

T.C

MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

**HİPERTANSİYON İLE KOMPLİKE OLMUŞ GEBELERDE
SERUM NÖROPEPTİD-FF VE CATESTATİN DÜZEYLERİNİN
KARŞILAŞTIRMALI OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ VE
ETYOPATOGENEZDEKİ ROLLERİNİN ARAŞTIRILMASI**



UZMANLIK TEZİ

Dr. Hamdin GÜNSEL

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Faik Mümtaz KOYUNCU

MANİSA, 2021

I. BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

04.01.2021

Dr. Hamdin GÜNSEL

II. ÖNSÖZ

Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince büyük emeği geçen; bilgi, yetenek ve deneyimleri ile rehberlik eden, bu çalışmayı yapmam için beni teşvik ve motive eden, hoşgörü ve sabrını esirgemeyen, yoğun bakımda tedavi gördüğü zamanda bile tez çalışmamı düşünen ve takip eden çok değerli tez danışmanım Prof. Dr. Faik Mümtaz KOYUNCU' ya sonsuz teşekkür ederim.

Tavsiyeleri ve deneyimleri ile yol gösteren, yakın ilgi ve destekleriyle hekimlik tecrübeleri ile daima bize ışık tutan, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen ve tezimi tamamlamamda büyük emeği olan Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Semra ORUÇ KOLTAN'a deneyimleriyle bana büyük katkıları olan değerli hocalarım sayın; Prof. Dr. N.Kemal KUŞÇU'ya, Prof. Dr. Tevfik GÜVENAL'a, Doç. Dr. Yıldız UYAR'a, Doç. Dr. Aslı GÖKER'e, Doç. Dr. Burcu ARTUNÇ ÜLKÜMAN'a ve Doç. Dr. Pınar SOLMAZ HASDEMİR'e Laboratuvar çalışmalarında desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Fatma TANELİ'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Kadın hastalıkları uzmanlık eğitimim sürecinde daima yanımda olan ve tez çalışmam süresince büyük emeği geçen Opr. Dr. Kenan KIRTEKE'ye teşekkürlerimi sunarım. Kliniğimizde birlikte çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarım, hemşire ve personel arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tüm hayatım boyunca bana emek veren, hep yanımda olan sevgili aileme, dostlarıma ve beni bu süreçte yalnız bırakmayan sevgi ve sabrı ile daima yanımda olan sevgili eşim Gemra GÜNSEL'e, çocuklarım Ömer Ali GÜNSEL ve Muhammed GÜNSEL'e sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Hamdin GÜNSEL

III. KISALTMALAR

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists

ADMA: Asimetrik dimetil arjinin

ALT: Alanin aminotransferaz

ANP: Atrial natriüretik peptid

AST: Aspartat aminotransferaz

DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin

DOC: Deoksikortikosteron

ELISA: Enzim aracılı immunosorbent assay

EVT: Ekstravillöz trofoblast

GFR: Glomerüler Filtrasyon hızı

GnIH : Gonadotropin inhibitör

HiF1a: Hipoksik iskemik factor 1

HLA: Human leukocyte antigen

INR: International Normalized Ratio

KIR: Killer cell inhibitör reseptörleri

LDH: Laktat dehidrogenaz

N:Sayı

N. H. B. P. E: National High Blood Pressure Education Program Working Group

NK: Natural kiler

NO: Nitrik oksit

NOS: Nitrik oksit sentaz

NPFF: Nöropeptid FF

Ort.: Ortalama

PAPPA: Pregnancy-associated plasma protein A

PGE2 :Prostaglandin E2

PGF2: Prostaglandin F2

PGI2: prostosiklin

PIGF: Placenta growth factor

PrRP :Prolaktin salgılayan peptid

sEng: Plasental Endoglin

sFlt-1: Soluble fms like tirozin kinaz 1

sd: Serbestlik Derecesi

SPSS: Statistical Packagefor Social Sciences(Sosyal Bilimler için İstatistik Programı)

Th1: T-helper 1

Th2: T-helper 2

TXA2: tromboksanA2

VEGF: vasküler endotelyal growth faktör

IV. İÇİNDEKİLER

I. BEYAN.....	i
II. ÖNSÖZ.....	ii
III. KISALTMALAR	iii
IV. İÇİNDEKİLER.....	v
V. ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
VI. TABLOLAR LİSTESİ	x
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ.....	3
4. GENEL BİLGİLER.....	5
4.1.1. TANIM VE SINIFLANDIRMA.....	5
4.1.1.1. Gestasyonel Hipertansiyon	5
4.1.1.2. Kronik Hipertansiyon.....	5
4.1.1.3. Kronik Hipertansiyon ile birlikte Süperempoze Preeklampsi	6
4.1.1.4. Eklampsi.....	6
4.1.1.5. Preeklampsi	7
4.2. PREEKLAMPSİNİN İNSİDANSI VE RİSK FAKTÖRLERİ	8
4.3. PREEKLAMPSİNİN PATOGENEZ	10
4.3.1. Generalize Vazospazm	10
4.3.1. Endotelial Hücre Aktivasyonu	10
4.4. PREEKLAMPSİNİN ETYOPATOGENEZ.....	11

4. 4.1. Anormal plasental gelişimi	11
4.4.2. Sistemik endotelial disfonksiyon	13
4.4.3. İmmünolojik faktörler	14
4.4.4. Genetik Faktörler.....	15
4.4.5. Çevresel Faktörler	16
4.4.6. İnflamasyon.....	16
4.5. KLİNİK FİZYOPATOLOJİ	16
4.5.1. Kardiyovasküler Sistem.....	16
4.5.2. Hemotoloji Sistem	17
4.5.3. Endokrin	17
4.5.4. Karaciğer	18
4.5.5. Santral Sinir Sistemi.....	18
4.5.6. Böbrek	19
4.5.7. Proteinüri	20
4.6. PREEKLAMPSİDE GÖRÜLEN MATERNAL VE FETAL KOMPLİKASYONLAR.....	21
4.6.1. Fetal Komplikasyonlar.....	21
4.6.2. Maternal Komplikasyonlar.....	22
4.7. PREEKLAMPSİNİN ÖNGÖRÜLMESİ.....	22
4.7.1. Kan basıncı ölçümü.....	23
4.7.2. Uterin Arter Dopler Velosimetresi	23
4.7.3. Angiogenik Faktörler	23
4.7.4. Roll-over test	24
4.7.5. Böbrek Fonsiyon Testleri	24

4.7.6. Karaciğer Fonksiyon Bozukluğu ile İlgili Testler.....	24
4.7.7. Endotel Fonksiyon Bozukluğu ile İlgili Testler.....	25
4.7.7.1. Fibronektin düzeyi.....	25
4.7.7.2. Oksidatif Stres belirteçleri.....	25
4.7.7.3. İdrar kalsiyum ölçümü.....	25
4.7.7.4. Anjiotensin infüzyon testi.....	25
4.7.7.5. Atrial natriüretik peptid(ANP) düzeyi.....	25
4.7.7.6. Plesantal peptidler.....	26
4.8. PREEKLAMPSİNİN ÖNLENMESİ.....	26
4.8.1. Diyetle Tuz Kısıtlaması.....	26
4.8.2. Kalsiyum takviyesi.....	26
4.8.3. Düşük Doz Aspirin Kullanımı.....	26
4.8.4. Düşük doz aspirin ile düşük molekül ağırlıklı heparinin birlikte kullanımı.....	27
4.8.5. Antihipertansif İlaçlar.....	27
4.9. GEBELİK VE HİPERTANSİF HASTALIKLARIN YÖNETİMİ.....	27
4.9.1. Hafif Preeklampsiye Yaklaşım.....	27
4.9.2. Ağır Preeklampsi ve HELLP Sendromunda yönetimi.....	28
4.10. RF AMİD PEPTİDLER.....	29
4.10.1. Nöropeptid FF.....	30
4.11. CHROMOGRANİN A.....	34
4.11.1. Catestatin.....	35
5. GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
5.1.ARAŞTIRMANIN AMACI.....	37
5.2.ARAŞTIRMANIN ANA KÜTLESİ VE ÖRNEKLEMİ.....	38

5.3. VERİLERİN TOPLANMASI	38
5.4. VERİLERİN ANALİZE HAZIR HALE GETİRİLMESİ VE KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER	41
6. BULGULAR	41
7.TARTIŞMA.....	47
8. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	52
9. KAYNAKLAR	54



V. ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Trofoblastların myometriuma anormal ve normal invazyonu	12
Şekil 2: Glomerüler kapiller endotelyozisin şematik olarak gösterilmesi.....	20
Şekil 3: RFamid peptidler ve reseptörleri	32
Şekil 4: NPFF' magno ve parvoselüler nöronlarının sinaptik aktivasyonu	32
Şekil 5: Catestatin, Cga ve Katekolamin Etkileşmesi	35

VI. TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: Preeklampsinin tanı kriterleri.....	7
Tablo 2: Preeklampsinin şiddetini gösteren ayırım kriterleri.....	8
Tablo 3: Preeklampsii ile ilişkili olabilecek genler.....	16
Tablo 4: Yaş Aralıkları Dağılımı.....	41
Tablo 5: Gebelik Haftası	42
Tablo 6: Kan Basıncı Değerleri.....	42
Tablo 7 : Mann-Whitney Test Sonuçları	43
Tablo 8: Değişkenlere İlişkin Frekanslar ve Oranlar.....	44
Tablo 9: Ki-Kare Testi Sonuçları.....	45
Tablo 10: Değişkenlere İlişkin Frekans ve Oranlar.....	46
Tablo 11: Ki-Kare Testi Sonucu.....	47

1. ÖZET

Amaç: Çalışmamızda hipertansif ve normotansif gebe kadınların serumlarındaki Nöropeptid-FF ve Catestatin düzeylerini kendi aralarında karşılaştırarak gebeliğin hipertansif hastalıklarındaki olası değişimlerini saptamayı ve gebeliğin hipertansif hastalıklarındaki olası yerini incelemeyi amaçladık.

Yöntem: Araştırmanın hipotezlerini test etmek ve değişkenler arası ilişkiyi incelemek için nicel analiz yöntemi kullandık. Neuropeptide FF ve Catestatin düzeyleri Enzim Linked Immunoassay (ELISA) yöntemiyle analiz edildi. Hasta ve kontrol gruplarının Nöropeptid-FF ve Catestatin değerleri Mann-Whitney ve Ki-kare(Chi-Square) testi ile analiz edildi. Analiz için SPSS programının 21. versiyonu kullanıldı.

Örneklem: Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı Gebe polikliniğine başvuran 19 ile 42 yaş arasındaki, 39 adet sağlıklı ve 39 adet hipertansiyon ile komplike toplam 78 gebe kadın çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: Hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bir Catestatin değeri saptandı ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,000$). Hasta grubunda Catestatin değeri $31,61 \pm 12,54$; kontrol grubunda bu değer $48,46 \pm 22,45$ olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Nöropeptid-FF değeri ise kontrol ve çalışma grubunda fark saptanmadı ($p=0.916$). Dolayısıyla Nöropeptid-FF değeri hasta grubunda $134,30 \pm 93,72$; kontrol grubunda bu değer $139,49 \pm 96,41$ olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Sonuç: Araştırmamızın analiz sonuçlarına göre, Catestatin için hasta grubu ile kontrol grubu arasında %5 önem seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu. Nöropeptid-FF için hasta ve kontrol grubuna göre daha düşük bir değeri bulunmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Anahtar kelimeler: Preeklampsi, Nöropeptid-FF, Catestatin, Hipertansif Hastalıklar

2. ABSTRACT

COMPARATIVE EVALUATION OF SERUM NEUROPEPTIDE-FF AND CATESTATIN LEVELS IN PREGNANCY COMPLEXED WITH HYPERTENSION AND INVESTIGATION OF THEIR ROLES IN ETHOPATOGENESIS

Aim(s): In our study, we aimed to compare the levels of Neuropeptide-FF and Catestatin in the sera of hypertensive and normotensive pregnant women, and to determine the possible changes in hypertensive diseases of pregnancy and to examine the possible place of pregnancy in hypertensive diseases.

Method: We used quantitative analysis method to test the hypotheses of the research and examine the relationship between variables. Neuropeptide FF and Catestatin levels were analyzed by Enzyme Linked Immunoassay (ELISA) method. Neuropeptide-FF and Catestatin values of patient and control groups were analyzed with Mann-Whitney and Chi-square tests. SPSS version 21 was used for analysis.

Sample: 78 patients, who enrolled in the patient information management system, were the sample of our study. The research was performed in Manisa Celal Bayar University Hafsa Sultan Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology on 78 pregnant women between 19 and 42 years of age, with the permission of the ethics committee. 39 healthy pregnant women and 39 women complicated with hypertension were included in the study.

Findings: A higher Catestatin value was determined in the patient group compared to the control group, and this difference was statistically significant ($p = 0.000$). Catestatin value in the patient group was 31.61 ± 12.54 ; and value in the control group was 48.46 ± 22.45 and the relation was statistically found significant ($p < 0.05$). The neuropeptide-FF was not statistically significant in the patient and control group compared to the control group ($p = 0.916$). Therefore, the Neuropeptide-FF value in the patient group was 134.30 ± 93.72 ; this value was found as 139.49 ± 96.41 in the control group, but the relation statistically was not found significant ($p > 0.05$).

Results: According to the analysis results of our study, a statistically significant difference was found for Catestatin at the 5% significance level between the patient group and the control group. Although there was a low value for Neuropeptide-FF compared to the patient and control groups, this difference was not statistically found significant.

Keywords: Preeclampsia, Neuropeptide-FF, Catestatin, Hypertensive Diseases

3.GİRİŞ

Gebelikteki hipertansif hastalıklar maternal ve fetal morbidite ile mortalitenin önde gelen sebeplerden biridir (Cunningham ve ark., 2001). Bu durumun tüm gebe kadınların yaklaşık % 3 ile % 5'ini etkilediği belirtilmektedir (Cunningham ve ark., 2014; Zhang ve ark., 2019). Ayrıca preeklampsisi ve gebelikteki diğer hipertansif hastalıkların her yıl yaklaşık 100.000 maternal ölümden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir. Gebeliğe özgü bir sendrom olan Preeklampsisi neredeyse her organ sistemini etkileyebilen maternal, fetal mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerindendir(Cunningham ve ark., 2001). Preeklampsinin minimum olmasının kriterleri 20. gebelik haftasından sonra kan basıncının >140/90 mmhg ve proteinüri (> 300mg/24 saat ve ya > 1+ dipstik) saptanmasıdır. Preeklampsisi gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan yeni başlangıçlı hipertansiyon ve proteinüri/proteinüri olsun ya da olmasın hipertansiyon ve end-organ disfonksiyonu ile karakterize bir progresif multisistemik hastalıktır. Bazı araştırmacılar tarafından preeklampsinin vazospazm, endotel disfonksiyonu, inflamasyon, anjiyogenez defekti ve oksidatif stres gibi birden fazla faktörden kaynaklandığı öne sürülmüş olmasına rağmen patogenezi halen tam olarak bilinmemektedir (Cunningham ve ark., 2001; Zhang ve ark., 2019).

İnsan merkezi sinir sistemi ve periferik dokularında bulunan Nöropeptid FF (Phe-Leu-Phe-Gln-Pro-Gln-Arg-2) RFamid peptid ailesinin ilk tanımlanan önemli bir üyesidir. İlk olarak opiyatların antinokseptif etkilerini engelleyerek hiperalejiye yol açan etkisi tanımlansa da besin alım, merkezi kardiyovasküler yanıtların oluşturulması, stres ve nöroendokrin regülasyon ile ilişkili visseral otonomik sinyallerin merkezi yapılandırılmasında önemli işlevleri bulunmaktadır (Jhamandas ve ark., 2013).

Catestatin ise vasodilatör olarak işlev görmek ve insan herediter (esansiyel) hipertansiyonunda plazma catestatin düzeylerinin azaldığının saptanması, bu peptiddeki erken defektin ilerideki hipertansiyon gelişimine zemin hazırlayabileceğini düşündürmektedir. Çünkü literatürde birçok bilim adamı tarafından öne sürülen yeni veriler insan Catestatinindeki doğal varyantların otonomik işlevleri ve kan basıncını değiştirdiğini ortaya koymuştur (Biswas ve ark., 2012; Fung ve ark., 2010).

Literatürde gebelik, nöropeptid ve hipertansiyon ile ilgili birçok araştırma yapılmasına rağmen gebelikte hipertansiyon ile seyreden hastalıkların patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Ayrıca serumda Nöropeptid-FF, Catestatin düzeyleri ile hipertansif hastalıklar arasındaki muhtemel birlikteliğe ilişkin veriler ve bu verileri inceleyen bilimsel araştırmaların da yetersiz olduğu görülmektedir. Bundan dolayı biz bu çalışmada hipertansif ve normotansif gebe kadınların serumlarındaki Nöropeptid-FF ve Catestatin düzeylerini kendi aralarında karşılaştırarak gebeliğin hipertansif hastalıklarındaki olası değişimlerini saptamayı ve gebeliğin hipertansif hastalıklarındaki olası yerini incelemeyi amaçladık. Çalışma hastane ve etik kurul izinleri alındıktan sonra Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğindeki 19 ile 42 yaş arasındaki gebe kadınlar üzerinde yapıldı. 39 sağlıklı gebe kadın ve 39 hipertansiyon ile komplike toplam 78 gebe kadın çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden her bir gebe kadından 1 tüp kan alındı. Gestasyonel yaş son adet tarihine göre hesaplandı ve ultrasonografik kayıtlar ile bu veriler doğrulandı. Olağan gebe takibi sırasında kliniğe başvuran gebe kadınlara çalışmaya katılmaları teklif edildi. Kabul eden gebe kadınlardan ıslak imzalı onam formu alındı. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğindeki gebe gönüllü kadın durumu stabil, dinlenik ve sakin iken yarım saat aralar ile yapılan kan basıncı ölçümlerinde kan basıncı değerleri 140/90 mmHg'nin üzerinde ise hipertansif gruba ve kan basıncı 140/90 mmHg'nin altında ise sağlıklı gruba dahil edildi.

4. GENEL BİLGİLER

4.1.1.Tanım ve Sınıflandırma

Literatürde uzun zamandan beri Ulusal Yüksek Kan Basıncı Eğitim Programı (NHBPEP) Çalışma Grubunun (2000) terminoloji ve sınıflaması kullanılmaktadır. Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği(ACOG) de 2013 yılında bu sınıflamayı kabul etmiş ve aşağıdaki gibi gruplandırılmıştır(Cunningham ve ark.,2014;Van Oppen ve ark., 1996).

- 1.Gestasyonel hipertansiyon
- 2.Preeklampsi ve eklampsi sendromu
3. Kronik Hipertansiyon
4. Kronik Hipertansiyon zemininde superempoze preeklampsi

4.1.1.1. Gestasyonel Hipertansiyon

Önceden tansiyon yüksekliği olmayan ve gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan, proteinürinin eşlik etmediği yüksek tansiyonu tanımlanmaktadır. Ancak erken dönemde Gestasyonel hipertansiyon, tanısını alan hastaların çoğunda ilerleyen dönemler de preeklampsi geliştiği görülmüştür(Sibai, 2003).Gestasyonel hipertansiyon, gebelikte görülen hipertansiyon hastalıkları içerisinde en fazla görülen hastalıktır. Nullipar gebelerde %6 ile %17 oranında iken multiparlarda ise %2 ile %4 arasında görülmektedir (Hauth ve ark., 2000). Yapılan başka bir çalışmada ise gestasyonel hipertansiyonun, tüm doğumların %5-10'ununda geliştiği gösterilmiştir(Barton ve ark., 2001).

4.1.1.2. Kronik Hipertansiyon

Kronik Hipertansiyon; gebelikten önce bilinen hipertansiyonu olan veya gebeliğin 20. Haftasından önce hipertansiyon tanısı alan veya gebeliğin 20.haftasında sonra hipertansiyon tanısı alan ancak hastanın postpartum 12. hafta ve sonrasında da devam eden hipertansiyon durumunu tanımlamaktadır (Steegers ve ark., 2010). Süperempoze preeklampsi, plasental dekolman, fetal gelişme geriliği ve prematür

bebek doğurma riski daha yüksek olduğundan kronik hipertansiyonu olan gebelerin daha yakından takip edilmesi gerekmektedir (Steegers ve ark., 2010).

4.1.1.3. Kronik Hipertansiyon ile birlikte Süperempoze Preeklampsisi

Gebelik öncesi hipertansiyonu olan veya 20. gebelik haftasından önce hipertansiyon tanısı alan ve proteinürisi olmayan hastanın, 20. gebelik haftasından sonra proteinürinin başlanması veya preeklampsisi tanısının almasıdır (N. H. B. P. E., 2000). Çoğunlukla erken tanı konulan Süperempoze preeklampsinin fetal etkisi tek başına kronik hipertansiyon, gestasyonel hipertansiyon ya da preeklampsie göre daha fazladır ve bu nedenle daha kötü prognoza sahiptir (Creasy ve ark., 2013).

