup>26,35</sup>. İnsanlarda NO, gebelik süresince ve doğum anında kasılmaları düzenler ve miyometrium üzerinde gevşetici etki gösterir <sup>26</sup>.

Çalışmamız göstermiştir ki; NO seviyesi preeklampitik hastalarda plasentada yeteri kadar salınmamaktadır. Bu durumun preeklampsisi fizyopatolojisinde rol oynadığını savunan hipotezi desteklemektedir. Diğer taraftan bazı çalışmalar <sup>1,25,26</sup> ise preeklampside NO düzeyinde normale göre anlamlı artış olması ve bunun vazodilatör etkisi olduğu bilinen NO'nin preeklampsinin fizyopatolojisindeki rolünü tartışılır hale getirmektedir. Bunun sonucunda NO preeklampsisi nedeni olmaktan çıkıp preeklampsinin bir sonucu olarak adeta bir savunma mekanizması şeklinde olabileceğini düşündürmektedir. İnsan plasental NO'i sadece fetal damar tonusunun kontrolünde değil, aynı zamanda buna ilave birçok fonksiyonda da kontrol edici bir role sahip olması muhtemeldir. Örneğin, sinsityotrofoblastlardan salınan NO, maternal ve fetal kan dolaşımında kan pulcuklarının kümelenmesini önlemede önemli bir rol üstlenmiştir. Nitrik oksit miyometriumdaki düz kas kontraksiyonlarının düzenlenmesinde ve kılcal damar geçirgenliğinde önemli bir role sahiptir <sup>36</sup>. İnsanlarda gebelik süresince ve doğum anında miyometriumdaki düz kas kontraksiyonlarının düzenlenmesinde ve kılcal damar geçirgenliğinde önemli bir role sahip olan NO'nin <sup>24</sup> immunohistokimyasal olarak yaptığımız çalışmamızda preeklampitik hastaların plasentasından yeteri kadar salınmadığı görüldü. Bu sonuç, preeklampitik hastaların kanlarında total nitrat ve nitrit düzeylerini azalmış olarak tesbit eden birçok çalışmayı desteklemektedir. Preeklampitik hastalarda NO düzeyinde meydana gelen azalma preeklampsinin organizmaya yapabileceği patolojik etkileri gidermesi bakımından önemlidir. Gebeliği normal olarak sonlanmış kadınların ve preeklampitik hastaların plasentasında NO'nin trimesterlere göre daha ileri teknikler kulla-

nılarak değerlendirilmesinin; yeni sonuçların elde edilmesinde aracılık edebileceği ve önceden bazı önlemlerin alınmasını sağlayabileceği düşüncesindeyiz.

