

Gestasyonel Hipertansiyonu Olan Gebelerde Serum Nöropeptid FFR2, Serum Smoothelin ve Gebelik Sonuçları Arasındaki İlişki

The Relationship between Serum Neuropeptide FFR2, Serum Smoothelin and Pregnancy Outcomes in Pregnant Women with Gestational Hypertension

ÖZET

Amaç: Gebelikle ilişkili hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, inme ve neonatal morbidite ve mortalite ile ilişkili olması nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur. Gebelikle ilişkili hipertansiyonun zamanında tanısının konulması ve etkin yönetimi hem anne hem de yenidoğan sağlığı açısından önemlidir. Nöropeptid FF Reseptör 2 (NPFFR2), beyinden ve plasentadan salgılanan ve ağrı düzenlemesi, su dengesi ve kardiyovasküler etkileri düzenleyen bir proteindir. Bu çalışma, gebelikle ilişkili hipertansiyonu olan ve olmayan gebe kadınlarda, NPFFR2, smoothelin (SMTH), ekokardiyografik değerlendirme ve gebelik sonuçlarının karşılaştırmalı bir analizini yapmayı amaçlamaktadır.

Yöntem: Bu çalışmaya gebelikle ilişkili hipertansiyonu olan ($n = 39$) ve olmayan kadınlar ($n = 39$) olarak gruplandırılmış 78 gebe katılımcı dahil edildi. Gebelikle ilişkili hipertansiyonu olan popülasyon, 24 saatlik ayaktan kan basıncı izleme sonuçlarına göre, dipper ve dipper olmayan gruplar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Tüm katılımcılardan alınan kan örneklerinden ve plasental doku örneklerinden, SMTH ve NPFFR2 analizleri yapılmasının yanı sıra tüm katılımcılara ekokardiyografi ve 24 saatlik ayaktan kan basıncı izleme uygulandı.

Bulgular: Çalışma grubunu, yaş ortalaması 28,8 yıl ve ortalama gebelik yaşı 27,7 hafta olan 78 gebe kadın oluşturmaktaydı. Gebelikle ilişkili hipertansiyonu olan grup anlamlı derecede yüksek NPFFR2 seviyelerine, daha düşük SMTH ve doğumda gebelik yaşına ve 24 saatlik ayaktan kan basıncı bulgularının tümünde daha yüksek değerlere sahipti. Sol atriyal aortik oran ve triküspit anüler düzlem sistolik hareketi (TAPSE), gebelikle ilişkili hipertansiyonu olan grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekti. NPFFR2 ve doğumdaki gebelik yaşı, yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış ile bağımsız olarak ilişkiliydi.

Sonuç: Gebelikle ilişkili hipertansiyonu olan kadınlarda serum NPFFR2 düzeyleri artmış, SMTH seviyeleri azalmış ve gebelik prognozu NPFFR2 düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Hipertansiyon, nöropeptid FF, nöropeptid FF reseptör 2, sensitin, gebelik, yenidoğan sonlanımı

ABSTRACT

Objective: Gestational hypertension is a major public health concern due to its links with cardiovascular disease, stroke and neonatal morbidity and mortality. Timely diagnosis and effective management of gestational hypertension are essential for both maternal and neonatal health. Neuropeptide FF Receptor 2 (NPFFR2) is a protein secreted by the brain and placenta, involved in pain regulation, water balance, and the modulation of cardiovascular effects. This study aims to conduct a comparative analysis of NPFFR2, smoothelin (SMTH), echocardiographic results and pregnancy outcomes in pregnant women with and without gestational hypertension.

Method: This study included 78 pregnant participants, which were grouped into women with gestational hypertension ($n = 39$) and those without gestational hypertension ($n = 39$). The gestational hypertension population was classified into two groups, i.e., dipper and non-dipper groups, based on the 24-hour ambulatory blood pressure monitoring results. Smoothelin and NPFFR2 analyses were performed using the blood samples and placental tissue samples collected from all participants, along with echocardiography and 24-hour ambulatory blood pressure monitoring.