4.1.1.4. Eklampsisi

Preeklampsisi olan bir gebede, diğer nedenlere bağlanamayan konvülsiyonların başlaması eklampsisi olarak tanımlanmaktadır. Nöbetler, yaygın, doğumdan önce doğum esnasında ya da doğumdan sonra görülebilmektedir. Önceki araştırmalarda, eklampsinin, postpartum 48. saatten sonra gelişmediğini bildiren çalışmalar olmakla birlikte 48 saat sonra ortaya çıkan eklamptik krizlerin olduğu göstermiştir (Chames ve ark., 2002; Sibai, 2005).

Gelişmiş olan ülkelerde eklampsinin görülme sıklığı 10.000 doğumda 1,6 ile 10 arasında görülmektedir (Fong ve ark., 2013). Gelişmekte olan ülkelere eklampsinin görülme sıklığı ise 10000 doğumda 6 ile 157 vaka arasında değişmektedir (Miguil ve ark., 2008). Mattar ve arkadaşlarının (2000) eklamptik hastaları değerlendikleri araştırmalarında hastaların; %10'unda dekolman plasenta, %7 nörolojik defekt, %7 aspirasyon pnömonisi, %5 pulmoner ödem, %4 kardiyovasküler problemler, %4 akut böbrek yetmezliği ve maternal ölüm %1 olduğunu raporlamıştır. Hipertansiyonlu hastanın tansiyon yüksekliği ile eklamptik nöbet geçirmesi arasındaki kolerasyon gösterilememiştir. Fizyopatolojisi tam olarak anlaşılamamış ise de serebral damarlardaki vazokonstriksiyon, serebral trombüs, hipoksi veya kortekste lokal kanamalar olası nedenler olarak düşünülmektedir (Mattar ve ark., 2000).

4.1.1.5. Preeklampsi

Preeklampsi 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkan yeni başlangıçlı hipertansiyon ve proteinüri veya proteinüri olsun ya da olmasın hipertansiyon ve end-organ disfonksiyonu ile karakterize bir progresif multisistemik hastalıktır (Jhamandas ve ark., 2013). Preeklampsinin tanısı artık Proteinüri olmasa bile, hipertansiyon ile birlikte trombositopeni ($Plt < 100.000/\text{microlitre}$), bozulmuş karaciğer fonksiyon testleri (Karaciğer transaminazlarının kan değerlerinin normal konsantrasyonun iki katı'na yükselmesi), yeni başlayan böbrek yetmezliğinin olması (serum kreatinin değerlerinin $> 1,1 \text{ mg/dL}$ olması ya da başka bir renal hastalık yokluğunda serum kreatinin değerlerinin iki kat artması), akciğer ödemi olması veya yeni başlayan serebral ve görme bozukluklarının olması ile konulmaktadır (ACOG, 2013).

ACOG kılavuzuna göre Preeklampsinin tanı kriterleri Tablo 1 'de gösterilmektedir

Tablo 1. Preeklampsinin Tanı Kriterleri

Gestasyonel hipertansiyon	Önceden normotansif olan bir kadında 20. Gebelik haftasından sonra kan basıncı $\geq 140/90 \text{ mmHg}$
Preeklampsi	Hipertansiyona eşlik eden;
Proteinüri	$\geq 300 \text{ mg/24 saat}$ veya Protein/kreatinin oranı $\geq 0,3$ veya $\geq 1+$ dipstick
	veya
Trombositopeni Böbrek yetmezliği Karaciğer tutulumu Serebral semptomlar Akciğer ödemi	Trombosit $< 100000 \text{ mm}$ Serum kreatinin $> 1,1 \text{ mg/dl}$, önceki değerin iki kat artışı Serum transaminaz düzeylerinde iki kat artış Baş ağrısı, görme bulanıklığı, konvülsiyonlar

Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Demegi preeklampsi sendromunu hafif ve ağır olarak tanımlamaktadır. Bu tanım ayırım kriterleri Tablo 2' de gösterilmiştir.

Tablo 2. Preeklampsinin şiddetini gösteren ayırım kriterleri

Diastolik kan basıncı	<110mmHg	>110mmHg
Sistolik kan basıncı	<160 mmHg	>160mmHg
Baş ağrısı	Yok	Var
Görme bozuklukları	Yok	Var
Epigastrik ağrı	Yok	Var
Oligüri	Yok	Var
Konvülsiyon (eklampsisi)	Yok	Var
Serum kreatinin	Normal	Artmış
Trombositopeni	Yok	Var
Serum transaminaz yüksekliği	Çok az	Belirgin
Fetal-büyüme kısıtlılığı	Yok	Bariz
Akciğer ödemi	yok	Var

Baş ağrısı veya görme bozuklukları eklampsisi için uyarıcı kriterlerdir. Epigastrik ağrı veya sağ üst kadranda ağrıya sıklıkla hepatosellüler nekroz, iskemi ve Glisson kapsülünde gerilime neden olan ödem eşlik etmektedir. Bu karakteristik ağrı ile sıklıkla artmış serum hepatik düzeyleri de saptanmaktadır. Trombositopeninin, olasılıkla trombosit aktivasyonu ve agregasyonun yanı sıra ağır vazospazmın indüklediği mikroanjiopatik hemolize bağlı olduğu düşünülmektedir. Ağır preeklampsiyi gösteren diğer faktörler, böbrek veya kalp tutulumunun yanı sıra büyüme sürecinin durduğunu gösteren fetal büyüme kısıtlılığıdır.

Bu bulgular ve semptomlar ne kadar şiddetliyse, ihmal etme olasılığı o kadar azalır ve gebeliğin sonlandırılma gerekliliği de o derece artar. Ağır olmayan ve ağır preeklampsisi arasında ayırım yapmak çoğu zaman yanıltıcı olabilir, çünkü hafif olarak değerlendirilen bazı hastalıkların hızla ağır hastalığa ilerleyebildiği görülmektedir.

4.2. Preeklampsinin İnsidansı ve Risk Faktörleri

DSÖ'nün 2002-2010 yılları arasında 40 ülkede yaptığı 129 retrospektif çalışmanın yer aldığı çalışmada, preeklampsisi insidansının %2.3 olduğu düşünülmektedir. Rağmen preeklampsisi riskinin yüksek olduğu bölgelerin verilerine tam olarak yer verilmediği düşünülerek yapılan bir modellemeye göre, insidansın %4.6 olabileceği öngörülmektedir (Fisher ve ark., 2009).

Preeklampsinin hangi gebede gelişeceğini önceden bilmek mümkün değildir. İnsidans ırk, maternal yaş, obstetrik öykü etnisite ve genetik yatkınlık ile de ilişkili olup, çevresel, sosyoekonomik ve hatta mevsimsel değişkenlik de gösterebilmektedir. Buna sebep olan bir çok risk faktörü vardır ve bu risk faktörleri aşağıdaki gibi sıralanmaktadır (Spencer ve ark., 2009; Duckitt ve ark., 2005; Day ve ark., 2005; O'Brien ve ark., 2003; Worley ve ark., 2008; Ananth ve Basso, 2008; Palmer ve ark., 1999; Spencer ve ark., 2009; Conde-Agudelo ve Bezilan, 2000; Walker, 2000)

- Koryon villuslarına ilk defa maruz kalanlar: Nulliparite. Ancak ölü doğum multiparlarda daha sıktır.
- Koryon villuslarına normalden fazla maruz kalanlar: Zigositeden bağımsız olarak çoğul gebelikler, molar gebelik.
- Daha önce vaküler hastalığı olanlar: Kronik HT, diabet, böbrek hastalıkları, kardiovasküler hastalıklar
- Genetik olarak gebelikde HT geliştirmeye predispozisyonu olan ırk ve etnisite.
- Daha önceki gebelikte hipertansif hastalık hikayesi olanlar,
- Obezite.
- Anne yaşının 35 yaş üzeri olması.
- Hiperhomosisteinemi: oksidatif strese ve endotelyla disfonksiyona yol açar
- Metabolik sendrom
- Rekürren düşükleri olan infertil hastalar.

4.3. Preeklampsinin Patogenezi

Preeklampsinin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Ancak bilinen tek nokta plasental anormallikler ve sonuçta generalize vazospazm ve endotel aktivasyonunun olmasıdır.

4. 3.1.Generalize Vazospazm

Vasküler konstrüksiyon direncin artmasına ve daha sonra hipertansiyona neden olmaktadır. Aynı zamanda, endotelial hücre hasarı, trombosit ve fibrinojen gibi kan bileşenlerinin subendotel tabakaya sızarak birikmesine yol açmaktadır (Wang ve ark., 2002). Sonuç olarak azalmış kan akımı çevre dokularda iskemi, nekroz, kanama ve sendroma özgü diğer son organ bozukluklarına yol açmaktadır.

4. 3.1. Endotelial Hücre Aktivasyonu

Yukarıda anlatıldığı gibi muhtemelen plasental kaynaklı faktörler maternal dolaşıma salgılanmaktadır. TNF –alfa ve interleükin gibi faktörler artarak vasküler endotel aktivasyonuna ve disfonksiyonuna neden olmaktadır. Bunun sonucunda koagülasyonu ve vazopressözlere duyarlılığı artıran maddelerin miktarında değişiklikler oluşmaktadır.

- Prostosiklin(PGI₂) azalmakta
- Tromboksan artmakta
- Endotelin -1 artmakta
- NO azalmakta
- Antianjiyogenik faktör(sEng ve sflt-1) salınımında artmaktadır.

İntakt endotel, antikoagülan özelliklere sahiptir ve endotel hücreleri nitrik oksit salgılayarak damarın düz kas hücrelerinin agonistlere karşı yanıtı azaltmaktadır. Güçlü vazodilatör olan NO, endotel hücreleri tarafından L-arginin'den sentezlenmektedir. Zarar görmüş ya da aktive olmuş endotel hücreleri daha az nitrik oksid üretmekte ve pıhtılaşmayı tetikleyen ve vazopressörlere duyarlılığı arttıran maddeler salgılamaktadır

(Gant ve ark., 1974). Nitrik oksit sentezinin inhibisyonu ile ortalama kan basıncı artmakta, kalp atım hızı azalmakta ve vazopresörlere karşı gebeliğin neden olduğu duyarsızlık tersine dönmektedir.

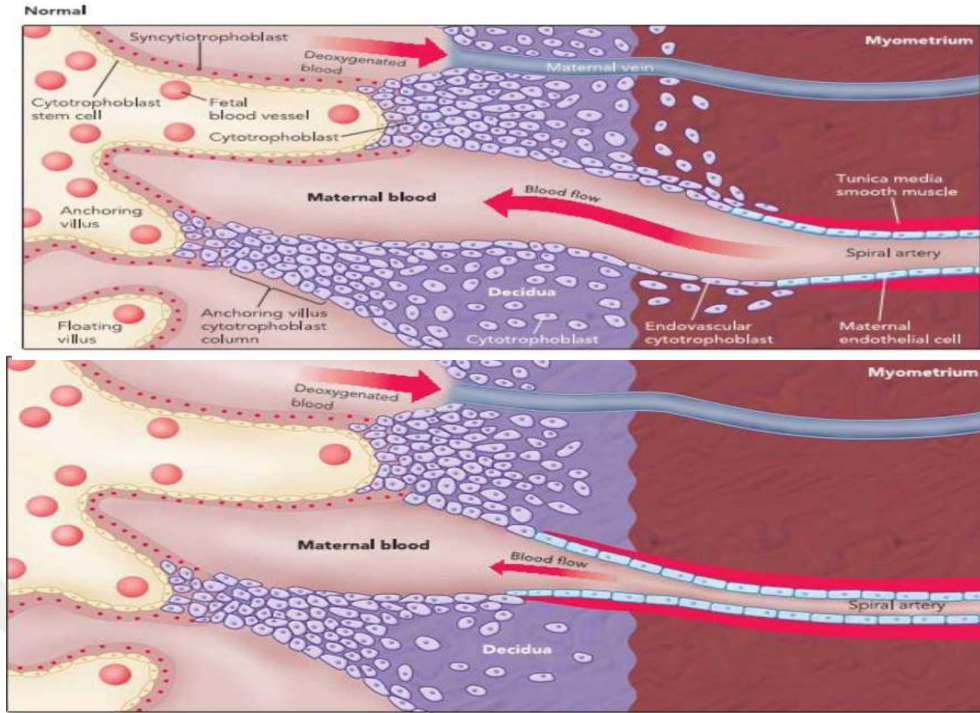
4. 4. Preeklampsinin Etyopatogenezi

Preeklampsi'nin etyolojisi ve patogenezi ile ilgili yapılan birçok çalışmaya rağmen henüz kesin nedeni ortaya konulamamıştır. Bazı gebelerin gebelikte preeklampsiye daha yatkın olması ile ortaya atılan bazı teorilere rağmen kesin bir sonuca ulaşılamamıştır (Worley ve ark., 2008). Preeklampsinin oluşumunda hem maternal hem plasental hem de fetal faktörler rol oynamaktadır. Plasenta da gelişen anomalikler, plasentanın kanlanması bozulmasına, buna bağlı olarak plasenta iskemisi oluşumuna neden olmakta sonrasında da endotel disfonksiyonuna yol açan antianjiyogenetik faktörler maternal sistemik dolaşıma katılmaktadır. Bunun sonucunda preeklampsi bulguları varlığı ortaya çıkmasına neden olur (Fukui ve ark., 2012,30-Jauniaux ve ark., 2006). Fetus preeklampsi oluşumu için gerekli değildir. Koryonik villüs zorunlu olsa da, fetusun uterus içinde yerleşmesine gerek yoktur. 18. gebelik haftasından büyük dış gebeliği olan kadınlarda preeklampsi sıklığı %30 olarak bildirilmiştir (Garry ve ark., 2016).

4. 4.1. Anormal plasental gelişimi

Preeklampsinin nedeni tam olarak bilinmese de öne sürülen önemli teorilerden biri de anormal plasental gelişimdir. Özellikle erken preeklampsiye neden olan bozulmuş Spiral arterin bozulmuş yeniden modellenmesi (remodelling) temel neden olarak düşünülmektedir (Brosens ve ark., 1972). Remodelling; blastokistin implantasyonu ve trofoblast ile desidua arasında etkileşimi ile başlayan çok aşamalı bir süreçtir. Trofoblastlar myometriumda bulunan desuda ile spiral arterleri invaze ederek onları küçük çaplı damarlardan, büyümekte olan fetus için plasental perfüzyon sağlayabilen yüksek çaplı damarlara dönüştürmektedir. Preeklampsi de ise trofoblastların spiral artere yeterince invazyonu gerçekleşmemektedir. Bunun yerine, spiral arter işgali ile küçük çapta ve dirençli damarlar olarak kalmaktadırlar (Ng ve ark., 2006).

Şekil 1: Trofoblastların myometriuma anormal ve normal invazyonu



Preeklampside trofoblastların spiral arter duvarında yetersiz invazyon sonucunda, spiral arteriollerin etrafındaki interstisyel dokuda çok hücreli damara invaze olamamış trofoblastlarda artış meydana gelmektedir. Kalın duvarlı spiral arterler ve lümen içinde de tromboz oluşmaktadır (Madazli, 2000). Trofoblastik hücrelerin spiral arterlere invazyonunda ki yetersizlik ve maternal spiral arterde yaterli vasodilatsayon meydana gelmemesi sonucunda, plasental iskemi ve hipoksi tablosuna neden olmaktadır. Gelişen plasental iskemi, endotel işlev bozukluğuna yol açarak toksinlerin sistemik dolaşıma salınmasına neden olmaktadır. Toksinlerin kaynağı tam olarak bilinmese de, serbest oksijen radikalleri ve lipid peroksitler sorumlu tutulmaktadır. Serbest oksijen radikalleri kendiliğinden çoğalan lipid peroksitlerin oluşumuna yol açarak endotel hasarına neden olmaktadır ve toksik radikallerin üretimi için zemin oluşturmaktadır. Bu tip bir hasar nitrik oksitin endotel hücrelerce üretimini azaltarak prostaglandin dengesini bozmaktadır. Bozulan prostoglandin dengesi sonucunda da endotel işlev bozukluğu oluşmaktadır. Tüm bunların sonucunda preeklampsinin gelişebileceği ifade edilmektedir (Granger ve ark., 2001).

4.4.2. Sistemik endotelyal disfonksiyon

Sistemik endotelyal hücre disfonksiyonuna bağlı olarak intraepitelyal hücre sızıntıları bazı vazokonstriktör maddelerin salgılanmasına, trombosit ve fibrinojeni de içeren kan elemanlarının subendotelyal alanda depolanmasına neden olmaktadır. Bu patolojik değişiklikler sonucunda dokularda oluşan lokal hipoksi, iskemi ve hatta nekroza yolaçabilmektedir. Tüm bunların sonucunda şiddetli preeklampside gözlenen end-organ değişiklikleri meydana gelmektedir (Cunningham ve ark., 2001). Sistemik endotelyal disfonksiyon durumunda anjiotensin II, tromboksan A2, endotelinler gibi vazokonstriktör ajanların salgılanmasında artış meydana gelmektedir. Bunun tam aksine prostasiklin, nitrik oksit, gibi vazodilatör ajanların da, hem salgılanmasında azalma, hem de duyarlılıklarında azalma görülmektedir (Cunningham ve ark., 2001). Endotelyal disfonksiyon sonucu PGI2 salınımı azalmakta ve subendotelyal kollajenin açığa çıkması TXA2 salgılanmasına ve trombosit agregasyonuna neden olmaktadır. TXA2 lehine bozulmuş PGI2/TXA2 dengesi, ile de vazokonstrüksiyon ve hipertansiyon gelişimi olmaktadır. Prostaglandin I2 (PGI2), endotel kaynaklı bir vazodilatör olup trombosit antiagregasyona neden olmaktadır. Tromboksan A2 (TXA2) ise trombosit kaynaklı güçlü bir vazokonstriktördür ve trombosit agregasyonunu sağlamaktadır (Ylikorkala ve ark., 1992). Gebelikle birlikte meydana gelen fizyolojik değişimlerden biride plasental kan akımının artması için gerekli olan vazodilatasyon ve anjiogenezdır. Plasenta tarafından çeşitli proanjiogenik (VEGF, PlGF) ve antianjiogenik faktörler (sFlt-1) salgılanmaktadır. Endotel disfonksiyonu durumunda antianjiogenik faktörlerin salgılanması artmakta, proanjiogenik faktörlerinin salgılanması ise azalmaktadır. Bunun sonucundan proanjiogenik (VEGF, PlGF) ve antianjiogenik faktörlerin (sFlt-1) salgılanma dengesi bozulmaktadır (Granger, , 2001). Soluble fms like tirozin kinaz 1, vasküler endotelyal growth faktör reseptör -1 (VEGFR 1 ya da sFlt-1) VEGF ve PlGF 'nin proanjiogenik molekülerine bağlanarak fonksiyonsuz hale getirerek, endojen reseptörlerle etkileşimlerine engel olmaktadır (Lindheimer ve ark., 2008). Oluşan plasental iskemiye bağlı olarak hipoksik iskemik faktör 1 a (HIF1a) ve sFlt-1 sekresyonunu arttırmaktadır (Munaut ve ark., 2008). Preeklampsili hastalarda sFlt-1 konsantrasyonları, klinik bulgular ve semptomlar ortaya çıkmadan yaklaşık 5 hafta önce yükselmeye başlamaktadır. Ayrıca serbest VEGF ve PlGF konsantrasyonlarının da klinik preeklampsi başlamadan önce

düşük olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Kanda sFlt-1 düzeylerinin tespiti doğrudan prognozu, proteinüri ve hipertansiyon ile korelasyon göstermektedir (Karumanchi ve ark., 2008).

Bir diğer molekül olan Hif1 ise VEGF ile anjiogenezi uyarmaktadır. VEGF damarlarda permeabilite artışına neden olmakta permeabilite artışı sonucunda matriks elemanları ve proteazlar lokal bir alandan ekstravasküler alana geçmektedir. Endotel hücre proliferasyonu ve yeniden yapılan matrikse doğru yönelim ile hücreler arası ilişki güçlenmekte ve yeni damar stabilizasyonu sağlanmaktadır (Papetti ve Herman, 2002).