## KAYNAKLAR

1. Karabulut AB, Öztürk İÇ, Sezgin N, Hasçalık Ş, Kafkaslı A: Preeklampitik gebe kadınlarda ve bebeklerin kordon kanında, nitrik oksit metabolitleri olan nitrit ve nitratın plazma düzeylerinin araştırılması. *İnönü Üniv Tıp Fak Derg*, 8 (1): 1-4, 2001.
2. Griffith OW Stuehr DJ: Nitric oxide synthase: Properties and catalytic mechanism. *Ann Rev Physiol*, 57, 707-736, 1995.
3. Huang SM, Dawson TM, Bredt DS, Synder SH, Fishman MC: Targeted disruption of the neural nitric oxide synthase gene. *Cell*, 75, 1273-1286, 1993.
4. Barton JR, Sibai BM: Care of the pregnancy complicated by hellp sendromu. *Obstet Gynaecol Clin*, 18, 165-179, 1991.
5. Müderris İİ, Özçelik B, Muhtaroglu S: Preeklampsi ve eklamside maternal serum nitrik oksit ve total antioksidan aktivite seviyelerinin önemi. *T Klin Jinekoloj Obst*, 12 (1): 25-29, 2002.
6. Raty R, Koskinen P, Alanen A, Irjala K, Matinlahti I, Ekblad U: Prediction of preeclampsia with maternal mid-trimester total renin, inhibin-a, AFP and free beta-HCG levels. *Prenat Diagn*, 19, 122-127, 1999.
7. Roberts JM: Pregnancy- related hypertension. In, Creasy RK, Resnik R (Eds): Maternal- Fetal Medicine: Principles and Practice. pp. 777-823, Philadelphia, W.B. Saunders, 1989.
8. Önderoğlu LS: Preeklampsi: Etiyoloji ve patogenezi. *Perinat Derg*, 1, 11-17, 1993.
9. Baha M, Sibai MD: Hypertension in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*, 35, 315-337, 1992.
10. Yamaç K, Gürsoy R, Çakır N: Gebeliğin Preeklampitik Hastalıkları, "Gebelik ve Sistemik Hastalıklar". pp. 482-505, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2002.
11. Conrad KP, Davis AK: Nitric oxide synthase activity in placenta from women with pre-eclampsia. *Placenta*, 16, 691-699, 1995.
12. Morris NH, Sooranna SR, Learmont JG, Poston L, Ramsey B, Pearson JD: Nitric oxide synthase activities in placental tissue from normotensive, preeclamptic and growth retarded pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol*, 102, 711-714, 1995.
13. Myatt L, Rosenfield RB, Eis AL, Brockman DE, Greer I, Lyall F: Nitrotyrosine residues in placenta. Evidence of peroxynitrite formation and action. *Hypertension*, 28 (3): 488-493, 1996.
14. Conrad KP, Joff GM, Kruszyna H, Kruszyna R, Rochelle LG, Smith RP, Chavez JE, Mosher MD: Identification of increased nitric oxide synthesis during pregnancy in rats. *FASEB J*, 7, 566-571, 1993.
15. Buttery LDK, McCarthy A, Springall DR, Sullivan MH, Elder MG, Michel T, Polak JM: Endothelial nitric oxide synthase in the human placenta: Regional distribution and proposed regulatory role at fetomaternal interface. *Placenta*, 15 (3): 365-376, 1994.
16. Luna LG: Manual of Histologic Staining Methods of the Armed Forces Institute of Pathology. Third ed. Mc Graw-Hill Book Comp. 1968.
17. Hsu SM, Raine L, Fanger H: Use of Avidin-Biotin-Peroxidase Complex (ABC) in immunoperoxidase techniques: A comparison between abc and unlabeled antibody (PAP) procedures. *J Histochem Cytochem*, 29, 577-580, 1981.
18. Shu S, Ju G, Fan L: The glucose oxidase-dab-nickel in peroxidase histochemistry of the nervous system. *Neurosci Lett*, 85, 169-171, 1988.
19. Brenneck S, Di Iulio JL, Gude NM, King RG: Nitric oxide synthase activity of preterm human placental tissue is reduced in pre-eclampsia. *Placenta*, 15 (7): A6, (Abstr), 1994.
20. Seligman SP, Buyon SP, Cloney SP: The role of nitric oxide in the pathogenesis of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 171, 944-948, 1994.
21. Marinoni E, Di Iorio R, Scucchi L, Cosmi EV: Immunohistochemical localization of nitric synthase in human fetal membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 76, 725-727, 1997.
22. Di Iulio JL, Gude NM, King RG, Brennecke SP: Human placental and fetal membrane nitric oxide synthase activity before, during and after labour at term. *Reprod Fertil Dev*, 7, 1505-508, 1995.
23. Lyall F, Young D, Greer IA: Nitric oxide concentrations are increased in the fetoplacental circulation in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 173, 714-718, 1995.
24. Izumi H, Yallampalli C, Garfield RE: Gestational changes in L-arginine-induced relaxation of pregnant rat and human myometrial smooth muscle. *Am J Obstet Gynecol*, 169, 1327-1337, 1993.
25. Shaamash AH, Elsonsy ED, Zakhari MM, Radwan SH, El-Dien HM: Placental nitric oxide synthase (NOS) activity and nitric oxide (NO) production in normal pregnancy, pre-eclampsia and eclampsia. *Int J Gynecol Obstet*, 72, 127-133, 2001.
26. Shaamash AH, Elsonsy ED, Makhoul 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 Gynecol Obstet*, 68, 207-214, 2000.
27. Grunewald C, Kublickas M, Carlstrom K, Lunell NO, Nisell H: Effects of nitroglycerin on the uterine and umbilical circulation in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 151, 387-391, 1995.
28. Sooranna S, Johnson M, Steer PJ: Nitric oxide synthase activity in human myometrium. *Placenta*, 15 (7): A67, 1994.
29. Arslan A, Uzun M: Majör depresyon hastalarında nitrik oksit düzeyleri, QT, QTc değerleri ve kan basıncındaki değişimler. *Yüksek Lisans Tezi*. Kafkas Üniv Sağlık Bil Enst, Kars, 2006.
30. Boccardo P, Soregaroli M, Aiell S: Systemic and fetal maternal nitric oxide synthesis in normal pregnancy. *Obstet Gynecol*, 103, 879-886, 1996.
31. Lee CN, Chang SW, Cho NH, Cho SH: Nitrous oxide synthase expression in placenta of preeclampsia. *J Korean Med Sci*, 12, 532-538, 1997.
32. Matsubara S, Takizawa T, Takayama T, Izumi A, Watanabe T, Sato I: Immunoelectron microscopic localization of endothelial nitric oxide synthase in human placental terminal villous trophoblasts- normal and preeclamptic pregnancy. *Placenta*, 22, 782-786, 2001.
33. Mutlu C, Koyutürk M, Karpuz V: Preeklampitik ve normal plasentada endotelial nitrik oksit sentetaz immünreaktivitesinin incelenmesi. *Cerrahpaşa J Med*, 36, 109-115, 2005.
34. Gude NM, Roberts CT, Kalionis B, King RG: Growth and function of the normal human placenta. *Thromb Res*, 114, 347-407, 2004.
35. King RG, Gude NM, Di Iulio JL, Brennecke SP: Regulation of human placental fetal vessel tone: Role of nitric oxide. *Reprod Fertil Dev*, 7, 1407-1411, 1995.
36. Ramsay B: Nitric oxide synthase activities in human myometrium and villous trophoblast throughout pregnancy. *Obstet Gynecol*, 87, 249-53, 1996.