Results: The study group comprised 78 pregnant women with a mean age of 28.8 years and mean gestational age of 27.7 weeks. The gestational hypertension group had a significantly higher NPFFR2 levels, lower SMTH levels and gestational age at birth and higher all 24-hour

KLİNİK ÇALIŞMA ORIGINAL ARTICLE

Sedat Taş¹ 

Kemal Sarsmaz² 

Hayrunnisa Yeşil Sarsmaz³ 

Seren Gülşen Gürgeç⁴ 

Ümmü Taş⁵ 

Mehmet Eyüboğlu⁶ 

Zeki Arı⁶ 

¹Department of Cardiology, Manisa Celal Bayar University, Manisa, Türkiye

²Department of Obstetrics and Gynecology, Manisa Celal Bayar University, Manisa, Türkiye

³Department of Histology and Embryology, Manisa Celal Bayar University Faculty of Health Sciences, Manisa, Türkiye

⁴Department of Histology and Embryology, Manisa Celal Bayar University Vocational School of Health Services, Manisa, Türkiye

⁵Department of Cardiology, İzmir Demokrasi University, İzmir, Türkiye

⁶Department of Biochemistry, Manisa Celal Bayar University, Manisa, Türkiye

Corresponding author:

Sedat Taş

✉ sedattas2000@yahoo.com

Received: July 17, 2024

Accepted: October 01, 2024

Cite this article as: Taş S, Sarsmaz K, Yeşil Sarsmaz H, Gürgeç SG, Taş Ü, Eyüboğlu M, Arı Z. The Relationship between Serum Neuropeptide FFR2, Serum Smoothelin and Pregnancy Outcomes in Pregnant Women with Gestational Hypertension. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2024;52(7):510-518.

DOI:10.5543/tkda.2024.10241



Available online at archivestsc.com.
Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License.

ambulatory blood pressure monitoring findings. The left atrial-to-aortic ratio and Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) were significantly higher in GIH group than in the control group. NPFFR2 and gestational age at birth were found to be independently associated with neonatal intensive care unit admission.

Conclusion: Serum NPFFR2 levels were increased in women with gestational hypertension, SMTH levels were decreased, and pregnancy prognosis was found to be associated with NPFFR2 levels.

Keywords: Hypertension, neuropeptide FF (NPFF), neuropeptide FFR2, syncytin, pregnancy, neonatal outcome

Gebelikte ilişkili hipertansiyon (GIH), gebeliğin 20. haftasından sonra gelişen ve doğumdan sonra 42 gün içinde gerileyen bir durumdur. Gebelerin %6'sında görülür ve %15-45 oranında preeklampsiye ilerler.¹ Uluslararası kılavuzlar gebelikte hipertansiyonu $\geq 140/90$ mmHg kan basıncı olarak tanımlar.²⁻⁴ Gebeliğin hipertansif durumlarından biri olan preeklampsi, kardiyovasküler hastalık, inme ve periferik vasküler hastalık için bir risk faktörü ve ciddi bir halk sağlığı sorunudur.⁵ Anne ölümlerinin neredeyse yarısı, önlenemez ve tedavi edilebilir bir hastalık olan gebelikte hipertansiyon ile ilişkili yukarıda belirtilen komplikasyonlara başlanmaktadır.⁶ Yukarıda saydığımız nedenlerden ötürü GIH ve komplikasyonlarının önlenmesi ile ilgili biyobelirteçlere olan ilgi artmıştır.