Sonuç olarak Hif'lerin, VEGF ve PlGF ekspersyonunun kontrol mekanizmasında bir role sahip olabileceği gösterilmiş ve preeklampsi patofizyolojisinde yeri olabileceğini düşündürmüştür (Sânehez-Aranguren ve ark., 2014). Endotelyal disfonksiyon için önemli markırlardan birisi de asimetrik dimetil arjinin(ADMA) dır. ADMA, L-arginin metilasyonu ile sentezlenerek ve nitrik oksit sentaz (NOS) inhibitörü olarak görev yapmaktadır. ADMA salgılanmasındaki artış, NOS inhibisyonunda artışa neden olmakta ve bunun sonucunda da NO salgılanmasında azalma görülmektedir. Sonuç olarak endotelyal kaynaklı vazodilatasyon da bozulma meydana gelmektedir (McCartney ve ark., 1971). Nitrik oksit (NO), endotel hücreleri tarafından L-arginin'den sentezlenmektedir. Gebeliğe bağlı hipertansif hastalıkların patogenezinde NO seviyesindeki azalmasının rol oynadığı gösterilmeye çalışılmıştır (Conrad ve Vernier, 1989). Ancak yapılan başka bir çalışmada ise NO seviyesindeki azalmanın hipertansiyon nedeni olmasından ziyade hipertansiyon durumunda NO yıkımının artması ve sentezlenmesinin azalması ile açıklanmaya çalışılmıştır. Yani hipertansiyon sonucunda NO seviyesinde azalma meydana geldiği öne sürülmektedir (Morris ve ark., 1996).

4.4.3. İmmünolojik faktörler

Plasental ve fetal antijenlerin maternal immün toleransın bozulmasına ve preeklampsi gelişmesine neden olduğu yapılan çalışmalar ile ortaya konulmuştur (Saito ve ark., 2007). Fizyolojik gebelik seyrinde maternal immün sisteminde baskılanma meydana gelmekte böylece fizyolojik gebelik devam etmektedir. Preeklampsik gebeliklerde ise immünolojik baskılanma oluşmamasında akut doku

reddi meydana gelmektedir(Masoudian ve ark., 2016) .Normal gebeliklerde T-helper 1 (Th1) ve T-helper 2 (Th2) oranı preeklamtik gebeler karşılaştırıldığında daha düşük olduğu görülmektedir. Th2 ler, Th1 sitokinlerini baskılayarak,fetusa karşı otoimmün reaksiyon gelişmesini engellemektedir. Preeklampsi de ise otoimmün sistemi aktivasyonu oluşmakta ve nötrofil, monosit, makrofaj, natürel killer (NK) hücreler, CD4+, CD8+ T hücre aktivasyonu olmaktadır. Th1 hücrelerin aktivasyonu Th2'lerden daha fazla olduğundan Th1/Th2 oranı artmaktadır.Th1 lenfositlerin salgıladıkları sitokinler preeklampsili olguların plazmalarında normal gebelere göre daha yüksek bulunmaktadır. Th1 hücrelerin salgıladıkları sitokinler de plasenta oluşumu ve endotel disfonksiyona neden olarak preeklampsi gelişimine neden olmaktadır(Saito ve ark., 2007). Natural killer hücreleri, plasental implantasyon için EVT ile ilişkili maternal desiduaı infiltrate etmek için tanınan reseptörler olan CD94, KIR, ve ILT'i eksprese etmektedir. NK hücreleri ile EVT hücreleri arasındaki etkileşimin plasental implantasyonu kontrol altına alacağı hipotezi ileri sürülmektedir. Preeklampside, anne ve babanın genleri arasındaki uyumsuzlığa bağlı, NK hücre aktivasyonu artışı söz konusu olmakta ve bu artış sonucunda anormal plasental implantasyon olabileceği düşünülmektedir (Loke ve King., 2000) .

4.4.4. Genetik Faktörler

Yapılan çalışmalarda, preeklampsıyla ilişkili olma olasılığı olan 70'den fazla gen değerlendirilmiştir (Ward ve ark., 2014). Yaygın olarak araştırılan genlerin 7 tanesi Tablo 3 'de listelenmiştir. Preeklampsi,nedeni tam anlaşılamayan ve patogenezi tam olarak ortaya konulamayan multifaktöryel bir hastalıktır. Preeklampsinin genetik alt yapısı olduğunu gösteren bir çok çalışma bulunsa da preeklampsi ile ilişkili belirgin tek bir genetik mekanizma ortaya konulamamıştır (Cunningham ve ark., 2001). Ailesinde preeklampsi Öyküsü olan kişilerin preeklampsi eğilimi normal göre daha yüksek olması genetik mekanizmaların olduğu gösterilmektedir (Nilsson ve ark., 2004). Preeklampsi ile ilişkili çok sayıda gen derlenmiş olup preeklampsi ile en çok ilişkili olan genler (Ward ve Lindheimer, 2009) Tablo 3 gösterilmiştir.

Tablo 3. Preeklampsi ile ilişkili olabilecek genler.

Gen (Polimorfizm)	Fonksiyonu Etkilenen	Kromozom	Biyolojik İlişki
MTHFR (C677T)	Metilen tetrahidrofolat redüktaz	1 p36.3	Damar hastalığı
F5 (Leiden)	Faktör VLeiden	1q23	Trombofil-diger trombofil genleriyle birlikte olabilirler
AGT (M235T)	Anjiotensinojen	1q42-q43	Kan basıncının düzenlenmesi, esansiyel hipertansiyonla ilişkili
HLA (Çeşitli) ,	İnsan lökosit antijenleri	6p21.3	İmmünite
NOS3 (Glu 298 Asp)	Endotelial nitrik oksit	7q36	Vasküler endotel fonksiyonu
F2 (G20210A)	Protrombin (faktör II)	11 pi 1-q12	Koagülasyon-zayıf ilişkili, diğer trombofilik genlerle çalışılmıştır
ACE (I/Datİntron 16)	Anjiotensin-konverting enzim	17q23	Kan basıncının düzenlenmesi

4.4.5. Çevresel Faktörler

Çeşitli diyet uygulamaları ile preeklampsi bağlantısını araştıran çalışmalarda ve verilen diyetlerde preeklampsi insidans azaltan bir diyet tespit edilmemesine rağmen kalsiyum ve askorbik asitten fakir diyetin preeklampsi ile ilişkili olduğu görülmüştür (Cunningham ve ark., 2014). Gelişmekte olan ülkelerde, kırsal bölgelerde yaşayan gebelerin antenatal takiplerinin düzenli olmaması nedeni ile şehirlerde yaşayan gebelere oranladığında 2 kat daha fazla preeklampsi riskini taşıdıkları görülmektedir. Sosyoekonomik durumuna göre vitamin, sebze ve meyveden fakir beslenme durumunda da preeklampsi riski artmaktadır (Bilano ve ark., 2014).

4.4.6. İnflamasyon

Preeklampitik gebeler normal gebeler ile karşılaştırıldığında preeklampitik gebelerde inflamasyon artışı olduğu görülmektedir. Preeklampitik gebelerde plasentada meydana gelen hipoksi, nekroz ve apoptoz sonucunda maternal dolaşıma daha fazla plasental DNA ve parçaları katılmakta sonuç olarak da inflamasyon yanıtta artış olduğu görülmektedir (Staff ve ark., 2007).

4.5. KLİNİK FİZYOPATOLOJİ

4.5.1. Kardiyovasküler Sistem

Preeklampsilerde hipertansiyona ve vasküler direnç artışına bağlı olarak kardiyak afterload artış meydana gelmektedir. İntravasküler sıvının onkotik basıncının

azalmasına bağlı olarak ekstrasellüler boşluğa geçmesi sonucunda ise kardiyak preloadda azalma izlenmektedir (Hibbard ve ark., 2003). Preeklampitik gebeler, anjiotensinojen II'ye hassasiyet artığından buna bağlı vasküler direnç artmakta ve hipertansiyon oluşmaktadır (Conrad ve ark., 1999).

4.5.2. Hemotoloji Sistem

Preeklampitik gebeler hematolojik değişikliklerin başında trombosit ile ilişkili değişiklikler görülmektedir. En çok saptanan ise trombositopenidir. Diğer trombositik değişikler; artmış trombosit degranülasyon ile ilişkili trombosit aktivasyonu, TXA2 salınımı ve trombositlerin erken yıkılmasıdır(Kenny ve ark., 2009).Yapılan çalışmalarda trombositopeninin derinliği ile maternal ve fetal morbidite ve mortalite artış oranları arasında kolerasyon olduğu gösterilmektedir (Leduc ve ark., 1992). Preeklampitik olgularda endotel disfonksiyonuna bağlı mikroanjiopatik hemoliz olmakta ve bunun sonucunda periferik yaymada şizositoz, sferositoz ve retikülositoz gibi değişiklikler saptanabilmektedir. Ayrıca preeklampsili hastalarda Antitrombin III seviyelerinde azalma, fibronektin de ise endotelyal hasara bağlı olarak arttığı görülmektedir (Sanchez-Ramos ve ark., 1994).

4.5.3. Endokrin

Preeklampsili gebelerin Renin, anjiotensin II,aldosteron'un plazma düzeyleri normal gebelerin Renin, anjiotensin II,aldosteron'un plazma düzeylerine göre düşük saptanmasına rağmen gebe olmayan kadına göre daha yüksek seviyelerdedir. Serum Atrial natriretikpeptid seviyesinde artış izlenmektedir: ANP gerilmeye bağlı olarak atrium duvarından salgılanmakta ve kardiyak kontraktiliteye yanıt vererek direze neden olmaktadır (Luft ve ark., 2009). Deoksikortikosteron (DOC), düzeyinde ise yükselme meydana gelmektedir. DOC düzeyindeki yükselmenin ana nedeni artmış maternal adrenal sekresyonundan daha çok plazma progesteronun DOC'a dönüştürülmesinden kaynaklanmaktadır. Güçlü bir mineralokortikoi olan DOC düzeyindeki artış sonucunda; sodyum tutulmasına neden olmakta bu da preeklampsisi olan gebelerde sodyum tutulumunu açıklamaktadır (Winkel ve ark., 1980). Normal gebelikte renin, anjiotensin ve aldosteron artarken preeklampitik gebelerde, gebe olmayan kadınlardaki serum renin, anjiotensin ve aldosteron düzeyine kadar inmektedir. Normal gebelerde anjiotensin ve aldosterona karşı direnç artışı meydana

gelirken; preeklampitik gebeler ise anjiotensin ve aldosterona karşı hassasiyet artışı oluşmaktadır. Preeklampside; norepinefrinin pressör etkilerine duyarlılık ve üriner katekolamin atılımında artış saptanmaktadır. Preeklampside norepinefrinin vasokonstriksiyon etkilerine duyarlılık artışına bağlı olarak vasodilatator etkili PGE2 ve PGI2 (prostasiklin) miktarı azalırken, vazokonstriktör etkili PGF2 miktarı ise artmaktadır (Goodman, 1982).

4.5.4. Karaciğer

Preeklampsinin karaciğer tutulumu olduğunda genellikle epigastrik bölgede ağrı, batın sağ üst kadranda hassasiyet gibi semptomlar ile kendi gösterse de, birçok hastada serum AST, ALT ve LDH gibi serum transaminaz düzeylerinde artış INR değerinde bozulma oluşmaktadır. Semptomatik karaciğer tutulumu ağır hastalık bulgusu olmasına rağmen, serum transaminazlarının asemptomatik yükselmesi de ağır hastalık belirtisi kabul edilmektedir. Preeklampsinde hemoliz, trombositopeni ve hepatosellüler nekroz meydana gelebilmekte, bu durum rüptüre olabilecek subkapsüler hematoma dönüşebilmektedir. Subkapsüler hematoma rüptüre olmamış ise ve hasta hemodinamik olarak stabil ise konservatif takip ve tedavi önerilmektedir (Barton ve Sibai, 1999).

4.5.5. Santral Sinir Sistemi

Preeklampitik hastaların santral sinir sistemi etkilendiğinde baş ağrısı, görsel bozukluklar (skotom), görmede azalma ve hatta görme kaybı gelişebilmektedir. Bu hastalarda hipertansif ensefalopati, koagülopati de gelişebilmektedir. Hafif preeklampside tansiyon yüksekliği ve periferik vazokonstriksiyon meydana gelmeden öncede hipertansif ensefalopati görülebilmesinin sebebi, santral sistemde selektif vazokonstriksiyon oluşmasıdır. Preeklampitik hastalardan maternal mortalitenin önemli nedenlerden birisi de ensefalopatidir (Ohno ve ark., 1997). Beyin patolojisi bulguları, ölümle sonuçlanan ve daha sonra yapılan otopside vakaların 1/3'ünde görülmektedir. Vakaların çoğunda ölüm nedeni öncelikle ilk sırada akciğer ödemi nedeni ile olmasına rağmen beyin bulguları da rastlantısal olarak izlenmektedir. Serebral fizyopatolojiyi açıklayabilmek için 2 teori ortaya atılmıştır.

- 1.teori; akut ve şiddetli hipertansiyona bağlı olarak serebrovasküler sistemin aşırı şekilde vazokonstriksiyon olarak cevap vermesi sonucunda serebral akımın azalması, ve bunun da iskemi, sitotoksik ödem ve doku infarktüslerine neden olmasıdır.
- 2.teori; ani tansiyon yükselişi ile serebrovasküler otoregülatör sistemin devre dışı kalmasıdır. Serebral arteriollerde vazodilatasyon ve serebral venöz damarlarda vazokonstriksiyon bölgeleri gelişmekte; bu arterial ve venöz sistem arasında kalan kapillerlerde ise kapiller sonu basınç bozulmakta ve bu durum da hidrostatik basınçta artma, hipoperfüzyon, plazma ve eritrositlerin damar dışına çıkışına neden olmaktadır. Sonuçta vazojenik ödem oluşmakta ve muhtemel mekanizmada bu ikisinin kombinasyonu olarak düşünülmektedir (Sibai., 2005;Trommer ve ark., 1988 Scwhartz ve ark., 2000).

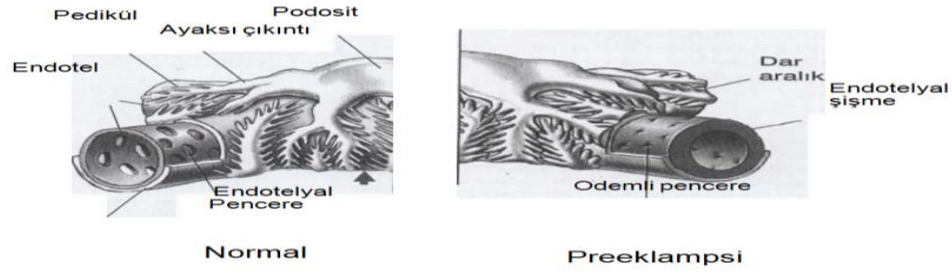
4.5.6. Böbrek

Preeklampsinin gelişmesi ile birlikte maternal reversibl bazı fizyolojik değişiklikler meydana gelmektedir. Glomerüler filtrasyon hızı ve böbrek perfüzyonunu aynı haftadaki sağlıklı hipertansansif bir hastalığı olmayan gebe ile karşılaştırıldığında yaklaşık olarak %30 azalma görülmektedir. Glomerüler filtrasyon hızındaki azalmanın temel nedeni, renal afferent arteriyoldeki direncin artmasından kaynaklanmaktadır. GFR azalmasının sonucunda da serum kreatinin değerinde artışa neden olmaktadır. Normalde serum kreatininin değeri normal gebelerde düşük olmasına rağmen preeklampitiklerde yüksek seyretmektedir. Kreatinin seviyesinin >1,1mg/dl olması ya da iki katına kadar yükselmesi şiddetli hastalığın göstergesidir. Yüksek serum kreatinin değeri genelde doğumdan 10 gün sonra normale dönmeye başlamaktadır (Cornelis ve ark., 2011; Spaan ve ark., 2012;-Karumanchi ve ark., 2005). Preeklampitik hastalarda, hemokonsantrasyon ve renal kan akımının azalması sonucunda oligüri gelişebilmektedir. Nadiren bu durum daha ağırlaşarak akut tübüler nekroz gelişebilir.

Preeklampsi tek başına nadir olarak akut tübüler nekroza neden olmaktadır. İhmal edilen olgularda hafif derecelerde karşılaşılsa da, klinik olarak aşikar böbrek

yetmezliğine her zaman birlikte bulunan hemorajik hipotansiyon neden olmakta ve bu olgularda geri dönüşsüz renal kortikal nekroz gelişmektedir (Conrad ve Karumanchi, 2015; Cunningham ve ark., 1995)..

Şekil 2. Glomerüler kapiller endotelyozisin şematik olarak gösterilmesi



4.5.7. Proteinüri

Preeklampside proteinüri primer olarak glomerülerde oluşan patolojik değişikliklere bağlıdır. Normalde idrarda proteinin olmaması yani negatif olması gerekmektedir, molekül yapısı büyük olan proteinlerin glomerüllerden süzülüp geçilememesi ve glomerüllerden geçebilen küçük proteinlerin de tübüler reabsorpsiyonuundan dolayı normal sağlıklı kişilerin idrarında protein saptanamamaktadır. Ancak glomerüler hasarla birlikte protein geçirgenliği meydana gelir ve glomerüllerde meydana gelen patolojik değişim artışına bağlı olarak glomerülerde infiltre olan protein boyutları da artar. Artmış geçirgenlikle birlikte seçicilik azalır ve böylece hasar şiddetlendikçe hem büyük hem de küçük moleküllü proteinler idrarla atılmaya başlar. Proteinüri preeklampsi için tanı kriterlerinden biridir. Gebelikte anormal proteinüri değerleri; 24 saatlik idrarda >300 mg/gün, idrar protein/kreatin oranı $>0,3$ mg/dl ya da random idrarda proteinin >30 mg/dl (+1 dipstick) olması olarak tanımlanmaktadır (Gary ve ark., 1974). Proteinüri için 24 saatlik idrarda tanımlanan değer 300 mg/24 saat ve üstüdür. 12 saatlik idrarda protein miktarının 165 mg ve üstü değerleri baz alarak proteinüri kabul eden ve 24 saatlik idrarda tanımlanan 300 mg/24 saat değerle eşdeğer etkinliğe sahip olduğunu belirten çalışmalar bulunmaktadır (Stout ve ark., 2015). 24 saatlik idrarın toplanmasının zor olduğu durumlarda üriner protein/kreatin oranının hesaplanmasının bu testin yerini

alabileceğine dair çalışmalar da mevcuttur. İdrar dipstick testinde ölçüm idrar konsantrasyonuna bağlı olduğundan, yanlış pozitif veya negatif sonuçlar verebilmektedir. Konsantre idrar örneğinde +1 ve +2 pozitif protein sonuçları, 24 saatlik idrarda 300 mg/gün ün altında olabilmektedir (Morris ve ark., 2012). İdrar proteindeki artış her zaman hastalığın kötü prognozu ile ilişkili olduğu gösterilememiştir (Airola ve Weinstein, 2012).

24 saatlik idrardaki protein miktarı çoğunlukla 8-10 gr/gün'ün altındadır. Bazen şiddetli proteinüri(5 gr/gün ve üzeri) olmasına rağmen serum kreatin ve kreatinin klirensinde aynı artış saptanmayabilir. Yapılan bir çalışmada gebelikte hipertansiyonu olan gebelerin %50 sinde hafif glomerüler endotelyozis izlenmesine rağmen yapılan tetiklerde idrarda protein saptanmamıştır(Nochy ve ark., 1980). Yapılan başka bir çalışmada ise hipertansif gebelerde renal biyopsi yapılmış olup biyopside sadece preeklampsiye özgü glomerüler lezyonları olan gebelerde idrarda proteinüri saptanmıştır(McCartney ve ark., 1971). Proteinüri genellikle doğumdan sonra 3 ila 8 hafta içinde kaybolmaktadır. Ancak proteinürinin aylarca devam edebileceğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (Karumanchi ve ark., 2005).

4.6. Preeklampside Görülen Maternal ve Fetal Komplikasyonlar

Hem maternal hem de fetal preeklampside karşılaşılabilecek komplikasyonlar sıralanmıştır. Komplikasyonların sıklığı; hastalığın şiddeti, hastalığın başladığı gebelik haftası ve beraberindeki diğer medikal problemlerin varlığı ile ilgilidir (Pritchard ve ark., 1985).

4.6.1. Fetal Komplikasyonlar

- IUGR
- Fetal asfiksi
- Hipoksiye sekonder polisitemi
- Hiperbilirubinemi

- Trombositopeni
- Placenta dekolmanı
- Prematüre doğum
- Oligohidroamnios

4.6.2. Maternal Komplikasyonlar

- Konvulsiyonlar
- Akut böbrek yetmezliği
- Kalp yetmezliği
- Pulmoner ödem
- İntrakranial kanama
- Körlük
- Karaciğer subkapsüler hematoma ve rüptürü
- Trombositopeni
- Dissemine intravasküler koagülasyon

4.7. PREEKLAMPSİNİN ÖNGÖRÜLMESİ

Öngörme: Preeklampsia patofizyolojisiyle ilişkili olduğu düşünülen çeşitli biyolojik, biyokimyasal ve biyofizik belirteçlerin erken gebelikte veya gebelik boyunca ölçümünün, preeklampsia gelişimini öngörebileceği öne sürülmüştür. Hatalı plasantasyon, azalmış plasental perfüzyon, endotel hücre aktivasyonu ve disfonksiyonu ile koagülasyon aktivasyonunun erken belirteçlerini saptama denemeleri yapılmıştır. Çoğu, preeklampsinin öngörüsü için düşük duyarlılık ve pozitif belirleyici değer gösteren test stratejileri ile sonuçlanmıştır(Lindheimer ve ark., 2009; Conde-Agudelo ve ark., 2009; Sibai, 2003). Günümüzde güvenilir, geçerli

ve ekonomik tarama testi yoktur. Ancak, gelecek vadeden, henüz yeterince değerlendirilmeyen bazı testlerin kombinasyonları vardır (Levine ve Lindheimer, 2009). Maternal Fetal Tıp Ünitesi Ağının (MFMU) temel amacı bu yöntemleri belirlemektir.

Çeşitli biyolojik, biyokimyasal ya da biyofizik parametreler preeklampsi ile ilişkili olduğu düşünülen belirteçler gebelik boyunca ölçümünün, preeklampsi gelişimini öngörebileceği öne sürülmüş fakat çoğu, preeklampsinin öngörüsü için düşük duyarlılık saptanmış ve pozitif belirleyici değer gösteren test stratejileri ile sonuçlanmamıştır. Günümüzde ekonomik, güvenilir ve geçerli tarama testi bulunmamaktadır (Lindheimer ve ark., 2008).

4.7.1. Kan basıncı ölçümü

Bir çalışmada 983 gebede tansiyon ölçülmesi 9. gebelik haftasından 20. gebelik haftasına kadar yapılan kontrollerde diyastolik kan basıncı 85 mmHg ve üzeri olan gebelerde spesifite %95, pozitif prediktivite %39 olarak bulunmuştur (De Vriese ve ark., 2001). Ancak tek basına öngörü aracı olarak kullanılması önerilmemektedir.

4.7.2. Uterin Arter Doppler Velosimetresi

Nikolaides ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, 11-14. hafta gebelere yapılan uterin arter doppler velosimetre pulsatilite indeks ölçümlerinin, özellikle ciddi seyreden erken başlangıçlı preeklampsi riski açısından anlamlı sonuç verdiği raporlanmıştır (Plasencia ve ark., 2007). Yapılan başka bir çalışmada yine Doppler ultrasonografide artmış uterin arter akım hızının belirlenmesi birinci veya ikinci trimesterde Doppler ultrasonografide, kanıt sağlayabileceği ve böylece, preeklampsi gelişmeden öngörülebileceğini iddaa etmiştir (Gebb ve ark., 2009). Literatürde, uterin arter doppler taraması yapılan gebelerin maternal ve fetal sonuçlarında fark olmadığına dair yayınlar da bulunmaktadır (ACOG, 2013).

4.7.3. Angiogenik Faktörler

Preeklampsinin fizyopatolojisinde VEGF, PlGF, sFlt-1 ve sEng gibi bazı proangiogenik faktörlerin ve antianjiogenetik faktörlerin serum düzeyindeki değişiklikler preeklampsi öngörülmesinde kullanılabilmektedir. Preeklampsi

gelişmeden önce serum da VEGF, PIGF gibi proanjiogenetik faktörlerin artışları gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Preeklampside, sFlt-1 ve sEng gibi bazı antianjiogenik faktör düzeylerinde de artış gözlemlenir. Bu anjiogenetik ve antianjiogenetik faktörlerin preeklampsinin öngörülmesinde rolü gösterilse de literatürde rutin preeklampsi taraması amacı ile kullanıma önerilmemiştir (Granger, 2001 Maynard ve ark., 2003).

4.7.4. Roll-over test

Gant ve arkadaşları (1974) 28 ile 32.gebelik haftalar arasındaki gebeleri önce sol yan pozisyonda uzatarak tansiyon ölçümleri yapılmış ve daha sonra sırt üstü pozisyon ile çevrilerek tansiyonları ölçülerek tansiyon artışları karşılaştırılmıştır. Bu manevra sistolik tansiyon artışından ile 20 mm hg ve yukarısını pozitif kabul etmişlerdir. Bu manevra ile sistolik tansiyon artışın ile 20 mm hg ve yukarısı olan olgular pozitif kabul edilmiş ve pozitif test bulgusu olan kadınların çoğunda sonradan gebeliğe bağlı hipertansiyon geliştiği görülmüştür. Roll-over testi basit olmakla beraber prediktivitesi düşük bir testtir (Ness ve ark., 2009).

4.7.5. Böbrek Fonksiyon Testleri

Preeklampside renal vasküler vazospazm ve glomerüler fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak maternal serum ürik asit düzeyinde artış olmaktadır. Serum ürik asit düzeyinin, preeklampsi ve gebelik hipertansiyonu olan gebelerde yükseldiği gösterilmiştir, ancak maternal ve fetal komplikasyonları açısından ve hastalığın prognozu göstermede yeterli olmadığı gösterilmiştir. Preeklampsi taramasında 24 saatlik idrarda protein miktarının 375 mg/dl ve üstünde proteinüri olması ile gebelik ve hipertansif hastalıklar arasında ilişkili olduğu görülmüştür. 375mg/dl üzerindeki proteinüri değerlerin tarama testi olarak kullanılabileceği görülmüştür(Williams ve ark., 2002).

4.7.6. Karaciğer Fonksiyon Bozukluğu ile İlgili Testler

AST, ALT, LDH, INR, Serum Albumin gibi karaciğer fonksiyon testler gebelik hipertansiyonun da ve özellikle HELLP sendromunda bozukluklar meydana gelmektedir(Sibai, 1998).

4.7.7. Endotel Fonksiyon Bozukluğu ile İlgili Testler

4.7.7.1. Fibronektin düzeyi

Fibronektin; vasküler endotelyal hasarlanma ile serum seviyesinde artış gözlemlenmektedir. Preeklampsi gelişecek olan gebelerin 16.gebelik haftasında itibaren serum fibronektin düzeyinde artış olduğu tespit edilmiştir (Ostlund ve ark., 2001).

4.7.7.2. Oksidatif Stres belirteçleri

Preeklampsili gebelerin serumlarında demir, trigliseritler, serbest yağ asitleri, lipoproteinler gibi oksidatif stres ürünlerinin yükseldiği görülmüştür. Bu yüzden askorbik asit, E vitamini gibi antioksidanlar ile preeklampsiyi önlemeye yönelik çalışmalar yapılmıştır (Cunningham ve Williams., 2014; Zusterzeel, 2001).

4.7.7.3. İdrar kalsiyum ölçümü

Preeklampsi ile birlikte idrarda kalsiyumun azaldığı yapılan çalışmalarda görülmüştür. Ayrıca diyetle kalsiyum yetersizliğinin preeklampsi patogenezinde rol oynadığı da gösterilmiştir (Taufield ve ark., 1987).

4.7.7.4. Anjiotensin infüzyon testi

Diyastolik kan basıncında 20 mmhg ve daha fazla artış oluncaya kadar anjiotensin-II infüze edilir. 8 ng/kg/dk'dan az infüzyona ihtiyaç duyan gebeler preeklampsi gelişmesi için riskli olarak kabul edilir. Komplikasyon oranı fazla olduğu için günümüzde klinik pratikte kullanımından kaçınılmaktadır (Cunningham ve ark., 2001).

4.7.7.5. Atrial natriüretik peptid(ANP) düzeyi

ANP; Atriumlardaki myokardiyal hücrelerden salınır, renal toplayıcı tübülerde sodyum atılımını azaltır ve bununla beraber suyun reabsorbsiyonunu artırarak aldosteron ve renin salınımını azalmaktadır. Bunun sonucunda vazokonstriksiyon azalmaktadır. Preeklamptik gebelerde ANP düzeylerinin arttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Hirai ve ark., 1988).

4.7.7.6. Plasental peptidler

PAP-A, HPL, beta1 glikoprotein (SP1) gibi peptidlerin preeklampitik gebelerde normal gebelerle karşılaştığında düzeylerinde azalma olduğu saptanmıştır. İnhibin A ve Aktivin A gibi plasental peptidlerin ise preeklampside düzeylerinin artışı gösteren çalışmalar mevcuttur (Bersinger ve ark., 2004; Floiro ve ark., 2002).

4.8. PREEKLAMPSİNİN ÖNLENMESİ

4.8.1. Diyetle Tuz Kısıtlaması

Daha önce preeklampsinin tetiklenmesinde tuz sorumlu tutulmuş ve preeklampsisi gelişimini engellemek amacı ile tuzsuz diyet önerilmiştir. Ancak daha sonra yapılan araştırmalarda 361 hastayı kapsayan ilk randomize kontrollü çalışma ile sodyum kısıtlı diyetin preeklampsiyi önlemede etkili olmadığı gösterilmiştir (Knuist, 1998).

4.8.2. Kalsiyum takviyesi

Preeklampsisi riski olan gebelerin diyetlerine kalsiyum eklenmesi ile ilgili yapılan araştırmalarda, gebelerin günlük diyetlerinde normal kalsiyum oranı içeren diyetler ile kalsiyum ilave edilmiş diyetleri karşılaştırıldığında preeklampsisi gelişimi açısından bir fark oluşturmadığı gösterilmiştir; ancak kalsiyumdan fakir beslenen gebelerin diyetini kalsiyumla desteklemek preeklampsiyi azaltmaktadır (Hofmeyr ve ark., 2010).

4.8.3. Düşük Doz Aspirin Kullanımı

Preeklampsisi gelişimini önlemede 12. gebelik haftasından itibaren doğuma kadar 75 mg/gün aspirin kullanılması önerilmektedir ACOG 2013 çalışma grubu preeklampsinin önlenmesi için, gebelikte hipertansif hastalık öyküsü, SLE ve AFAS gibi otoimmün hastalıklar, tip 1 DM ya da tip 2 DM, kronik hipertansiyon hikayesi olan veya bilinen kronik renal hastalığı olan yüksek riskli gebelerde düşük doz aspirin kullanılmasını önermektedir (Figueras ve Gardosi, 2011)

4.8.4. Düşük doz aspirin ile düşük molekül ağırlıklı heparinin birlikte kullanımı

Yapılan araştırmalarda erken başlangıçlı preeklamps, ağır preeklamps öyküsü olan hastalar veya IUGR bebek doğurma öyküsü olanlarda düşük doz aspirin ve DMAH'ın birlikte kullanımı araştırılmış ve düşük doz aspirin birlikte DMAH tedavisi alanlarda hastalığın prognozunun iyi seyrettiğini ve fetal ve maternal açıdan daha iyi sonuçlar elde edildiği görülmektedir (Abromovici, 1999).

4.8.5. Antihipertansif İlaçlar

Kronik hipertansiyonu olan gebelerde preeklamps süperempoze preeklamps insidansın azaltmada çeşitli antihipertansif ilaçları değerlendirmek için randomize çalışmalar yapılmıştır. Ancak bu çalışmalar değerlendirildiğinde ve sonucunda plasebo tedavi ile karşılaştırıldığında antihipertansif tedavinin preeklampsinin gelişimi açısından önemli bir fark olmadığı sonucuna varılmıştır (Sibai ve ark., 2009).

4.9. GEBELİK VE HİPERTANSİF HASTALIKLARIN YÖNETİMİ

Preeklampsinin temel tedavi yöntemi doğumdur. Doğuma karar verilirken gebelik haftası, fetal ve maternal durum, preeklampsinin hafif ya da şiddetli formuna göre karar verilir. Preeklampsinin doğru zamanlama ile doğuma karar vermek hem maternal hem de fetal komplikasyonları ciddi anlamda önlemektedir.

4.9.1. Hafif Preeklampsiye Yaklaşım

Hafif preeklampside tedavi kararı verilirken doğum ya da takip edilecek hastanın gebelik haftası fetal iyilik haline göre karar verilir. 37 hafta ve üzeri hipertansif gebelerde doğum önerilirken, 37 haftadan küçük olan gebeliklerde ise fetal iyilik hali de mevcut olması durumunda 37 haftaya kadar beklenmede sakınca görülmemektedir. Haftada 2 kez fetal ve maternal değerlendirme yapılmaktadır. Fetal değerlendirmede USG, doppler ve NST kullanılırken günlük fetal hareketler talep edilmeli, haftada iki kez non stres test ya da biyofizik profil bakılmalıdır. Maternal değerlendirmede annenin kan basıncı, kilosu ve proteinüri bakımından tetkikleri yapılır. Bir kez proteinüri saptandıktan sonra tekrarlamaya gerek yoktur, kliniğin ağırlaşması ile korelasyon bulunmamıştır. Maternal eklamps semptomları sorgulanmalıdır.

Laboratuvar değeriendirilmesinde haftada 2 kez trombosit sayısını, hematokrit değeri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerine bakılır. Takibi yapılan hafif preeklampsi hastaların; platelet sayısının normal olması, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinde bozulma olmaması durumunda bu hastalara antihipertansif tedavi, diüretik tedavisi ve MgSO₄ tedavisi önerilmemektedir (ACOG, 2013).

4.9.2. Ağır Preeklampsi ve HELLP Sendromunda yönetimi

34 hafta ve üzerindeki gebelik haftalarında şiddetli preeklampitik gebelerde, fetal iyilik hali mevcut değilse veya maternal vital bulgular stabil olmadığı durumlarda, gebelik haftasına bakılmaksızın maternal durumu stabil hale getirilerek doğum önerilir. 34 hafta veya daha küçük gebelik haftalarında şiddetli preeklampitik gebelerde ise maternal ve fetal iyilik hali mevcut olduğunda, hem anne hem de bebek için yoğun bakım şartları uygun olduğu durumlarda gebeliğin devamı önerilir. 34 hafta ve daha küçük haftalarda şiddetli preeklampitik hastalarda, gebeliğin devamı bekleniyorsa, kortikosteroid yapılması önerilmektedir. Şiddetli hipertansiyonu olan preeklampitik hastalarda (tansiyonların 160/110 ve üzerindeki değeri) antihipertansif tedavi önerilmektedir. Preeklampsili hastalarda doğum kararı proteinüri miktarına bakılarak ya da proteinürinin değışim miktarına bakılarak karar verilmesi önerilmez. Fetüsün yaşam sınırının altındaki ağır preeklampitik hastalarda, anne için uygun şartlar sağlandıktan sonra gebelik haftasına bakılmaksızın doğum önerilir. Maternal ve fetal iyilik hali mevcut olan 34 veya daha küçük haftalardaki ağır preeklampsi ile birlikte aşağıda belirtilen durumlardan birinin varlığında kortikosteroid yapılması önerilmektedir.

1. Erken membran rüptürü
2. Travay
3. Trombositopeni (< 100000/ pL)
4. Yükselmiş hepatik enzimler
5. Fetal gelişme geriliği (beşinci persantilin altında)
6. Şiddetli oligohidramnios (AFİ < 5 cm)

7. Umbilical arterde ters end-diastolik akım

8. Yeni gelişen böbrek disfonksiyonu ya da artan renal disfonksiyon

Ağır preeklampitik gebelerde aşağıdaki durumlardan herhangi biri meydana geldiğinde gebelik haftasına bakılmaksızın doğum önerilmektedir.

1.Kontrol edilemeyen şiddetli hipertansiyon

2.Eklampsi

3.Pulmoner ödem

4.Ablasyo plasenta

5.DIC

6.İnapartum fetal ölüm

Preeklampitik gebelerin doğum şekline gestasyonel yaş, fetal prezentasyon, servikal durum fetal ve maternal duruma göre karar verilmelidir. Şiddetli preeklampitik olgularda eklampsi gelişimini engellemek amacı inapartum ve postpartum magnezyum sülfat verilmesi gerekmektedir. Eklampsi gelişen vakalarda parenteral magnezyum sulfat verilmesi önerilmektedir. HELLP Sendromlu vakalarda, fetusun yaşama sınırının altındaki haftalarda ise, maternal uygun şartlar sağlandıktan sonra doğum önerilir. 34 veya üzerindeki gestasyonel haftalarda; HELLP Sendromu gelişen hastalarda, anne için uygun şartlar sağlandıktan sonra doğum önerilmektedir. Fetus yaşam sınırının üzerinde ama 34 haftadan küçük olan HELLP Sendromlu hastalarda ise maternal ve fetal bir risk faktörü yok ise, kortikosteroid dozlarının tamamlanması için doğum 24-48 saat ertelenebilir (ACOG, 2013).

4.10. RF AMİD PEPTİDLER

Nöropeptid, nöron hücrelerinde sentezlenip salgılanan, endokrin sistemi,kardiyovasküler sistem,sinir sistemini düzenleyen polipeptidlerdir. İnsan vücudunda tanımlanan 100'ün üzerinde nöropeptid bulunmaktadır. Nöropeptidler nöronlarda sentezlenip, depolanıp ihtiyaca göre salınmaktadır. Salgılandıktan sonra G

protein ilişkili reseptörlere bağlanarak analjezi, besin alımı, metabolizma, üreme fonksiyonları, kardiyovasküler sistem dahil olmak üzere bir çok sistemin düzenlenmesinin etki mekanizmalarını oluşturmaktadır. Hipertansiyon insanlarda yaygın görülen hastalıklardan biridir. Hipertansiyonun nedeni tam olarak anlaşılmamış olmasına rağmen, merkezi sinir sisteminden (MSS) kaynaklanan yüksek sempatik sinir aktivitesi seviyeleri ile ilişkili olabileceğini gösteren önemli kanıtlar vardır. MSS içinde, arteriyel kan basıncını düzenleyen bazı nöronlar ve nöronal ağlar bulunmaktadır. Özellikle otonom sinir sistemini düzenleyen bölgelerde bulunan birçok nörotransmitter ve nöropeptid arasında meydana gelen etkileşim ile kan basıncının düzenlenmesinde önemli rol oynadığı görülmüştür. MSS de kanbasıncının regülasyonunda rol aldığı düşünülen nöropeptidlerden biride RFamid peptidleri ve alt grubunda bulunan NPFF'dir.

RFamid peptidler; Nöropeptidler temel olarak karboksi - terminal arjinin (R) ve amidlenmiş fenilalanin (F) motif yapısı olarak tasarlanması ile karakterize olan ve vertebralı canlılarda keşfedilmiş peptidlerdir. Memelilerde bilinen en az beş gen bu ailenin üyelerini kodlar ve biyolojik işlevlerini beş G-protein ile bağlı reseptörleri yolu ile gösterirler. Bu peptidler N terminallerinden ötürü büyük bir çeşitlilik gösterirler dolayısıyla da oldukça geniş biyolojik aktivitelere sahiptirler (Findeisen ve ark., 2011). Memelilerde bulunan RF amid peptidler günümüzde sayıları artmakla beraber 5 gruba ayrılmaktadır (Dockray ve ark. 1983):

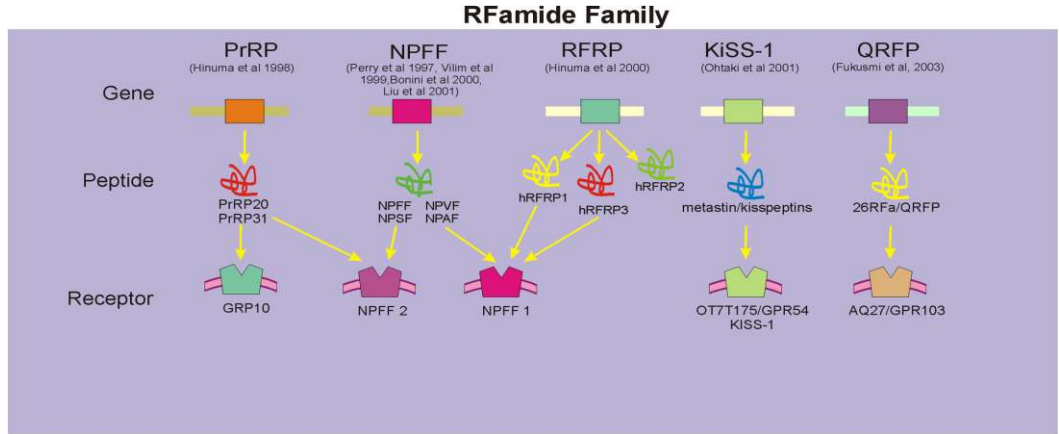
- 1-Nöropeptid FF (NPFF)
- 2-Gonadotropin inhibitör (GnIH)
- 3-26RFa grubu
- 4-Kisspeptin / metastin grubu
- 5-Prolaktin salgılayan peptid (PrRP) grubu

4.10.1. Nöropeptid FF

NPFF ilk kez 1985 yılında sığır beyninden keşfedilmiştir;(Phe-Leu-Phe-Gln-Pro-Gln-Arg-2) dizilimine sahip RFamid peptid ailesinin ilk tanımlanan önemli bir

üyesidir. İlk olarak opiyatların antinokiseptif etkilerini engelleyerek hiper aljeziye yol açan etkisi tanımlansa da besin alımı, merkezi kardiyovasküler yanıtların oluşturulması, stres ve nöroendokrin regülasyon ile ilişkili visseral otonomik sinyallerin merkezi yapılandırılmasında önemli işlevleri vardır (Jhamandas, 2013). NPFF; G protein ile kenetlenmiş NPFF1 ve NPFF2 adlandırılan 2 reseptör ile etkileşime girerek etki mekanizması oluşturmaktadır (Bonini ve ark., 2000). Immünohistokimyasal ve in situ hibridizasyon yöntemlerine dayanan çalışmalarda NPFF1; reseptörü temel olarak hipotalamus ve beyinde bulunduğunu gösterilirken; NPFF2; reseptörü ise medulla spinalis, periferik otonom sinir sisteminde, hipotalamusta ve beyinde yer aldığı gösterilmiştir (Bonini, 2000). NPFF1 Reseptörü ve NPFF 2 reseptörünü genellikle G_i / o sinyal iletim yolunu aktive ederek fizyolojik mekanizmalarda rol oynadığı gösterilmiştir. G proteinleri; Heterotrimerik G proteinleri alfa, beta ve gama alt ünitelerine sahiptir ve G_α alt ünitesi GDP ve GTP nükleotidlerini bağlayan komponenttir. G proteinleri inaktif durumdayken α alt birimi $\beta\gamma$ kompleksi ile GDP birbirine bağlıdır ve G proteini hücre dışı reseptörle ya da hücre içi efektör sistemleri ile etkileşim halinde değildir. Bir sinyal molekülünün uygun G proteini kenetli reseptöre bağlanmasıyla reseptör uyarılarak, α alt biriminin guanin nükleotid bağlama bölgesinden GDP'nin serbestlenmesine ve yerine GTP'nin bağlanmasına yol açar. GTP'nin bağlanması ile, GTP bağlı α alt birimi ve beta ve gama dimeri birbirinden ayrılır. Etkinleşen G proteini ile beta ve gama kompleksi iyon kanalları ve/veya enzimler gibi efektörlerin etkinliğini düzenlerler. G protein beta ve gama kompleksi de belirli Na^+ , K^+ ve Ca^{2+} spesifik iyon kanalları, çeşitli protein tirozin kinazları ve fosfolipaz C'yi içeren oldukça çeşitli sinyal proteinlerini aktive eder. G proteinleri aracılığıyla gerçekleşen olaylar dizisi, kardiyovasküler sistemin düzenlenmesi, duyu algılama, nöronal etkinlik, hormonal etkinlik, hücre büyümesi ve farklılaşması gibi çeşitli sistemlerin düzenlenmesi ile sonuçlanır (Milligan ve Kostenis, 2006; Voet ve Voet, 2004).