RFamide ailesi ve onun üyesi olan nöropeptit FF (NPFF) kardiyovasküler fonksiyonların düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. NPFF için iki ana reseptör tanımlanmıştır: NPFFR1 ve NPFFR2. Çeşitli insan doku örneklerinde NPFFR2 mRNA konsantrasyonlarının incelenmesi, NPFFR2'nin en yüksek ifadesinin plasentada olduğunu göstermiştir. Placenta aracılığıyla NPFFR2'nin aşırı ekspresyonu HT ile ilişkilidir. Zhu,⁷ NPFFR2'nin gebelik boyunca sürekli olarak sentezlendiğini ve GIH olan kadınlardan elde edilen plasenta örneklerinde beyin saplarına kıyasla daha yüksek olduğunu gözlemlemiştir. Zhu ve ark.⁷ tarafından yapılan araştırmaya benzer şekilde, Jiang ve ark.⁸ da plasentadaki NPFFR2 proteininin arttığını ve ardından maternal-fetal dolaşım yoluyla maternal periferik kana salındığını ve artan NPFFR2'nin preeklampsi ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Lin ve ark.,⁹ NPFFR2'nin kortikotropin uyarıcı faktör yoluyla hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aksı üzerinden etki gösterdiğini belirtmişlerdir.

Smoothelin (SMTH), özellikle farklılaşmış düz kas hücrelerinde eksprese edilen bir hücre iskeleti proteindir. SMTH-a ve SMTH-b diye iki alt tipi vardır.¹⁰ SMTH-a, yoğun olarak vasküler düz kas

hücrelerinde bulunurken, SMTH-b hem vasküler düz kas hücrelerinde hem de iç organların düz kas hücrelerinde bulunur. Vasküler düz kas hücrelerinin bulunduğu ven ve arterlerde yoğun olarak bulunurlar ve kontraktilite fonksiyonunda önemli rol oynarlar.¹¹ Rensen ve ark.¹² tarafından fareler üzerinde yapılan çalışmada SMTH-b proteini kaybının, kan damarı duvarındaki kasların kasılma kapasitesini büyük ölçüde azalttığı öne sürülmüştür. Benzer şekilde, SMTH seviyelerindeki değişikliklerin insanlarda da hipertansiyon ve kalp hipertrofisine katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür.

NPFFR2 hem hipertansiyon hem de gebelikte; SMTH ise hipertansiyonda önemli bir rol oynadığından, bu çalışmada GIH'i olan ve olmayan gebeler arasında serum ve doku NPFFR2 ve SMTH seviyeleri, ekokardiyografik değerlendirme ve gebelik sonuçlarının karşılaştırmalı bir analizinin yapılması amaçlandı. Bugüne kadar, serum ve doku NPFFR2 ve SMTH seviyeleri ile GIH ve gebelik sonuçları arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma yapılmadı.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, Celal Bayar Üniversite Hastanesinin Etik Kurulu tarafından onaylandı (Onay Numarası: 539/08-23, Tarih: 23.08.2023) ve Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yürütüldü. Tüm hastalar, çalışmaya dahil edilmeden önce bilgilendirilmiş onam formunu okudu ve imzaladı. Hipotezin anlamlılık seviyesi ve etki büyüklüğü dikkate alınarak örneklem büyüklüğünü hesaplamak için G-Power 3.1.9.4 programı kullanıldı. Bu çalışma, GIH'i olan ($n = 39$) ve olmayan ($n = 39$) kadınlar şeklinde gruplara ayrılan 78 gebeyi içermektedir. Ayrıca GIH'i olan popülasyon, 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı izleme temel alınarak dipper ve dipper olmayan gruplarına ayrıldı. Kontrol grubu ve hipertansif grup gebelik yaşı ve yaşa göre eşleştirildi. Gebeliğin 20. haftasından sonra hipertansiyon tanısı konulması GIH olarak tanımlandı ve proteinürinin eşlik etmesi durumunda preeklampsi olarak tanımlandı. Proteinüri, 24 saatlik idrar örneğinde protein seviyesinin 300 mg veya üzerinde olması olarak tanımlandı. Preeklampsinin ciddiyeti ve gebelik yaşı dikkate alınarak $MgSO_4$ tedavisi ve antihipertansif tedavi kullanımı ve gebeliğin sonlandırılması kararları alındı. Komorbid hastalıkları olan hastalar veya doğumda konjenital anomali tanısı konulan bir bebek sahibi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların tıbbi geçmişi ve kişisel bilgileri kaydedildi. Her hastanın hipertansif durumunu belirlemek için tutulan tıbbi kayıtlar değerlendirildi ve her hastanın beden kitle indeksi (BKİ) belirlendi.