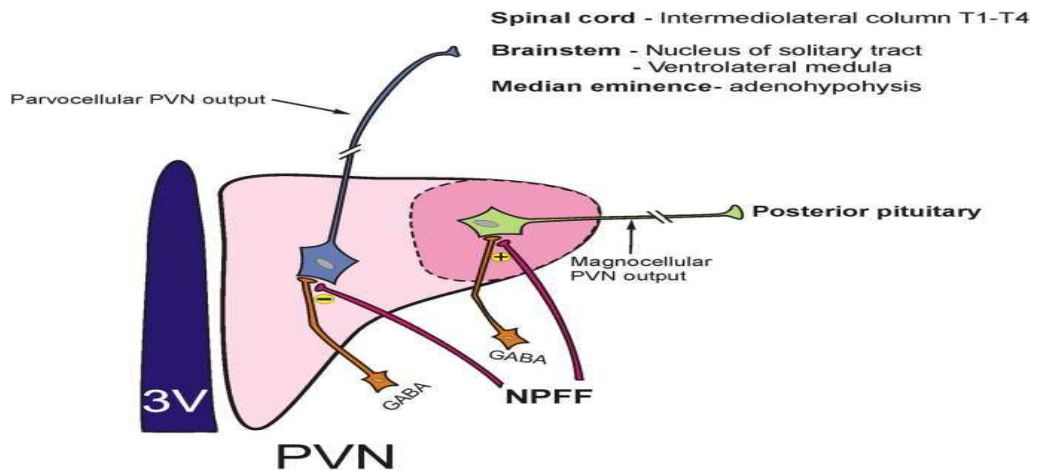
Şekil 3: RFamid Peptidler ve Reseptörleri



Şekil 3' e bakıldığında NPFF1 reseptörü; NPVF, NPAF, hRFRP1, hRFRP3 ve NPFF ye afiniteye duyarken, NPFF2 reseptörü ise PrRP20, PrRP31, NPFF, NPSF afinitesi mevcuttur.

Yapılan çalışmalarda PrRP arttığında NPFF2 reseptörünü bağlandığı NPFF reseptörünü kompetitif inhibisyon ile NPFF reseptörünü inhibe ettiği ve bunun sonucunda kan basıncında artış neden olduğu gösterilmiştir (Ma ve ark., 2009).

Şekil 4: NPFF' Magno ve Parvoselüler Nöronlarının Sinaptik Aktivasyonu



NPFF'nin kardiyovasküler regülasyonda rolünü destekleyen ilk deneysel kanıt 1980'lerin ortalarında Roth ve ark.(1987) tarafından gerçekleştirilmiştir. Sistemik

olarak uygulanan iki NPFF analogunun kardiyovasküler sistemi önemli bir şekilde baskıladığı bildirilmektedir.

Daha sonra Laguzzi ve arkadaşları (1996) tarafından sıçanlar üzerinde yapılan bir in-vivo çalışmada; öncelikle sıçanların kan basıncı ölçülmüş ve kalp atım hızları ölçülmüş daha sonra da sıçanların medula oblongatasında bulunan Tractus solitarius nukleusuna fokal NPFF enjeksiyonları yapılarak kan basıncı ve kalp hızları tekrardan ölçülmüş ve sonuçları karşılaştırılmıştır. Sonuçta solitarius nukleusuna yapılan fokal NPFF enjeksiyon sonucunda kan basıncında azalmaya ve kalp hızında azalmaya neden olduğu görülmüştür (Laguzzi ve ark., 1996).

Yapılan başka bir hayvan deneyinde; farelere ilaç verilerek kan basıncı artırılmış ve farelerin magno ve parvoselüler nöronlarının sinaptik aktivasyonu elektrofizyolojik olarak kayıt altına alarak kan basıncının artışının etkisini araştıran bir çalışmada kan basıncı artığında magno ve parvoselüler alanda bulunan NPFF sentezleyen nöronların aktifleştiği görülmüştür (Jhamandas ve ark., 1998).

Valeri D. Goncharuk ve arkadaşları (2011) tarafından hipertansiyon nedeni ile ölen insanların ve trafik kazası, travma sonucu gibi hipertansiyona bağlı olmayan ölen insanların beynindeki vasopressin ve NPFF yapıları incelemişlerdir. Vagus ambgiusun dorsal motor çekirdeğindeki VP liflerinin yoğunluğu açısından hipertansif hastalar ve kontroller arasında bir farklılık tespit edilememesine rağmen, hipertansif hastaların NPFF liflerinin yoğunluğu vagusun dorsal motor çekirdeğinde 3.19 kat daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Her iki grupta da, VP ve NPFF ağrı yollarında nadiren mevcuttu olduğu, bu da bu peptitlerin insanda nosiseptif kontrolde önemli bir rol oynamadığını göstermişlerdir. Vagusun Dorsal motor çekirdeğinde NPFF salımının azalması, hipertansif hastalarda kardiyak vagal kontrolün bozulmasının olası bir nedeni olarak göstermeye çalışmışlardır (Valeri ve ark., 2011).

Yu-Long Sun, ve ark. tarafından yapılan NPFF anti inflamatuvar etkilerini araştırmak için in vitro çalışmada NPFF'nin inflamasyon sürecinde makrofajların nitrik oksit (NO) üretimini baskıladığını göstermişlerdir. NPFF antagonisti olan RF9, ile NPFF reseptörünü inhibe ettiğini ve bu şekilde nitrik oksit sentetaz üzerindeki etkinin azalmasında rol oynadığı göstermeye çalışılmışlardır (Yu-Long Sun ve ark., 2013).

Yukarıda açıklanan tüm hayvan deneylerinden elde edilen sonuçlarda, hipotalamik PVN nöronlarının alt kümelerinin farklı aktivasyonunun, NPFF'nin bu çekirdeğin magno ve parvoselüler nöronlarının sinaptik aktivasyonu üzerindeki farklı etkilerinden kaynaklanabileceğini göstermektedir. Hipotalamik kesitlerde alınan hücresel elektrofizyolojik kayıtlar, NPFF'nin, alt PVN bölgesinde bulunan GABA sentezleyen nöronlar arası ağı artırarak; magnoselüler PVN nöronlarına inhibitör sinaptikleri arttırdığını ortaya koymaktadır (Roland ve Sawchenko, 1993).

NPFF; sonuç olarak Ratlarda yapılan hayvan deneylerinde kardiovasküler sistemin modülasyonunda temel olarak kan basıncı artışı, bradikardi veya baroreseptör refleksin kardiyak komponentinin inhibisyonu işlevleri ile rol oynadığı gösterilmiştir (Findeisen ve ark., 2011). Ancak insanlarda NPFF ve genel olarak RFamid peptidlerinin esansiyel hipertansiyon, preeklampsi gibi hastalıklarındaki patofizyolojik rolü hakkında bilgiler yetersizdir. Bununla birlikte, insan beynindeki otonom merkezler içindeki NPFF ve reseptörleri arasındaki anatomik ilişkiler, bu peptidin çeşitli biyolojik işlevlerdeki rolü hakkında önemli ipuçları sağlayabilir. İnsanda yapılan kadavra incelemesinde ise hipertansif bireylerin hipotalamusundaki Nöropeptid FF ekspresyonunun azaldığı saptanmış ve bu durumun diğer nörokimyasal sistemlerin etkileşimini bozarak hipertansiyon patogenezinin katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür (Goncharuk ve ark., 2014).

Son zamanlarda yapılan bu kadar çalışmalara rağmen NPFF reseptörleri için seçicilik gösteren uygun antagonistlerin bulunmaması nedeniyle NPFF peptidlerinin fizyolojik mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır (Malin ve ark., 1995).

4.11. CHROMOGRANİN A

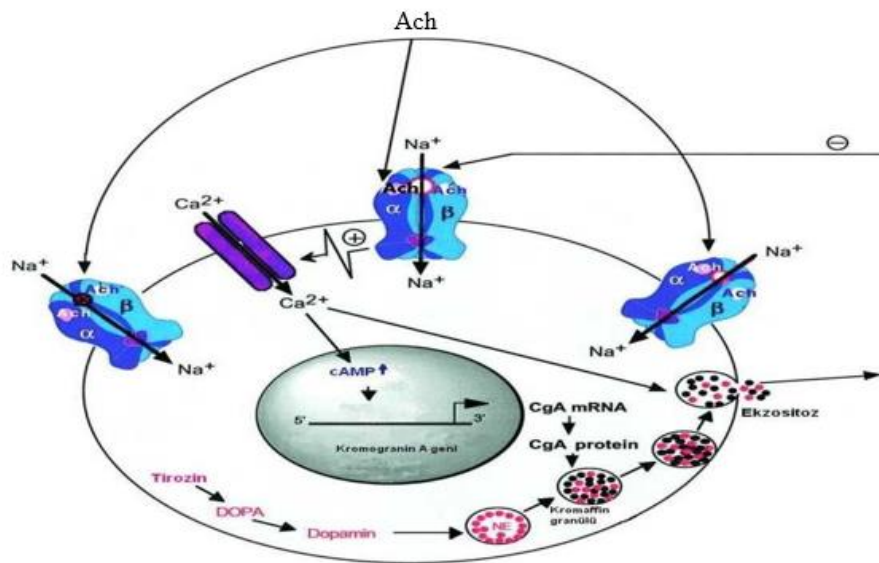
Chromogranin A: 48-kDa ağırlığında asidik yapıda bir glikoprotein olan Chromogranin A katekolamin depo vesiküllerinde yer alan major solübl proteindir. Uyarı olması halinde, Chromogranin A ekzositoz ile katekolaminler ve diğer nörotransmitterler ile birlikte hücre dışına atılır. Prekürsör olarak sentezlenen CgA depolandığı granüllerde, çeşitli proteazlar tarafından catestatin gibi bazı biyolojik aktif peptidlere ayrışabilir. Molekül yapısında bulunan çift bazik aminoasit spesifik proteazların potansiyel proteolitik alanlarını oluşturur. CgA ve onun türevlerinin

birçok hemostatik yolda önemli fizyolojik görevleri vardır. Çeşitli biyolojik aktif peptidlerin yanısıra birlikte salgılandığı birçok nörotransmitterin de sekestrasyonunda ve sekresyonunun düzenlenmesinde rol oynamaktadır. CgA'nın dokuya özel proteazlar tarafından ayrılması ile oluşan biyolojik aktif peptidler, tekrar otokrin, parakrin ve hormonal etkiler göstermektedir.

4.11.1. Catestatin

Chromogranin A'nın dokuya spesifik proteazlar tarafından yıkılması ile meydana gelen 21 aminoasitlik biyolojik aktif peptiddir. Adrenal medulla kromaffin hücreler ve adrenerjik nöronlardan katekolaminlerle birlikte salınır. Hücre dışına çıktıktan sonra CgA'dan oluşan catestatin negative feedback ile asetilkolin reseptörlerini inhibe eder. Asetilkolin reseptörü inhibasyonu ile hücre içine Na girişini azaltarak hücre içi pozitif iyonlarında azalma meydana gelir. Hücre içi yeterli voltaj oluşmadığında voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının aktivasyonu engellenmiş olur. Voltaj bağımlı kalsiyum kanalları aktive olamadığında Hücre içine Ca^{++} girişi azalır, hücre içi siklik adenosin monofosfat (cAMP) sentezlenmesi azalır. Hücre içi cAMP düşüklüğü ise Kromogranin A geninin replikasyonu engellenmiş olur; ve sonuç olarak Kromaffin granülleri oluşmaz ve adrenaline, NA salınımı azalma meydana gelir (Mahata ve ark.,2010; Tota ve ark., 2010).

Şekil 5: Kromofin hücrede Catestatin, Cga ve Katekolamin Etkileşmesi



Merkezi sinir sisteminde ise catestatin baroreseptör kontrol bölgelerindeki nikotinik kolinerjik reseptörlerine bağlanarak baroreseptörlerin aktivitelerini artırır. Baroreseptörlerin uyarılması sempatik sinir sistemin aktivasyonunda azalma ve parasempatik sistemin aktivasyonun artışı sonucunda kan basıncı ve nabız da azalmaya neden olur. Ayrıca Mast hücrelerinin membranlarında bulunan G proteinlerine bağlanarak mast hücrelerin vesikülerinde depolanan histaminin salınımı artırır. Artan histamine salınımı vazodilatasyon meydana getirerek böylece kan basıncın düşmesine neden olmaktadır (Angelone ve ark., 2008; Aung ve ark., 2011).

Catestatin; nikotinik kolinerjik reseptörlerini kompetatif inhibisyon meydana getirir. Catestatin vasodilatör olarak işlev görür ve insan esansiyel (herediter) hipertansiyonunda plazma catestatin düzeylerinin azaldığının saptanması, bu peptiddeki erken defektin ilerideki hipertansiyon gelişimine zemin hazırlayabileceğini düşündürmektedir. Yeni veriler insan catestatinindeki doğal varyantların otonomik işlevleri ve kan basıncını değiştirdiğini ortaya koymuştur. İlave olarak catestatinin dolaşımdaki konsantrasyonlarının kadınlarda erkeklere kıyasla anlamlı düşük olması endojen vasküler tonusdaki cinsiyetten kaynaklanan farklılıklara katkıda bulunabileceğini göstermektedir (Biswas ve ark., 2012; Fung ve ark., 2010). Hipertansif hastaların normotansif çocuklarında bile catestatinin plazma seviyesinin azaldığını tespit edilmesi catestatinin hipertansiyon gelişiminin erken evresinde azaldığını ve patogenezinde önemli olduğu düşündürmektedir.

Yapılan bir hayvan deneyinde kan basıncı yüksek ölçülen farelere catestatin infüzyonu yapılmış ve infüzyondan sonra tekrardan kan basınçları ölçülmüş ve kan basıncında düşme olduğu tespit edilmiştir (Mahapatra ve ark., 2000).

Yine yapılan başka bir hayvan deneyinde catestatin infüzyonun sıçanlarda nikotinik kolinerjik bağımlı katekolaminlerin ekzositozunu inhibe ettiğini ortaya koymuştur(Mahata ve ark., 2000).

Maple M ve arkadaşları (2010) tarafında yapılan bir çalışmada elin dorsalinde bulunan venlere in vivo ekzojen catestatin enjekte edilmiş ve topikal olarak verilen catestatinin de vasodilatasyona neden olduğu görülmüştür (Maple ve ark., 2010).

O'Connor ve arkadaşları (2002) tarafından 95 mmHg'den fazla DBP'si olan 61 hasta ve 216 sağlıklı kontrol üzerinde yaptıkları bir çalışmada, hipertansif hastalarda plazma catestatin düzeyinin kontrol gruba göre anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur. Ayrıca sağlıklı kontrol grubu arasında da, ailede hipertansiyon öyküsü olanlarda, aile öyküsü olmayanlara göre plazma catestatin değerinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir (O'Connor ve ark., 2002) .

Meng ve arkadaşları (2011) tarafından yapılan bir araştırmada 66 erkek ve 70 kadın olmak üzere 136 hasta ve kontrol grubu için 61 normotansif olan hastanın serum catestatin düzeyine bakılmış ve hipertansiyon tanılı hastaların serum catestatin değeri kontrol gruba oranla anlamlı düşük saptanmıştır. Bu çalışmada ayrıca, catestatin ve norepinefrin oranı, hipertansiyonlu hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede daha düşük saptanmıştır (Meng ve ark., 2011).

Meng ve arkadaşlarının 136 hipertansif, 61 sağlıklı kişilerden oluşan bir çalışmada hipertansif hastaların serum catestatin düzeylerini sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hipertansif hastaların serum catestatin düzeyleri anlamlı olarak bulunmuştur (Meng ve ark., 2011).

Radek ve arkadaşları catestatinin mast hücreleri uyarak immün sistemi aktiveleştirildiğini, travma ve enfeksiyon sonrası ciltte lokal olarak da catestatin miktarının arttığını göstermişlerdir (Radek ve ark., 2008).

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1.Araştırmanın Amacı

Gebelikte hipertansiyon ile seyreden hastalıkların patofizyolojisi halen tam olarak anlaşılamamıştır. İlave olarak serumda Nöropeptid-FF, Catestatin düzeyleri ile hipertansif hastalıklar arasındaki muhtemel birlikteliğe ilişkin veriler yetersizdir. Bundan ötürü biz bu çalışmada hipertansif ve normotansif gebe kadınların serumlarındaki Nöropeptid-FF ve Catestatin düzeylerini kendi aralarında kıyaslayıp gebeliğin hipertansif hastalıklarındaki olası değişimlerini saptamayı ve gebeliğin hipertansif hastalıklarındaki olası yerini incelemeyi amaçladık. Ayrıca hipertansif ve normotansif gebe kadınların serumlarındaki Nöropeptid-FF ve Catestatin düzeylerinin

bakılması, değerlendirilmesinde anlamlı sonuçlar bulunması halinde gebe kadınlarda, hipertansif hastalıklar açısından riskli olan grubun erken tanınması için, bu moleküllerin yol gösterici olup olmadığını belirlemek amacıyla daha büyük sayıda çalışma gruplarıyla araştırma yapılması kapsamında temel oluşturması amaçlanmaktadır. Pilot bölgeler belirleyerek, bu moleküllerin sağlıklı gebe kadınların dokularındaki kantitatif miktarları için referans aralıklar belirleyebilmek. maternal ve fetal mortalite ve morbiditenin ülkemiz ve dünya genelinde azaltılması amacıyla gebelikteki hipertansif hastalıkların patogenezinin anlaşılması ve yeni tedavi seçeneklerinin oluşabilmesi için literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

5.2.Araştırmanın Ana kütlesi ve Örneklemi

Verilerin elde edildiği kaynaklar birim veya kişi, bu birimlerin veya kişilerin oluşturduğu topluluk ana kütle olarak ifade edilmekte ve bu ana kütleliyi oluşturan tüm birimlere veya kişilere ulaşmak mümkün değilse, bu ana kütlede bir örnek seçilir, böylece, kısmi sayım-örnekleme yapılır. Araştırma 18 yaş üzeri 14/10/2019 ile 01/10/2020 yılları arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran 78 hasta örnekleme olarak alındı.