Örnek Toplama ve Saklama

Hastalara tanı konulduğu anda uygun açlık sürelerine sahip iseler kan örnekleri tanı anında alındı. Eğer uygun açlık süreleri yoksa tanı konulduğu andan sonraki gün, uygun açlık süresi oluştu-

KISALTMALAR

A	Akım hızı
Ao	Aort
BKİ	Beden kitle indeksi
E	Akım hızı
ET	Ejeksiyon zamanı
GIH	Gebelikte ilişkili hipertansiyon
HPA	Hipotalamus-hipofiz-adrenal
LA	Sol atriyum
LV	Sol ventrikül
NPFF	Nöropeptit FF
NPFFR2	Nöropeptit FF Reseptör 2
PBS	Fosfat tamponlu salin
RV	Sağ ventrikül
SMTH	Smoothelin
TAPSE	Triküspit anüler düzlem sistolik hareketi

tan sonra hastaların kan örnekleri alındı. Gece boyunca açlığın ardından katılımcıların sabah venöz kan örnekleri alındı ve düz tüplere yerleştirildi. Düz tüpler 3000 devirde 15 dakika santrifüj edildikten sonra serum örnekleri plastik pastör pipetleri yardımıyla pıhtılardan Eppendorf tüplerine alındı. Örnekler incelenene kadar -80°C 'de saklandı.

Biyokimyasal Analiz

Serum örneklerinde NPFFR2 ve SMTH konsantrasyonları Enzim Linked Immunoassay (ELISA) yöntemiyle analiz edildi. ELISA yıkama işlemleri otomatik yıkama cihazıyla (BioTek ELx50 BioTek Instruments Inc. Highland Park, Winooski, VT, ABD) yapıldı, absorban okumaları ELISA okuyucusunda (BioTekEpoch, BioTek Instruments Inc. Highland Park, Winooski, VT, ABD) gerçekleştirildi.

Serum NPFFR2 düzeyleri Human NPFFR2 ELISA Kit (FineTest, Wuhan, Hubei, China) ile kit prospektüsünde belirtilen prosedürlere göre analiz edildi. Kit hassasiyeti 0,375 ng/mL'dir. Kitin ölçüm aralığı 0,625-40 ng/mL'dir. Kitin intra-assay precision CV değerleri 1,17 ng/mL konsantrasyonda %4,52, 4,73 ng/mL konsantrasyonda %5,64, 18,53 ng/mL konsantrasyonda %5,92 hesaplandı. Kitin inter-assay precision CV değerleri 1,23 ng/mL konsantrasyonda %5,54, 4,92 ng/mL konsantrasyonda %5,12, 19,84 ng/mL konsantrasyonda %4,69 hesaplandı.

Serum SMTH düzeyleri Human SMTH ELISA Kit (FineTest, Wuhan, Hubei, China) ile kit prospektüsünde belirtilen prosedürlere göre analiz edildi. Kit hassasiyeti 0,094 ng/mL'dir. Kitin ölçüm aralığı 0,156-10 ng/mL'dir. Kitin intra-assay precision CV değerleri 0,31 ng/mL konsantrasyonda %5,91, 1,19 ng/mL konsantrasyonda %5,26, 4,92 ng/mL konsantrasyonda %4,68 hesaplandı. Kitin inter-assay precision CV değerleri 0,32 ng/mL konsantrasyonda %5,22, 1,25 ng/mL konsantrasyonda %5,36, 5,21 ng/mL konsantrasyonda %4,83 hesaplandı.

İmmünohistokimyasal Analiz

Doku örnekleri %10'luk nötral formalin solüsyonunda 48 saat bekletildi ve daha sonra rutin protokollere uygun olarak parafin bloklara gömüldü. Mikrotom ile 5 μm 'lik kesitler alınıp immünohistokimyasal yöntem kullanılarak boyandı. Boyama prosedürü; hipertansiyon olan ve olmayan gebelerden alınan plasenta doku kesitleri bir gece 60°C 'lik etüve konuldu. Daha sonra, iki kez değiştirilmiş olmak üzere otuzar dakika ksilen ile şeffaflaştırma işlemine tabi tutuldu. Ardından %95'ten %60'a azalan dereceli alkol serileri ile dehidratasyon sağlanarak distile suda 10 dakika kadar bekletildi. Pap pen ile sınırlandırılan kesitler hemen ardından %0,5'lik tripsin solüsyonu içinde oda sıcaklığında 15 dakika bırakıldı. Doku endojen peroksidazını inhibe etmek amacıyla beş dakika %3'lük hidrojen peroksit uygulandı. Üç defa beşer dakika fosfat tamponlu salin (PBS) ile yıkanan kesitler 10 dakika blokama solüsyonu ile muamele edildi. Blokama solüsyonu dokudan uzaklaştırıldıktan sonra primer antikolar NPFFR2 (Proteintech, Manchester, UK) ve SMTH (Thermo Fisher, MA USA) ile bir gece inkübe edilen kesitler ertesi gün PBS ile üç defa yıkandı. Kesitler önce antimouserabbit biyotinlenmiş sekonder antikorda 30 dakika tutulup üç kez beşer dakika PBS ile yıkandı. Ardından streptavidin peroksidaz ile 30 dakika muamele edildi ve yine üç kez beşer dakika PBS ile yıkandı. İmmünohistokimyasal reaksiyonun görünürlüğünü saptamak amacıyla kesitler aminoetil karbazol ile beş dakika boyandı, çekirdek boyası olarak

Mayer'in hematoksileni kullanılıp, boyanan kesitler ultramont kullanılarak lamelle kapatıldı. Kesitler, Olympus CX31 mikroskopuyla incelenerek fotoğraflandı. Fotoğraflarda Leica Q Win Plus analiz sistemi kullanılarak sayımlar yapıldı. Boyamalarda her bir preparatta X400 büyültmede rastgele beş alan seçilerek hücrelerde boyanan pozitif hücre tutulumlarının yoğunluğuna ve tutulum miktar yüzdesine göre H skoru hesaplandı. Tutulum yoğunluğu semi kantitatif olarak 0 (0, tutulum yok), 1 (+, zayıf immünreaktivite), 2 (++, orta düzeyde immünreaktivite), 3 (+++, kuvvetli düzeyde immünreaktivite) olarak skorlandı. Tutulum miktar yüzdesi immünreaktivitenin bulunduğu hücre/yapıların toplam hücre/yapılara oranlanması ile; 1 (%0-10 arası, fokal), 2 (%11-50 arası, bölgesel) ve 3 (%51-100 arası, difüz) olarak skorlandı. Her kesit için IHC boyanma skorlaması, HistoSCORE = $\sum P_i (i + 1)$ (i: boyanma derecesi, P_i : tutulum miktar yüzdesi) formülüyle her kesit için tek bir sonuç hesaplandı. Elde edilen veriler deney ve kontrol grupları arasında karşılaştırmalı olarak tabloya kaydedildi ve ardından SPSS programına aktararak istatistiksel analizleri yapıldı.