5.3. Verilerin toplanması

Araştırmanın hipotezlerini test etmek için Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri etik kurul 01/10/2019/20.478.486 tarihli numaralı etik kurulu izini alındıktan sonra. 14/10/2019 ile 01/10/2020 tarihleri arasında Gebelik takibi için Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran gebelere çalışmaya katılmaları teklif edildi ve kabul eden gebe kadınlardan ıslak imzalı onam formu alındı.

Kan basıncı ölçümü için Avrupa Hipertansiyon Cemiyeti (ESH) ve Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC)' nin 2013 yılında yayınlamış olduğu kılavuz esas alındı. Her gebenin KB standart ölçüm tekniği ile ölçülüp hasta dosyalarına kayıt edildi. Gebelerin Kan basıncı; oturur pozisyonda, 5 dakika dinlenme sonrası, kolluk kalp seviyesindeyken brakial arterden ölçüldü. Ölçümler eğitimli sağlık personeli tarafından hastaya uygun kolluk boyutuna sahip tansiyon cihazı ile yapıldı. Dinlenik ve sakin iken yarım saat aralar ile yapılan kan basıncı ölçümlerinde kan basıncı

değerleri 140/90 mm Hg'nin üzerinde olan gebe kadınlar hipertansif gruba; kan basıncı 140/90 mm Hg'nin altında olan gebe kadınlar ise sağlıklı gruba dahil edildi. 43 adet sağlıklı gebe kadın ve 40 adet hipertansiyon ile komplike gebe kadın çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubunda 4 hasta kriterlere uymadığından çalışma dışında bırakıldı. Hasta grubunda ise 1 hasta kriterlere uymadığından dolayı çalışma dışında bırakıldı. Toplamda 78 hasta da çalışıldı. Gestasyonel yaş son adet tarihine göre hesaplandı ve ultrasonografik kayıtlar ile de doğrulandı.

Hasta grubu için aranan kriterler:

- ✓ Gebe dinlenik ve sakin iken yarım saat aralar ile yapılan kan basıncı ölçümlerinde kan basıncı değerleri 140/90 mm Hg'nin üzerinde olan
- ✓ 19-42 yaş arasında
- ✓ En az 20 hafta gebe olmalıdır.

Hasta grubun Dışlama Kriterleri:

- ✓ Çoğul gebeliği olan gebe kadınlar
- ✓ İntrauterin ölü fetus saptanan gebe kadınlar
- ✓ Diabetes mellitusu olan gebe kadınlar
- ✓ Saptanmış fetal veya plasental anomalileri olan gebe kadınlar
- ✓ 19 yaşından küçük veya 42 yaşından büyük olan kadınlar,
- ✓ 20 haftadan küçük gebeliği olan gebeler hasta grubuna dahil edilmedi.

Kontrol grubu için aranan kriterler:

- ✓ Gebe dinlenik ve sakin iken yarım saat aralar ile yapılan kan basıncı ölçümlerinde kan basıncı değerleri 140/90 mm Hg'nin altında olan
- ✓ 19-42 yaş arasında
- ✓ En az 20 hafta Gebe olmalıdır.

Kontrol grubun Dışlama Kriterleri:

- ✓ Çoğul gebeliği olan gebe kadınlar
- ✓ İntrauterin ölü fetus saptanan gebe kadınlar
- ✓ Diabetes mellitusu olan gebe kadınlar
- ✓ Saptanmış fetal veya plasental anomalileri olan gebe kadınlar
- ✓ 19 yaşından küçük veya 42 yaşından büyük olan gebeler
- ✓ Kan basıncı 140/90 üzerinde ölçülen
- ✓ 20 haftadan küçük gebeliği olan gebeler kontrol grubuna dahil edilmedi.

Biyokimyasal analizler:

Hastalardan sabah aç karnına ön koldan venöz kan örnekleri antikoagülan içermeyen tüplere alındı. Kan örnekleri 3000 devirde +40C 15 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve -800Cde analiz edilinceye kadar saklandı ve tek seferde analizler gerçekleştirildi. Serum örneklerinde Neuropeptide FF ve Catestatin düzeyleri Enzim Linked Immunoassay(ELISA) yöntemiyle analiz edildi. Analizler Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarlarında gerçekleştirildi. Analiz sırasında ELISA yıkama işlemleri otomatik yıkama cihazıyla(BioTek ELx50 BioTek Instruments Inc. Highland Park, Winooski, VT, ABD) yapılmış, absorbans okumaları ELISA okuyucusunda (BioTekEpoch,BioTek Instruments Inc. Highland Park, Winooski, VT, ABD) gerçekleştirildi.

Serum örneklerinde Neuropeptide FF düzeyleri ticari kiti (BT LAB Human Neuropeptide FF Elisa Kit Cat.No E6978Hu, Zhejiang, China) ile ve Catestatin düzeyleri (Mybiosource Human Catestatin (CST) Elisa Kit Cat. No: MBS3800529, Southern California, San Diego, USA) ticari kitleri ile çalışıldı.

Neuropeptide FF kitine ait okuma aralığı 7-1500ng/L, saptama limit değeri 3.32ng/L ve kite ait intra-assay precision değerleri korelasyon katsayısı (CV)<8%, inter-assay precision CV değeri ise <10%'dur.

Catestatin kitine ait okuma aralığı 50-800pg/ml, saptama limit değeri 1pg/ml, intra- assay CV değeri<8%, inter-assay CV değeri <10%'dur.

5.4. Verilerin Analize Hazır Hale Getirilmesi ve Kullanılan İstatistiksel Yöntemler

Araştırmaya alınan hastaların yaşı, kilosu, plasenta hacmi, gebelik haftası, bebek ağırlığı maternal ek hastalık ve preeklampsi gibi veriler analiz edilmek için SPSS programına girildi. Araştırmaya örnek alınan hastalarında elde edilen veriler, SPSS (21.0) programı yardımıyla istatistiksel analize tabi tutuldu. Frekans analizi test edildikten sonra öncelikle tüm değişkenler için normal dağılım testi yapıldı. Veriler normal dağılmadığı için nonparametrik testler ile analiz yapıldı. Bu amaçla, hasta ve kontrol gruplarının Nöropeptid-FF ve Catestatin değerleri Mann-Whitney testi ile karşılaştırıldı. Hipertansiyon bağımlı değişken, Nöropeptid-FF ve Catestatin, bağımsız değişkenler olarak tasarlandı. Ayrıca yaş ve gebelik haftasının kontrol ve hasta grubundaki değişim gücünü bulmak için ise Ki-kare(Chi-Square) testi yapıldı. Verilerin güvenilirliği için Cronbach Alpha değerine bakıldı. Değişkenler, ortalama standart hata $\pm$, kategorik değişkenler sayı veya % olarak verildi. Bütün istatistiksel karşılaştırmalarda $p \leq 0.05$ değerleri istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

6. BULGULAR

Betimsel istatistikler

Araştırma yapılan hastaların yaşı, gebelik haftası ve kan basıncı gibi durumlar frekans analizi kullanılarak test edilmiştir. Frekans analizine ilişkin bulgular aşağıdaki tablolarda gösterilmiştir.

Tablo 4: Yaş Aralıkları Dağılımı

Yaş Aralığı	N	%
19-25 yaş arası	20	25,6
26-35 yaş arası	42	53,8
36-42 yaş arası	16	20,6
Toplam	78	100

Tablo 4’te görüldüğü gibi araştırmaya örnek alınan hastaların büyük bir kısmı 26-35 yaş arası grubu (% 53,8) dâhilindedir. Araştırmaya örnek alınan hastaların kalan kısmı ise 18-25 yaş (% 25,6), 36-42 yaş arası (% 20,6) yaş gruplarına dâhil olmuş durumdadır.

Tablo 5: GebelikHaftası

Gebelik Haftası	N	%
20-27	7	9,0
28-34	29	37,2
35-37	26	33,3
38 ve üzeri	16	20,5
Toplam	78	100

Tablo 5’e bakıldığında hastaların çoğunun gebelik haftaları 28-34 (% 37,2) arasındadır. Gebelik haftaları 20-27 olanlar 7 kişi (% 9,0), 35-37 olanlar 26 kişi (% 33,3), 38 haftalık ve üzeri gebe olanlar ise 16 kişi (% 20,5).

Tablo 6: Kan Basıncı Değerleri

Kan Basıncı Değerleri	N	%
140/90 mm Hg’nin üzerinde	39	50,0
140/90 mm Hg’nin altında	39	50,0
Toplam	78	100

Tablo 6’ da ise hastaların yarısının kan basınç değerlerinin 140/90 mm Hg’nin üzerinde olduğu diğer yarısının ise 140/90 mm Hg’nin altında olduğu görülmektedir.

Bu çalışmada TA ile komplike olmuş gebe hastaların Nöropeptid-FF ve Catestatin düzeylerinin karşılaştırılmalı olarak değerlendirilmesi amaçlandı. Bu amaçla, deney ve kontrol gruplarının Nöropeptid-FF ve Catestatin değerleri Mann-Whitney testi ile karşılaştırıldı. Elde edilen değerlere Tablo 7’de yer verildi.

Tablo 7: Mann-Whitney Test Sonuçları

Değişken	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	P
Catestatin	31,61±12,54	48,46±22,45	0.000
Nöropeptid-FF	134,30±93,72	139,49±96,41	0.916

Test Statistics^a	
	Catestatin
Mann-Whitney U	346,000
Wilcoxon W	1126,000
Z	-4,143
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000
a. Grouping Variable: TA	

Test Statistics^a	
	Nöropeptid-FF
Mann-Whitney U	750,000
Wilcoxon W	1530,000
Z	-,105
Asymp. Sig. (2-tailed)	,916
a. Grouping Variable: TA	

Tablo 7'deki sonuçlara göre, yapılan değerlendirme sonucunda Catestatin için deney grubu ile kontrol grubu arasında %5 önem seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır. Hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bir Catestatin değeri belirlenmiştir ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,000$). Fakat Nöropeptid-FF için deney ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamamıştır ($p=0,916$). Hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bir Nöropeptid-FF değeri bulunmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Ayrıca deney ve kontrol grupları arasında yaşa göre anlamlı bir farklılık olup olmadığını belirlemek için Ki-Kare testi uygulandı. Bu amaçla oluşturulan hipotez aşağıdaki gibi ifade edildi:

H₀=Yaşa göre deney ve kontrol grupları arasında anlamlı bir ilişki yoktur.

H₁=Yaşa göre deney ve kontrol grupları arasında anlamlı bir ilişki vardır.

Sonuçlar Tablo 8 ve Tablo 9'da yer almaktadır.

Tablo 8: Değişkenlere İlişkin Frekanslar ve Oranlar

Yaş * TA Crosstabulation

			TA		Total
			Deney grubu	Kontrol Grubu	
Yaş	20-25 yaş arası	Count	8	12	20
		Expected Count	10,0	10,0	20,0
		% within yas	40,0%	60,0%	100,0%
		% within TA	20,5%	30,8%	25,6%
	26-35 yaş arası	Count	23	19	42
		Expected Count	21,0	21,0	42,0
		% within yas	54,8%	45,2%	100,0%
		% within TA	59,0%	48,7%	53,8%
	36-40 yaş arası	Count	6	8	14
		Expected Count	7,0	7,0	14,0
		% within yas	42,9%	57,1%	100,0%
		% within TA	15,4%	20,5%	17,9%
	41 yaş ve üzeri	Count	2	0	2
		Expected Count	1,0	1,0	2,0
		% within yas	100,0%	,0%	100,0%
		% within TA	5,1%	,0%	2,6%
Total	Count		39	39	78
	Expected Count		39,0	39,0	78,0
	% within yas		50,0%	50,0%	100,0%
	% within TA		100,0%	100,0%	100,0%

Tablo 8'e bakıldığında hasta grubunda 20-25 yaş arası 8, 26-35 yaş arası 23, 36-40 yaş arası 6, 41 yaş ve üzeri ise 2 gebe kadın bulunmaktadır. Kontrol grubuna bakıldığında ise 20-25 yaş arası 12, 26-35 yaş arası 19, 36-40 yaş arası 8 gebe kadın bulunmaktadır.

Tablo 9: Ki-Kare Testi Sonuçları

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	3,467 ^a	3	,325
Likelihood Ratio	4,246	3	,236
Linear-by-Linear Association	,847	1	,357
N of Valid Cases	78		

a. 2 cells (25.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1.00.

Tablo 9'daki sonuçlara göre Ki-Kare test istatistiği değeri 3.467 ve olasılık değeri 0.325 olarak elde edilmiştir. Dolayısıyla, H_0 hipotezi %5 önem seviyesinde reddedilemez. Başka bir ifadeyle deney ve kontrol grupları arasında yaşa göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Deney ve kontrol grupları arasında gebelik haftası (GH) değerlerine göre anlamlı bir farklılık olup olmadığını belirlemek için Ki-Kare analizi uygulanmıştır. Sonuçlar Tablo 10 ve Tablo 11'de yer almaktadır.

H_0 =GH göre deney ve kontrol grupları arasında anlamlı bir ilişki yoktur.

H_1 =GH göre deney ve kontrol grupları arasında anlamlı bir ilişki vardır.

Tablo 10: Değişkenlere İlişkin Frekans ve Oranlar

GH * TA Crosstabulation

			TA		Total
			Deney grubu	Kontrol Grubu	
GH	14-27	Count	4	3	7
		Expected Count	3,5	3,5	7,0
		% within GH	57,1%	42,9%	100,0%
		% within TA	10,3%	7,7%	9,0%
	28-34	Count	12	17	29
		Expected Count	14,5	14,5	29,0
		% within GH	41,4%	58,6%	100,0%
		% within TA	30,8%	43,6%	37,2%
	35-37	Count	15	11	26
		Expected Count	13,0	13,0	26,0
		% within GH	57,7%	42,3%	100,0%
		% within TA	38,5%	28,2%	33,3%
	38 ve üzeri	Count	8	8	16
		Expected Count	8,0	8,0	16,0
		% within GH	50,0%	50,0%	100,0%
		% within TA	20,5%	20,5%	20,5%
	Total	Count	39	39	78
		Expected Count	39,0	39,0	78,0
		% within GH	50,0%	50,0%	100,0%
		% within TA	100,0%	100,0%	100,0%

Tablo 10'a bakıldığında hasta grubunda 14-27 hafta arası 4 gebe, 28-34 hafta arası 12 gebe, 35-37 hafta arası 15 gebe, 38 hafta ve üzeri ise 8 gebe kadın bulunmaktadır. Kontrol grubuna bakıldığında ise 14-27 hafta arası 3 gebe, 28-34 hafta arası 17 gebe, 35-37 hafta arası 11 gebe, 38 hafta ve üzeri ise 8 gebe kadın bulunmaktadır.

Tablo 11: Ki-Kare Testi Sonucu

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	1,620 ^a	3	,655
Likelihood Ratio	1,628	3	,653
Linear-by-Linear Association	,140	1	,709
N of Valid Cases	78		

a. 2 cells (25.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3.50.

Tablo 11’de yer alan sonuçlara göre Ki-Kare test istatistiği değeri 1.620 ve olasılık değeri 0.655 olarak bulundu. Dolayısıyla, deney ve kontrol grupları GH’ye göre anlamlı bir farklılık göstermedi.

7.TARTIŞMA

Gebelikteki hipertansif hastalıklarda bölgesel, sosyo-ekonomik ve tıbbi yöntemlerin farklı olması maternal mortalite oranını doğrudan etkilemektedir. Literatürde preeklampsiye bağlı maternal mortalite oranı %4 civarında bildirilirken, ülkemizde ise bu oranın üstünde mortalite bildiren farklı çalışmalar bulunmaktadır (Erden & Yayla, 1993). Diyastolik kan basıncı değerlerinin 120 mm Hg’nın üstünde olduğu gebelerde, disemine intravasküler koagülopati, serebral kanama ve ağır ventrikül aritmisi gibi komplikasyonlara sebep olan etmenler, maternal mortaliteyi artırmaktadır. HELLP sendromunda %0-24 arasında maternal mortalite bildirilirken, akut böbrek yetmezliğinde % 10, plasenta dekolmanında %21 ve hepatik hematom rüptüründe ise %30 olduğu belirtilmektedir (Barton ve ark., 1992; Erden & Yayla, 1993).

Türkiye gibi gelişmekte olan ülkeler incelendiğinde, maternal morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden birisinin gebelikte görülen hipertansiyon olduğu belirtilmektedir (Program, N. H. B. P. E., 2000). Preeklampsik gebelerde IUGR, erken doğum ve fetal ölüm oranının arttığı birçok araştırmada bildirilmektedir (Paidas

ve ark., 2005). Son yıllarda gebeliğin hipertansif hastalıkları ve preeklampsinin etiyolojisini araştıran farklı araştırmalar yapılmış fakat bu çalışmaların hiçbirisinde ne preeklampsinin nedeni ne de Nöropeptid-FF ve Catestatinin hipertansiyondaki rolü açıklanamamıştır. Bu nedenle biz bu çalışmada hipertansif ve normotansif gebelerde Nöropeptid-FF ve Catestatin düzeylerini inceleyerek, gebeliğin hipertansif hastalıklarındaki olası değişimlerini saptamayı ve gebeliğin hipertansif hastalıklarındaki olası yerlerini incelemeyi amaçladık.

Catestatin, kalp fonksiyonunu ve kan basıncını düzenleyen yeni bir endojen peptiddir (Mahapatra, 2008). Nöron hücrelerinde sentezlenip salgılanan, endokrin sistemi, kardiyovasküler sistemi ve sinir sistemini düzenleyen polipeptidler olarak tanımlanan nöropeptidlerin hipertansiyon patogeneze katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir (Goncharuk ve ark., 2014). Literatürde bu iki değişken olan Nöropeptid-FF ve Catestatini ayrı ayrı ele alan birçok çalışma bulunmaktadır. Ancak bu araştırmaların çoğu özellikle sığır ve sıçan gibi hayvan denekleri üzerinde yapılmıştır. Çünkü insan, sığır ve sıçan catestatinleri birbirlerine benzer etkilere sahiptir (Mahata ve ark., 1999).

Bunun yanı sıra, literatürde Nöropeptid-FF ve Catestatinin ayrı ayrı kan basıncı ve hipertansiyon ile ilişkisini inceleyen çalışmalar da bulunmaktadır. Hipertansif hastaların hipotalamusundaki azalmış NPFF ekspresyonu, diğer nörokimyasal sistemlerle etkileşiminin bozulmasının bir nedeni olabileceği ve bu nedenle hastalığın patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bunun yanı sıra GABA_Aerjik girdinin parvoselüler PVN nöronlarının NPFF disinhibisyonu oluşumunda rol oynayabileceği de düşünülmektedir (Goncharuk ve ark., 2014). Çünkü NPFF'nin intraserebroventriküler enjeksiyonları arteriyel kan basıncında yükselmelere neden olmaktadır (Jhamandas & MacTavish, 2003).

Jhamandas ve arkadaşları (2006) hayvanlar üzerinde yaptıkları çalışmada, RF amid peptid ailesine ait bir peptid olan NPFF'nin, hipotalamik paraventriküler nükleus (PVN)'nin magnoselüler nörosekretuar hücrelerine (MNC) yönelik γ -Aminobutyric acid (GABA) aracılı sinaptik aktiviteyi önemli ölçüde artırdığını saptadılar. Ayrıca NPFF'nin minyatür inhibitör postsinaptik akımların (mIPSC) genliğini veya bozunma zaman sabitini etkilemeden mIPSC'lerin sıklığını arttırdığını gösterdiler. Bu da

peptidin eylemleri için presinaptik bir lokusu olduğunu göstermektedir. Ayrıca NPFF ve NPVF, mIPSC'lerin genlik veya bozulma zaman sabitini etkilemeden GABAerjik mIPSC'lerin sıklığını azaltarak da bu peptitlerin eylemleri için bir presinaptik lokusu olduğunu da öne sürdüler (Jhamandas ve ark., 2007). Sonuç olarak bu araştırmacılar yaptıkları laboratuvar çalışmalarında, NPFF enjeksiyonlarının doza bağlı hızlı bir hipertansif etkiye neden olduğunu gösterdiler.

Ma ve arkadaşları (2009) ise çalışmalarında PrRP arttığında NPFF2 resptörünü bağladığını, NPFF reseptörünün kompotetif inhibisyonu ile reseptörü inhibe ettiğini ve bunun sonucunda da kan basıncında artışa neden olduğunu bildirdiler.

Buna karşın Laguzzi ve arkadaşları (1996) yaptıkları bir çalışmada solitarius nukleusuna yapılan fokal NPFF enjeksiyonu sonucunda kan basıncında ve kalp hızında azalmaya neden olduğunu öne sürdüler.

Goncharuk ve arkadaşları (2014) ise hipertansif bireylerin hipotalamusundaki Nöropeptid FF ekspresyonunun azaldığını saptayarak, bu durumun diğer nörokimyasal sistemlerin etkileşimini bozarak hipertansiyon patogeneze katkıda bulunabileceğini bildirdiler.