Ambulatuvar Kan Basıncı İzleme

Omron M3 Comfort osilometrik monitör (Omron Healthcare Kyoto Japonya) kullanılarak üç uygun kan basıncı ölçümü kaydedildi ve ardından hastalar beş ila 10 dakika oturduktan sonra ortalama alındı. Arteriyel hipertansiyonun yönetimine yönelik mevcut kılavuzlara göre hipertansiyon, sistolik kan basıncı > 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı > 90 mmHg kriterlerine göre teşhis edildi. Kan basıncını 24 saat boyunca izlemek için doğrulanmış bir cihaz [Risingmed RM-ABPM1 (Pekin Çin)] kullanıldı. Kan basıncı seviyeleri gündüz 15 dakikalık aralıklarla ve gece 30 dakikalık aralıklarla kaydedildi. Bu çalışma, 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı izleme değerlerinin analizi temel alınarak, gündüz kan basıncını sabah 06.00'dan akşam 20.00'ye kadar olan ortalama kan basıncı olarak hesapladı, gece kan basıncını ise akşam 20.00'den sabah 06.00'ya kadar olan ortalama kan basıncı olarak tahmin etti. Katılımcılar, 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı izleme değerlerinin analizi temel alınarak iki gruba ayrıldı: dipper (gece kan basıncında \geq %10 azalma olanlar) ve dipper olmayan (gece kan basıncında < %10 azalma olanlar).

Ekokardiyografik Değerlendirme

Tüm deneklere kabul sırasında transtorasik ekokardiyografi uygulandı, parasternal uzun ve kısa eksen görüntüleri ve apikal 2-, 3- ve 4-odacık görüntülerini elde etmek için standart iki boyutlu ekokardiyografik bir muayene (Philips EPIQ 7 MA, ABD) yapıldı. Aşağıdakilerin tümü değerlendirildi: sol ventrikül (LV) boşluğu, sol atriyum (LA) ve aort (Ao) çapları, LA/Ao oranı ve LV ejeksiyon fraksiyonu (Simpson yöntemi). Erken dolun sırasında akım hızı (E), atriyal kasılma sırasında akım hızı (A) ve ejeksiyon zamanı (ET) ölçümlerinde nabız Doppler yöntemi kullanıldı ve ardından E/A hesaplandı. Doku Doppler görüntüleme ölçümleri, LV lateral septum ve sağ ventrikül (RV) serbest duvarlarından gerçekleştirildi. Mitral anüler erken (Em) ve geç (Am) diyastolik hızları ölçüldü ve ardından E/Em hesaplandı. İki boyutlu alan-uzunluk yöntemi kullanılarak LA hacmi end-sistol sonunda belirlendi ve buna göre LA hacim indeksi hesaplandı. RV çapı, sağ ventrikül (RV) üzerinde odaklanan dört odacıklı pencerede ölçüldü. Ayrıca, aşağıdaki doku Doppler ölçümleri elde edildi: izovolümik gevşeme ve kasılma süresi, ejeksiyon süresi ve RV miyokart performans indeksi (RV MPI).

Tablo 1. Katılımcıların temel özelliklerinin karşılaştırılması

	HT	$\bar{X} \pm SS$	P
Yaş (yıl)	Yok	28,7 ± 5,2	0,30 ^a
	Var	29,7 ± 4,9	
Tanıda doğum yaşı (hafta)	Yok	28,4 ± 4,4	0,12 ^a
	Var	26,9 ± 3,4	
Sigara (n, %)	Yok	2 (5,1)	0,24 ^c
	Var	3 (7,6)	
BKİ (kg/m ²)	Yok	25,5 ± 5,0	0,60 ^a
	Var	27,6 ± 4,6	
Doğum yaşı (hafta)	Yok	38,3 ± 0,7	< 0,001^a
	Var	34,1 ± 1,3	
Doğum ağırlığı (gram)	Yok	3182,1 ± 123,2	< 0,001^a
	Var	2603,5 ± 217,8	
KH (bpm)	Yok	91,4 ± 17,3	0,48 ^b
	Var	93,8 ± 18,2	
OSKB (mmHg)	Yok	130,4 ± 7,4	0,73 ^b
	Var	128,9 ± 11,0	
ODKB (mmHg)	Yok	80,6 ± 8,0	0,83 ^b
	Var	80,0 ± 9,7	

^aIndependent t test, ^bMann-Whitney U testi, ^cKi-kare testi. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veriler, sayı ve yüzde veya ortalama ± SS veya ortanca (IQR) olarak sunuldu. HT, Hipertansiyon; BKİ, Beden kitle indeksi; SKB, Sistolik kan basıncı; DKB, Diyastolik kan basıncı; bpm, beat per minute; KH, Kalp hızı; OSKB, Ofis sistolik kan basıncı; ODKB, Ofis diyastolik kan basıncı; SS, Standart sapma.