NPFF ile ilgili yapılan bu araştırmalar bizim çalışmamızın sonuçlarıyla çelişmektedir. Çünkü biz çalışmamızda NPFF ile hipertansiyon arasında anlamlı bir ilişki saptamadık ($p>0,05$).

Yukarıda örneklerini verdiğimiz çalışmaların aksine Asico ve arkadaşları (2019) da bizim çalışmamızı destekler şekilde NPFF'lerin hipertansiyon ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisinin olmadığını saptadılar.

NPFF ile ilgili yapılan bu çalışma bizim çalışmamızın sonuçlarıyla örtüşmektedir. Çünkü çalışmamızda kontrol ve hasta gebelerde Nöropeptid-FF ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmadık ($p>0,05$). Bu da NPFF düzeylerinin hipertansif ve normotansif gruplar arasında anlamlı bir farkının olmadığını göstermektedir.

Mahapatra (2008) ve ark. endojen peptid olan catestatinin, kardiyak fonksiyon ve kan basıncının yeni bir düzenleyicisi olduğunu öne sürdüler. Rao ve arkadaşları (2007)

catestatinin, insan otonomik aktivitesinde hem parasempatik hem de sempatik sistemde büyük değişikliklere neden olduğu ve özellikle hipertansiyon gelişme riskini azalttığı sonucuna vardılar. Kiranmayi ve arkadaşları (2016) da catestatinin insanlarda sistemik kan basıncını ve hipertansiyon riskini değiştirdiğini saptadılar.

Yapılan başka bir araştırmada ise hipertansiyon için ailesel yatkınlığı olan deneklerde biyoaktif peptid olan catestatinin azaldığını saptadılar (O'Connor ve ark., 2002). Azalmış catestatin seviyelerinin hipertansiyon riskini artırabileceğini düşündürdüğünü bildirdiler.

Fung ve arkadaşları (2010) yaptıkları araştırmalarında catestatinin invivo olarak, özellikle kadınlarda insan kan damarlarını genişlettiğini gösterdiler. Ayrıca catestatinin, özellikle kadınlarda hipertansiyona karmaşık yatkınlığı etkileyebildiğini, ekzojen catestatinin in vivo lokal infüzyonunun sağlıklı deneklerde vazodilatasyona neden olduğunu öne sürdüler (Fung ve ark., 2010). Catestatinin, hipertansiyonda eksik olduğu gözlemlerinin, doğrudan vazodilatasyon kanıtı ve catestatinin endojen genetik varyasyonunun (özellikle Gly364Ser) otonomik fizyoloji ve BP10 üzerindeki etkilerine dayandırdıklarını bildirdiler (Rao ve ark., 2007; O'Connor ve ark., 2008). Ayrıca, O'Connor ve arkadaşları (2002) catestatinin, hastalığı olan normotansiflerde bile, hipertansiyon gelişiminin çok erken dönemlerinde azaldığı sonucuna vardılar. Meng ve arkadaşları (2011) ise yaptıkları bir çalışmada hipertansif hastaların serum catestatin düzeylerinin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hipertansif hastaların serum catestatin düzeylerini anlamlı olarak düşük saptadılar.

Çeşitli çalışmalar, dolaşımdaki düşük catestatinin idiyopatik hipertansiyonlu hastalarda artmış sempatik tonus ile ilişkili olduğunu gösterdiler (Takiyyuddin ve ark., 1991). Hipertansif hastalarda ve ayrıca ailesel hipertansiyon öyküsü olan normotansif kişilerde catestatin seviyesinin önemli ölçüde azaldığını, dahası, hipertansif bireylerde yüksek katekolamin seviyeleri gözlemlendiğini, bu nedenle catestatinin, katekolamin ve hipertansiyon arasında güçlü bir korelasyon olduğunu gösterdiği sonucuna varan çalışmalar da bulunmaktadır (O'Connor ve ark., 2008).

Sadece hipertansif bireylerde değil, aynı zamanda hipertansiyonlu hastaların erken normotansif çocuklarında da catestatinde azalma gözlenmektedir. Bu da erken catestatin eksikliğinin hastalığın sonraki gelişiminde patojenik bir rol

oynayabileceğini göstermektedir. (O'Connor ve ark., 2008). Ayrıca daha öncede belirtildiği üzere catestatinin, insan otonomik aktivitesinde hem parasempatik hem de sempatik sistemde büyük değişikliklere neden olarak özellikle hipertansiyon gelişme riskini azalttığını belirten çalışmalar da bulunmaktadır (Rao ve ark., 2007)

Bu araştırmalar da bizim araştırmamızın bir değişkeni olan catestatin ile ilgili sonuçları destekler niteliktedir. Çünkü çalışmamızda, gerek kontrol gerekse hasta gebelerde catestatin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulduk ($p<0,05$). Bu sonuç, başka bir ifadeyle catestatin düzeylerinin hipertansif ve normotansif grupları arasında anlamlı bir farkın olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla düşük catestatin, artırılmış presör tepkilerini öngörmekte ve bu da azalmış catestatinin daha sonra hipertansiyon gelişimi riskinin artmasında güçlü bir mekanizma olabileceğini göstermektedir.

Ayrıca bizim çalışmamızda kontrol ve hasta gebelerin yaş ve gebelik haftaları ile de kan basıncı arasındaki ilişkiyi değerlendirdik. Ancak kontrol ve çalışma grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulamadık ($p>0,05$). Bizim çalışmamızdaki bu sonucu Sayın ve arkadaşlarının (2005) yaptıkları çalışmanın sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Sayın ve arkadaşları (2005) yaptıkları çalışmalarında; gebelikte öngörülen hipertansiyonu hafif, ağır ve kronik hipertansiyon ile komplike olmuş hasta ve sağlıklı gebeler arasında yaş ve gebelik haftası açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadılar. Bunun yanı sıra normotansif ve hipertansif denekler, ortalama catestatin konsantrasyonunda önemli ölçüde farklılık gösterdiği fakat yaş ve catestatin arasında bir korelasyon olmadığı sonucuna varan ve araştırmamızın bu sonucunu destekleyen başka bir çalışma da bulunmaktadır (Takiyyuddin ve ark., 1995).

Sonuç olarak; literatürdeki bu şekilde farklı sonuçlar, preeklampsili veya eklampsili hastaların kan basınç düzeyini etkileyebilecek parametreler açısından yeterli örneklem ile ele alınmadan çalışılmış olmasından kaynaklanıyor olabileceğini düşünüyoruz. Bu parametrelerin farklı örneklemlemler ile daha detaylı çalışılmasının olası mekanizmayı daha iyi anlamak açısından faydalı olabileceği kanısındayız. Dolayısıyla hipertansif hastaların hipotalamusundaki azalmış NPFF ekspresyonu, diğer nörokimyasal sistemlerle etkileşiminin bozulmasına neden olabilir ve bu nedenle hipertansif hastalığın patogenezinde rol oynayabilir.

8. SONUÇ ve ÖNERİLER

Hipertansiyon, adrenerjik mekanizmaların erken hipertansif aşamalarda bile dahil olduğu genetik bir yatkınlığında söz konusu olduğu karmaşık bir özelliktir. Kromogranin A, fizyolojik durumda bir antagonist olarak hareket ederek katekolamin salınımını inhibe eden, catestatin gibi biyolojik olarak aktif peptitler oluşturmak üzere proteolitik olarak bölünmüş bir prohormondur (Mahata ve ark., 1997).

Son yıllarda, Nöropeptid-FF temel rolü, peptidlerin katıldığı fizyolojik işlevlerin ve etkilerin sayısı arttıkça giderek daha net hale gelmeye başlamıştır. Nöropeptid-FF düzenleyici yolları, özellikle kardiyovasküler sistem, beslenme davranışı, hareket, nosisepsiyon, enerji homeostazının yeniden üretimi gibi önemli noktalarında yer almıştır.

Bütün gebeliklerin %10'una yakından eşlik ettiği ifade edilen hipertansif hastalıklardan, preeklampside patogeneizde Catestatin ve Nöropeptid-FF'nin etkisini belirlemeye yönelik farklı şekiller ve araçlar ile tarama testlerinin geliştirilmeye çalışıldığı bilinmektedir. Fakat bunu tam anlamıyla yapabilen ve özellikle de preeklampsiye has yeni bir belirteç veya araç henüz bulunamamış ve bu etki tespit edilememiştir. Literatür incelendiğinde, hipertansiyon ile komplike olmuş gebelerde serum Nöropeptid-FF ve Catestatin düzeylerinin preeklampitik hastalarda sağlıklı gebelerden farklı olduğuna dair yapılmış az sayıda çalışma vardır. Bu çalışmamızdaki amaç, hipertansif ve normotansif gebe kadınların serumlarındaki patogenezlerinde farklılık olan Nöropeptid-FF ve Catestatin düzeylerini kendi aralarında karşılaştırarak gebeliğin hipertansif hastalıklarındaki olası değişimlerini saptamayı ve gebeliğin hipertansif hastalıklarındaki olası yerini incelemeyi amaçladık.

Araştırmamıza 39 hipertansif, 39 normotansif olmak üzere toplam 78 gebe kadın dahil edildi. Hasta yaşları 20 ile 42 arası değişmektedir. Hasta grubunda en fazla yaş aralığı 26-35 yaş arasındır (23 gebe kadın). Kontrol grubunda da en fazla yaş aralığı 26-35 yaş arası (19 gebe kadın) bulunmaktadır. Hipertansif açısından kontrol ve hasta grubu arasında yaş ile ilgili istatistiksel anlamlı bir fark saptanamadı. Ki-Kare test istatistiği değeri 3.467 ve p değeri 0.325 olarak elde edilmiştir.

Gebeliğin haftasına bakıldığında hasta grubunda en fazla 35-37 hafta arası 15 gebe, kontrol grubunda en fazla 28-34 hafta arası 17 gebe bulunmaktadır. Hipertansif açısından kontrol ve hasta grubu arasında gebelik süresi ile ilgili istatistiksel anlamlı bir fark saptanamadı. Ki-Kare test istatistiği değeri 1.620 ve p değeri 0.655 olarak bulundu. Dolayısıyla, deney ve kontrol grupları gebelik süresine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı.

Araştırmamızın analiz sonuçlarına göre, Catestatin için hasta grubu ile kontrol grubu arasında %5 önem seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır. Hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bir Catestatin değeri belirlenmiştir ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,000$). Hasta grubunda Catestatin değeri $31,61\pm12,54$; kontrol grubunda ise bu değer $48,46\pm22,45$ olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$).

Fakat Nöropeptid-FF için hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bir Nöropeptid-FF değeri bulunmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.916$). Dolayısıyla Nöropeptid-FF değeri hasta grubunda $134,30\pm93,72$ iken kontrol grubunda bu değer $139,49\pm96,41$ olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı ($p>0,05$).

Gelecek çalışmalarda, gebeliğin başından itibaren takip edilen çok daha geniş ve kapsamlı bir gebe popülasyonunda, 20. gebelik haftasında başlayarak Catestatin ve Nöropeptid-FF düzeylerine bakılarak, kan basıncı ile ilişkisinin olup olmadığı araştırılabilir. Ayrıca bu durumun preeklampsi geliştiren gebelerin Catestatin ve Nöropeptid-FF düzeyinin geliştirmeyenlerden farklı olup olmadığı da araştırılabilir.

9. KAYNAKLAR

Adair, C., Todd, J., Mollitt, D., & Briones, D. (1994). Erythrocyte-Membrane Fluidity in Patients with Preeclampsia and The Hellp-Syndrome-A Preliminary-Study. *Journal of Maternal-Fetal Investigation*, 4(4), 237-239.

Airoidi, J., & Weinstein, L. (2007). Clinical significance of proteinuria in pregnancy. *Obstetrical & gynecological survey*, 62(2), 117-124.

American Academy of Pediatrics. (2004). National high blood pressure education program working group on high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*, 114(Supplement 2), iv-iv.

American College of Obstetricians and Gynecologists. (2013). Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' task force on hypertension in pregnancy. *Obstetrics and gynecology*, 122(5), 1122-31. doi: 10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88. PMID: 24150027.

Ananth, C., & Basso, O. (2008). 819: Impact of pregnancy-induced hypertension on perinatal survival in first and higher order births: A population-based study. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 199(6), S231.

Angelone, T., Quintieri, A. M., Brar, B. K., Limchaiyawat, P. T., Tota, B., Mahata, S. K., & Cerra, M. C. (2008). The antihypertensive chromogranin a peptide catestatin acts as a novel endocrine/paracrine modulator of cardiac inotropism and lusitropism. *Endocrinology*, 149(10), 4780-4793.

Asico, L. D., Villar, V. A. M., Bishop, M., Gomes, G., Mazhar, M., & Jose, P. A. (2018). NPFF Receptors NPFF-R1 and NPFF-R2 in the Kidney: A Target for the Negative Control of Sodium Transport and Blood Pressure. *Hypertension*, 72(Suppl_1), A087-A087.

Atallah, A. N., Hofmeyr, G. J., & Duley, L. (2000). Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, 1.

Aung, G., Niyonsaba, F., Ushio, H., Kajiwar, N., Saito, H., Ikeda, S., ... & Okumura, K. (2011). Catestatin, a neuroendocrine antimicrobial peptide, induces human mast cell migration, degranulation and production of cytokines and chemokines. *Immunology*, 132(4), 527-539.

Barton, J. R., & Sibai, B. M. (1999). HELLP and the liver diseases of preeclampsia. *Clinics in Liver Disease*, 3(1), 31-48.

Barton, J. R., O'Brien, J. M., Bergauer, N. K., Jacques, D. L., & Sibai, B. M. (2001). Mild gestational hypertension remote from term: progression and outcome. *American journal of obstetrics and gynecology*, 184(5), 979-983.

- Barton, J. R., Riely, C. A., Adamec, T. A., Shanklin, D. R., Khoury, A. D., & Sibai, B. M. (1992). Hepatic histopathologic condition does not correlate with laboratory abnormalities in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count). *American journal of obstetrics and gynecology*, 167(6), 1538-1543.
- Bersinger, N. A., & Ødegård, R. A. (2004). Second-and third-trimester serum levels of placental proteins in preeclampsia and small-for-gestational age pregnancies. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 83(1), 37-45.
- Bilano, VL, Ota, E., Ganchimeg, T., Mori, R., & Souza, JP (2014). Preeklampsi / eklampsinin risk faktörleri ve düşük ve orta gelirli ülkelerdeki olumsuz sonuçları: DSÖ ikincil analizi. *PloS bir* , 9 (3), e91198.
- Biswas, N., Gayen, J., Mahata, M., Su, Y., Mahata, S. K., & O'Connor, D. T. (2012). Novel peptide isomer strategy for stable inhibition of catecholamine release: application to hypertension. *Hypertension*, 60(6), 1552-1559.
- Bonini, J. A., Jones, K. A., Adham, N., Forray, C., Artymyshyn, R., Durkin, M. M., ... & Raddatz, R. (2000). Identification and characterization of two G protein-coupled receptors for neuropeptide FF. *Journal of Biological Chemistry*, 275(50), 39324-39331.
- Brosens, A. (1972). The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia [J]. *Obstet Gynecol Annu*, 1, 177-191.
- Chames, M. C., Livingston, J. C., Ivester, T. S., Barton, J. R., & Sibai, B. M. (2002). Late postpartum eclampsia: a preventable disease?. *American journal of obstetrics and gynecology*, 186(6), 1174-1177.
- Conde-Agudelo, A., & Belizán, J. M. (2000). Risk factors for pre-eclampsia in a large cohort of Latin American and Caribbean women. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 107(1), 75-83.
- Conrad, K. P., & Karumanchi, S. A. (2013). Renal physiology and disease in pregnancy. In *Seldin and Giebisch's The Kidney* (pp. 2689-2761). Academic Press.
- Conrad, K. P., & Vernier, K. A. (1989). Plasma level, urinary excretion, and metabolic production of cGMP during gestation in rats. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 257(4), R847-R853.
- Cunningham, F. G., Gant, N. F., Leveno, K. J., Gilstrap III, L. C., Hauth, J. C., & Wenstrom, K. D. (2001). *Williams obstetrics* 21th edition.
- Cunningham, F. G. (2005). Hypertensive disorders in pregnancy. *Williams obstetrics*.
- Cunningham, F. G., Fernandez, C. O., & Hernandez, C. (1995). Blindness associated with preeclampsia and eclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*, 172(4), 1291-1298.

Cunningham, F. G., Leveno, K. J., Bloom, S. L., Hauth, J. C., Gilstrap III, L. C., & Wenstrom, K. D. (2005). Abnormalities of the reproductive tract. *Williams obstetrics*, 949, 962.

Cunningham, F., & Gant, N. F. (2001). Leveno KJ, Gilstrap L. C, Hauth JC, & Wenstrom LD Williams Obstetrics. Newyork: McGrawhill.

Cunningham, F., Leveno, K., Bloom, S., Spong, C. Y., & Dashe, J. (2014). *Williams obstetrics*, 24e. McGraw-hill.

Day, M. C., Barton, J. R., O'Brien, J. M., Istwan, N. B., & Sibai, B. M. (2005). The effect of fetal number on the development of hypertensive conditions of pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 106(5), 927-931.

De Vriese, S. R., Dhont, M., & Christophe, A. B. (2001). Oxidative stability of low density lipoproteins and vitamin E levels increase in maternal blood during normal pregnancy. *Lipids*, 36(4), 361-366.

Dockray, G. J., Reeve, J. R., Shively, J., Gayton, R. J., & Barnard, C. S. (1983). A novel active pentapeptide from chicken brain identified by antibodies to FMRFamide. *Nature*, 305(5932), 328-330.

Duckitt, K., & Harrington, D. (2005). Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *Bmj*, 330(7491), 565.

Erden, A. C., & Yayla, M. (1993). Preeklampsi-eklampside maternal fetal morbiditemortalite. *Perinatoloji dergisi*, 1, 23-30.

Figueras, F., & Gardosi, J. (2011). Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *American journal of obstetrics and gynecology*, 204(4), 288-300.

Findeisen, M., Rathmann, D., & Beck-Sickinger, A. G. (2011). RFamide peptides: structure, function, mechanisms and pharmaceutical potential. *Pharmaceuticals*, 4(9), 1248-1280.

Florio, P., Ciarmela, P., Luisi, S., Palumbo, MA, Lambert-Messerlian, G., Severi, FM ve Petraglia, F. (2002). Fetal büyüme kısıtlı preeklampsi: plasental ve serum aktivin A ve inhibin A seviyeleri. *Jinekolojik endokrinoloji*, 16 (5), 365-372.

Fong, A., Chau, C. T., Pan, D., & Ogunyemi, D. A. (2013). Clinical morbidities, trends, and demographics of eclampsia: a population-based study. *American journal of obstetrics and gynecology*, 209(3), 229-e1.

Fukui, A., Yokota, M., Funamizu, A., Nakamura, R., Fukuhara, R., Yamada, K., ... & Mizunuma, H. (2012). Changes of NK cells in preeclampsia. *American journal of reproductive immunology*, 67(4), 278-286.

- Fung, M. M., Salem, R. M., Mehtani, P., Thomas, B., Lu, C. F., Perez, B., & O'Connor, D. T. (2010). Direct vasoactive effects of the chromogranin A (CHGA) peptide catestatin in humans in vivo. *Clinical and experimental hypertension*, 32(5), 278-287.
- Gant, N. F., Chand, S., Worley, R. J., Whalley, P. J., Crosby, U. D., & MacDonald, P. C. (1974). A clinical test useful for predicting the development of acute hypertension in pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*, 120(1), 1-7.
- Gebb, J., Landsberger, E., Merkat, I. R., & Dar, P. (2008). 251: First trimester uterine artery doppler, PAPP-A and 3D power doppler of the intervillous space in patients at risk for preeclampsia. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 199(6), S82.
- Goncharuk, V. D., Buijs, R. M., Jhamandas, J. H., & Swaab, D. F. (2014). The hypothalamic neuropeptide FF network is impaired in hypertensive patients. *Brain and behavior*, 4(4), 453-467.
- Goncharuk, V. D., Buijs, R. M., Jhamandas, J. H., & Swaab, D. F. (2011). Vasopressin (VP) and neuropeptide FF (NPFF) systems in the normal and hypertensive human brainstem. *Journal of Comparative Neurology*, 519(1), 93-124.
- Goodman, R. P., Killam, A. P., Brash, A. R., & Branch, R. A. (1982). Prostacyclin production during pregnancy: comparison of production during normal pregnancy and pregnancy complicated by hypertension. *American journal of obstetrics and gynecology*, 142(7), 817-822.
- Granger, J. P., Alexander, B. T., Bennett, W. A., & Khalil, R. A. (2001). Pathophysiology of pregnancy-induced hypertension. *American journal of*
- Granger, J. P., Alexander, B. T., Bennett, W. A., & Khalil, R. A. (2001). Pathophysiology of pregnancy-induced hypertension. *American journal of hypertension*, 14(S3), 178S-185S.
- Hauth, J. C., Ewell, M. G., Levine, R. J., Esterlitz, J. R., Sibai, B., Curet, L. B., ... & Calcium for Preeclampsia Prevention Study Group. (2000). Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. *Obstetrics & Gynecology*, 95(1), 24-28.
- Hirai, N., Yanaihara, T., Nakayama, T., Ishibashi, M., & Yamaji, T. (1988). Plasma levels of atrial natriuretic peptide during normal pregnancy and in pregnancy complicated by hypertension. *American journal of obstetrics and gynecology*, 159(1), 27-31.
- Jauniaux, E., Poston, L., & Burton, G. J. (2006). Placental-related diseases of pregnancy: involvement of oxidative stress and implications in human evolution. *Human reproduction update*, 12(6), 747-755.
- Jhamandas, J. H., & Goncharuk, V. (2013). Role of neuropeptide FF in central cardiovascular and neuroendocrine regulation. *Frontiers in endocrinology*, 4, 8.

- Jhamandas, J. H., & MacTavish, D. (2003). Central administration of neuropeptide FF causes activation of oxytocin paraventricular hypothalamic neurones that project to the brainstem. *Journal of neuroendocrinology*, 15(1), 24-32.
- Jhamandas, J. H., Harris, K. H., Petrov, T., Yang, H. Y. T., & Jhamandas, K. H. (1998). Activation of neuropeptide FF neurons in the brainstem nucleus tractus solitarius following cardiovascular challenge and opiate withdrawal. *Journal of Comparative Neurology*, 402(2), 210-221.
- Jhamandas, J. H., MacTavish, D., & Harris, K. H. (2006). Neuropeptide FF (NPFF) control of magnocellular neurosecretory cells of the rat hypothalamic paraventricular nucleus (PVN). *Peptides*, 27(5), 973-979.
- Jhamandas, J. H., Simonin, F., Bourguignon, J. J., & Harris, K. H. (2007). Neuropeptide FF and neuropeptide VF inhibit GABAergic neurotransmission in parvocellular neurons of the rat hypothalamic paraventricular nucleus. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 292(5), 1872-1880.
- Karumanchi, S. A., & Lindheimer, M. D. (2008). Preeclampsia Pathogenesis: "Triple A Rating"—Autoantibodies and AntiAngiogenic Factors.
- Karumanchi, S. A., Maynard, S. E., Stillman, I. E., Epstein, F. H., & Sukhatme, V. P. (2005). Preeclampsia: a renal perspective. *Kidney international*, 67(6), 2101-2113.
- Katz, M., & Berlyne, G. M. (1974). Differential renal protein clearance in toxemia of pregnancy. *Nephron*, 13(3), 212-220.
- Kırdağ, M., Sel, T., & Altıntaş, A. Hücre Sinyal Proteinleri ve Biyo-Haberleşme. *Avrasya Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2(2), 48-55.
- Kiranmayi, M., Chirasani, V. R., Allu, P. K., Subramanian, L., Martelli, E. E., Sahu, B. S., ... & Dixit, M. (2016). Catestatin Gly364Ser variant alters systemic blood pressure and the risk for hypertension in human populations via endothelial nitric oxide pathway. *Hypertension*, 68(2), 334-347.
- Knuist, M., Bonsel, G. J., Zondervan, H. A., & Treffers, P. E. (1998). Low sodium diet and pregnancy-induced hypertension: a multi-centre randomised controlled trial. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 105(4), 430-434.
- Laguzzi, R., Nosjean, A., Mazarguil, H., & Allard, M. (1996). Cardiovascular effects induced by the stimulation of neuropeptide FF receptors in the dorsal vagal complex: an autoradiographic and pharmacological study in the rat. *Brain research*, 711(1-2), 193-202.
- Leduc, L. I. N. E., Wheeler, J. M., Kirshon, B. R. I. A. N., Mitchell, P., & Cotton, D. B. (1992). Coagulation profile in severe preeclampsia. *Obstetrics and gynecology*, 79(1), 14-18.
- Levine, R. J., & Lindheimer, M. D. (2009). First-trimester prediction of early preeclampsia: a possibility at last!.

- Lindheimer, M. D., Roberts, J. M., & Cunningham, F. G. (2009). Chesley's hypertensive disorders in pregnancy. Elsevier Inc..
- Lindheimer, M. D., Taler, S. J., & Cunningham, F. G. (2008). Hypertension in pregnancy. *Journal of the American Society of Hypertension*, 2(6), 484-494.
- Loke, Y. W., & King, A. (2000). Immunology of implantation. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 14(5), 827-837.
- Ma, L., MacTavish, D., Simonin, F., Bourguignon, J. J., Watanabe, T., & Jhamandas, J. H. (2009). Prolactin-releasing peptide effects in the rat brain are mediated through the Neuropeptide FF receptor. *European Journal of Neuroscience*, 30(8), 1585-1593.
- Madazli, R., Budak, E., Calay, Z., & Aksu, M. F. (2000). Correlation between placental bed biopsy findings, vascular cell adhesion molecule and fibronectin levels in pre-eclampsia. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 107(4), 514-518.
- Mahapatra, N. R. (2008). Catestatin is a novel endogenous peptide that regulates cardiac function and blood pressure. *Cardiovascular research*, 80(3), 330-338.
- Mahapatra, N. R., O'Connor, D. T., Vaingankar, S. M., Hikim, A. P. S., Mahata, M., Ray, S., & Kennedy, B. P. (2005). Hypertension from targeted ablation of chromogranin A can be rescued by the human ortholog. *The Journal of clinical investigation*, 115(7), 1942-1952.
- Mahata, S. K., O'Connor, D. T., Mahata, M., Yoo, S. H., Taupenot, L., Wu, H., & Parmer, R. J. (1997). Novel autocrine feedback control of catecholamine release. A discrete chromogranin a fragment is a noncompetitive nicotinic cholinergic antagonist. *The Journal of clinical investigation*, 100(6), 1623-1633.
- Mahata, S. K., Mahata, M., Fung, M. M., & O'Connor, D. T. (2010). Reprint of: catestatin: a multifunctional peptide from Chromogranin A. *Regulatory peptides*, 165(1), 52-62.
- Mahata, S. K., Mahata, M., Parmer, R. J., & O'Connor, D. T. (1999). Desensitization of Catecholamine Release The Novel Catecholamine Release-Inhibitory Peptide Catestatin (Chromogranin A344–364) Acts At The Receptor To Prevent Nicotinic Cholinergic Tolerance. *Journal of Biological Chemistry*, 274(5), 2920-2928.
- Mahata, S. K., Mahata, M., Wakade, A. R., & O'Connor, D. T. (2000). Primary Structure and Function of the Catecholamine Release Inhibitory Peptide Catestatin (Chromogranin A344– 364): Identification of Amino Acid Residues Crucial for Activity. *Molecular endocrinology*, 14(10), 1525-1535.
- Malin, D. H., Lake, J. R., Smith, D. A., Jones, J. A., Morel, J., Claunch, A. E., ... & Ham, I. (1995). Subcutaneous injection of an analog of neuropeptide FF prevents naloxone-precipitated morphine abstinence syndrome. *Drug and alcohol dependence*, 40(1), 37-42.

- Masoudian, P., Nasr, A., de Nanassy, J., Fung-Kee-Fung, K., Bainbridge, S. A., & El Demellawy, D. (2016). Oocyte donation pregnancies and the risk of preeclampsia or gestational hypertension: a systematic review and metaanalysis. *American journal of obstetrics and gynecology*, 214(3), 328-339.
- Mattar, F., & Sibai, B. M. (2000). Eclampsia VIII. Risk factors for maternal morbidity. *American journal of obstetrics and gynecology*, 182(2), 307-312.
- Maynard, S. E., Min, J. Y., Merchan, J., Lim, K. H., Li, J., Mondal, S., ... & Epstein, F. H. (2003). Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *The Journal of clinical investigation*, 111(5), 649-658.
- McCartney, C. P., Schumacher, G. F., & Spargo, B. H. (1971). Serum proteins in patients with toxemic glomerular lesion. *American journal of obstetrics and gynecology*, 111(4), 580-590.
- Meng, L., Ye, X. J., Ding, W. H., Yang, Y., Di, B. B., Liu, L., & Huo, Y. (2011). Plasma catecholamine release-inhibitory peptide catestatin in patients with essential hypertension. *Journal of Cardiovascular Medicine*, 12(9), 643-647.
- Miguil, M., & Chekairi, A. (2008). Eclampsia, study of 342 cases. *Hypertension in pregnancy*, 27(2), 103-111.
- Milligan, G., & Kostenis, E. (2006). Heterotrimeric G-proteins: a short history. *British journal of pharmacology*, 147(S1), S46-S55.
- Morris, N. H., Eaton, B. M., & Dekker, G. (1996). Nitric oxide, the endothelium, pregnancy and pre-eclampsia. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 103(1), 4-15.
- Morris, R. K., Riley, R. D., Doug, M., Deeks, J. J., & Kilby, M. D. (2012). Diagnostic accuracy of spot urinary protein and albumin to creatinine ratios for detection of significant proteinuria or adverse pregnancy outcome in patients with suspected pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Bmj*, 345, e4342.
- Munaut, C., Lorquet, S., Pequeux, C., Blacher, S., Berndt, S., Frankenne, F., & Foidart, J. M. (2008). Hypoxia is responsible for soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (VEGFR-1) but not for soluble endoglin induction in villous trophoblast. *Human Reproduction*, 23(6), 1407-1415.
- Ng, E. H. Y., Chan, C. C. W., Tang, O. S., Yeung, W. S. B., & Ho, P. C. (2006). The role of endometrial and subendometrial vascularity measured by three-dimensional power Doppler ultrasound in the prediction of pregnancy during frozen-thawed embryo transfer cycles. *Human Reproduction*, 21(6), 1612-1617.
- Nilsson, E., Salonen Ros, H., Cnattingius, S., & Lichtenstein, P. (2004). The importance of genetic and environmental effects for pre-eclampsia and gestational hypertension: a family study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 111(3), 200-206.

- Nochy, D., Birembaut, P., Hinglais, N., Freund, M., Idatte, J. M., Jacquot, C., ... & Bariety, J. (1980). Renal lesions in the hypertensive syndromes of pregnancy: immunomorphological and ultrastructural studies in 114 cases. *Clinical nephrology*, 13(4), 155.
- O'Brien, T. E., Ray, J. G., & Chan, W. S. (2003). Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview. *Epidemiology*, 368-374.
- Obstetricians, A. (2013). Gynecologists. *Hypertension in pregnancy. Report of the American college of obstetricians and gynecologists' task force on hypertension in pregnancy. Obstet Gynecol*, 122(5), 1122.
- O'Connor, D. T., Kailasam, M. T., Kennedy, B. P., Ziegler, M. G., Yanaihara, N., & Parmer, R. J. (2002). Early decline in the catecholamine release-inhibitory peptide catestatin in humans at genetic risk of hypertension. *Journal of hypertension*, 20(7), 1335-1345.
- O'Connor, D. T., Zhu, G., Rao, F., Taupenot, L., Fung, M. M., Das, M., & Greenwood, T. A. (2008). Heritability and genome-wide linkage in US and Australian twins identify novel genomic regions controlling chromogranin a: Implications for secretion and blood pressure. *Circulation*, 118(3), 247-257.
- Ohno, Y., Kawai, M., Wakahara, Y., Kitagawa, T., Kakiyama, M., & Arii, Y. (1997). Transcranial assessment of maternal cerebral blood flow velocity in patients with preeclampsia. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 76(10), 928-932.
- Östlund, E., Hansson, L. O., & Bremme, K. (2001). Fibronectin is a marker for organ involvement and may reflect the severity of preeclampsia. *Hypertension in Pregnancy*, 20(1), 79-87.
- Paidas, M. J., KU, D. H., Lee, M. J., Manish, S., Thurston, A., Lockwood, C. J., & Arkel, Y. S. (2005). Protein Z, protein S levels are lower in patients with thrombophilia and subsequent pregnancy complications. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 3(3), 497-501.
- Palmer, S. K., Moore, L. G., Young, D. A., Cregger, B., Berman, J. C., & Zamudio, S. (1999). Altered blood pressure course during normal pregnancy and increased preeclampsia at high altitude (3100 meters) in Colorado. *American journal of obstetrics and gynecology*, 180(5), 1161-1168.
- Papetti, M., & Herman, I. M. (2002). Mechanisms of normal and tumor-derived angiogenesis. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 282(5), C947-C970.
- Plasencia, W., Maiz, N., Bonino, S., Kaihura, C., & Nicolaides, K. H. (2007). Uterine artery Doppler at 11+ 0 to 13+ 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 30(5), 742-749.
- Pritchard, J. A., MacDonald, P. C., & Gant, N. F. (1985). Conduct of normal labor and delivery. *Williams Obstetrics (ed 17)*. Norwalk, CT, Appleton-Century-Crofts.

Program, NHBPE (2000). Report of the national high blood pressure education program working group on high blood pressure in pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*, 183(1), 1-22.

Radek, K. A., Lopez-Garcia, B., Hupe, M., Niesman, I. R., Elias, P. M., Taupenot, L., & Gallo, R. L. (2008). The neuroendocrine peptide catestatin is a cutaneous antimicrobial and induced in the skin after injury. *Journal of Investigative Dermatology*, 128(6), 1525-1534.

Rao, F., Wen, G., Gayen, J. R., Das, M., Vaingankar, S. M., Rana, B. K., & Abel, K. (2007). Catecholamine release-inhibitory peptide catestatin (chromogranin A (352-372)): naturally occurring amino acid variant Gly364Ser causes profound changes in human autonomic activity and alters risk for hypertension. *Circulation*, 115(17), 2271-2281.

Rich-Edwards, J. W., Ness, R. B., & Roberts, J. M. (2015). Epidemiology of pregnancy-related hypertension. In *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy* (pp. 37-55). Academic Press.

Roland, B. L., & Sawchenko, P. E. (1993). Local origins of some GABAergic projections to the paraventricular and supraoptic nuclei of the hypothalamus in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 332(1), 123-143.

Saito, S., Sakai, M., Sasaki, Y., Nakashima, A., & Shiozaki, A. (2007). Inadequate tolerance induction may induce pre-eclampsia. *Journal of reproductive immunology*, 76(1-2), 30-39.

Saito, S., Shiozaki, A., Nakashima, A., Sakai, M., & Sasaki, Y. (2007). The role of the immune system in preeclampsia. *Molecular aspects of medicine*, 28(2), 192-209.

Sánchez-Aranguren, L. C., Prada, C. E., Riaño-Medina, C. E., & Lopez, M. (2014). Endothelial dysfunction and preeclampsia: role of oxidative stress. *Frontiers in physiology*, 5, 372.

Sayin, M., Varol, F. G., & Sayin, N. C. (2005). Evaluation of natural coagulation inhibitor levels in various hypertensive states of pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 123(2), 183-187.

Schwartz, R. B., Feske, S. K., Polak, J. F., DeGirolami, U., Iaia, A., Beckner, K. M. & Repke, J. T. (2000). Preeclampsia-eclampsia: clinical and neuroradiographic correlates and insights into the pathogenesis of hypertensive encephalopathy. *Radiology*, 217(2), 371-376.

Sibai, B. M. (2003). Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology*, 102(1), 181-192.

Sibai, B. M. (2005). Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstetrics & Gynecology*, 105(2), 402-410.

Sibai, B. M., Lindheimer, M., Hauth, J., Caritis, S., VanDorsten, P., Klebanoff, M., ... & Meis, P. (1998). Risk factors for preeclampsia, abruptio placentae, and adverse

neonatal outcomes among women with chronic hypertension. *New England Journal of Medicine*, 339(10), 667-671.

Spaan, J. J., Ekhardt, T., Spaanderman, M. E., & Peeters, L. L. (2012). Renal function after preeclampsia: a longitudinal pilot study. *Nephron Clinical Practice*, 120(3), c156-c161.

Spencer, J., Polavarapu, S., Timms, D., & Smith, K. (2008). 294: Regional and monthly variation in rates of preeclampsia at delivery among US births. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 199(6), S93.

Staff, A. C., Braekke, K., Johnsen, G. M., Karumanchi, S. A., & Harsem, N. K. (2007). Circulating concentrations of soluble endoglin (CD105) in fetal and maternal serum and in amniotic fluid in preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*, 197(2), 176-e1.

Steegers, E. A., Von Dadelszen, P., Duvekot, J. J., & Pijnenborg, R. (2010). Preeclampsia. *The Lancet*, 376(9741), 631-644.

Stout, M. J., Conner, S. N., Colditz, G. A., Macones, G. A., & Tuuli, M. G. (2015). The utility of 12-hour urine collection for the diagnosis of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology*, 126(4), 731-736.

Sun, Y. L., Zhang, X. Y., Sun, T., He, N., Li, J. Y., Zhuang, Y., ... & Wang, R. (2013). The anti-inflammatory potential of neuropeptide FF in vitro and in vivo. *Peptides*, 47, 124-132.

Takiyyuddin, M. A., Baron, A. D., Cervenka, J. H., Barbosa, J. A., Neumann, H. P., Parmer, R. J., & O'connor, D. T. (1991). Suppression of chromogranin-A release from neuroendocrine sources in man: pharmacological studies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 72(3), 616-622.

Takiyyuddin, M. A., Parmer, R. J., Kailasam, M. T., Cervenka, J. H., Kennedy, B., Ziegler, M. G., & O'Connor, D. T. (1995). Chromogranin A in human hypertension: influence of heredity. *Hypertension*, 26(1), 213-220

Taufield, P. A., Ales, K. L., Resnick, L. M., Druzin, M. L., Gertner, J. M., & Laragh, J. H. (1987). Hypocalciuria in preeclampsia. *New England Journal of Medicine*, 316(12), 715-718.

Taylor, R. N., Roberts, J. M., Cunningham, G. F., & Lindheimer, M. D. (Eds.). (2014). *Chesley's hypertensive disorders in pregnancy*. Elsevier.

Tota, B., Cerra, M. C., & Gattuso, A. (2010). Catecholamines, cardiac natriuretic peptides and chromogranin A: evolution and physiopathology of a 'whip-brake' system of the endocrine heart. *Journal of Experimental Biology*, 213(18), 3081-3103.

Trommer, B. L., Homer, D., & Mikhael, M. A. (1988). Cerebral vasospasm and eclampsia. *Stroke*, 19(3), 326-329.

van Oppen, A. C. C., Stigter, R. H., & Bruinse, H. W. (1996). Cardiac output in normal pregnancy: a critical review. *Obstetrics & Gynecology*, 87(2), 310-318.

- Walker, J. J. (2000). Pre-eclampsia. *The Lancet*, 356(9237), 1260-1265.
- Wang, Y., Gu, Y., Granger, D. N., Roberts, J. M., & Alexander, J. S. (2002). Endothelial junctional protein redistribution and increased monolayer permeability in human umbilical vein endothelial cells isolated during preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*, 186(2), 214-220.
- Wen, S. W., Demissie, K., Yang, Q., & Walker, M. C. (2004). Maternal morbidity and obstetric complications in triplet pregnancies and quadruplet and higher-order multiple pregnancies. *American journal of obstetrics and gynecology*, 191(1), 254-258.
- Winkel, C. A., Milewich, L., Parker, C. R., Gant, N. F., Simpson, E. R., & MacDonald, P. C. (1980). Conversion of plasma progesterone to deoxycorticosterone in men, nonpregnant and pregnant women, and adrenalectomized subjects. *The Journal of clinical investigation*, 66(4), 803-812.
- Worley, K. C., Hnat, M. D., & Cunningham, F. G. (2008). Advanced extrauterine pregnancy: diagnostic and therapeutic challenges. *American journal of obstetrics and gynecology*, 198(3), 297-e1.
- Ylikorkala, O., & Viinikka, L. (1992). 7 The role of prostaglandins in obstetrical disorders. *Baillière's clinical obstetrics and gynaecology*, 6(4), 809-827.
- Young, B. C., Levine, R. J., & Karumanchi, S. A. (2010). Pathogenesis of preeclampsia. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 5, 173-192.
- Zhang, J. Y., Cao, X. X., Wen, H. X., & Zhang, H. Y. (2019). Correlation analysis of levels of inflammatory cytokines and nitric oxide in peripheral blood with urine proteins and renal function in patients with gestational hypertension. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 17(1), 657-662.
- Zusterzeel, P. L. M., Rütten, H., Roelofs, H. M. J., Peters, W. H. M., & Steegers, E. A. P. (2001). Protein carbonyls in decidua and placenta of pre-eclamptic women as markers for oxidative stress. *Placenta*, 22(2-3), 213-219.