İstatistiksel Değerlendirme

Tüm istatistiksel değerlendirmeler, Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) sürüm 24.0 (SPSS Inc., Chicago, ABD) kullanılarak tamamlandı. Kategorik veriler sayı ve yüzde olarak, sürekli veriler ise ortalama ve standart sapma olarak ifade edildi. Normallik testi, gruplardaki örneklem büyüklüğüne göre uygun Kolmogorov-Smirnov/Shapiro Wilk testleri kullanılarak değerlendirildi. İki grup normal dağılıma uyan sürekli verilere sahip olduğunda, ortalamayı karşılaştırmak için bağımsız örneklem t-testi kullanıldı. Normallik varsayımı karşılanmadığında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin değerlendirilmesi için ki-kare testi kullanıldı, kategorilerde beklenen değerler 0,25'in altına düştüğünde ise kesinlik testi kullanıldı. Mortalite ve morbidite riskini artıran faktörler Cox regresyon modeli kullanılarak belirtildi. Biyomarker olma durumu ROC analizi ile değerlendirildi ve optimal eşik değerler belirlendi. Bulgular ROC-AUC duyarlılık, seçicilik ve doğruluk değerleriyle sunuldu. İstatistiksel anlamlılık, p değeri < 0,05 olarak tanımlandı.

Bulgular

Temel Özellikler ve Kan Basıncı Profili

Çalışma grubu, yaş ortalaması 28,8 (21-42) yıl ve ortalama gebelik yaşı 27,7 (20-37) hafta olan 78 gebe kadından oluşmaktaydı. Yirmi dört saatlik ambulatuvar kan basıncı izleme sonuçlarına göre 22 gebe kadın (%56,5) dipper ve 17 kadın (%43,5) dipper olmayan gruptan idi. Katılımcılar arasında 6 (%7,6)

Tablo 2. Katılımcıların serum ve doku SMTH, NPFFR2 düzeyleri ve kan basıncı profillerinin karşılaştırılması

	HT	$\bar{X} \pm SS$	P
NPFFR2 (pg/mL) (serum)	Yok	197,0 ± 210,5	< 0,001^a
	Var	593,3 ± 448,6	
SMTH (pg/mL) (serum)	Yok	84,4 ± 52,0	0,002^a
	Var	55,2 ± 23,2	
NPFFR2 (pg/mL) (doku)	Yok	103,0 ± 25,7	0,001^a
	Var	271,2 ± 72,8	
SMTH (pg/mL) (doku)	Yok	328,5 ± 47,7	0,001^a
	Var	116,9 ± 39,9	
Tüm gün SKB (mmHg)	Yok	122,2 ± 5,8	0,001^a
	Var	142,1 ± 12,6	
Tüm gün DKB (mmHg)	Yok	77,1 ± 5,0	0,83 ^a
	Var	76,7 ± 8,7	
Gündüz SKB (mmHg)	Yok	125,7 ± 5,8	0,001^a
	Var	145,2 ± 12,9	
Gündüz DKB (mmHg)	Yok	78,3 ± 5,1	0,14 ^a
	Var	80,8 ± 8,8	
Gece SKB (mmHg)	Yok	107,6 ± 9,5	< 0,001^a
	Var	130,0 ± 16,3	
Gece DKB (mmHg)	Yok	70,6 ± 7,0	0,21 ^a
	Var	73,2 ± 10,9	

^aIndependent t test, ^bMann-Whitney U testi. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veriler, sayı ve yüzde veya ortalama ± SS veya ortanca (IQR) olarak sunuldu. SMTH, Smoothelin; NPFFR2, Nöropeptit FF reseptör 2; HT, Hipertansiyon; SKB, Sistolik kan basıncı; DKB, Diyastolik kan basıncı; SS, Standart sapma.

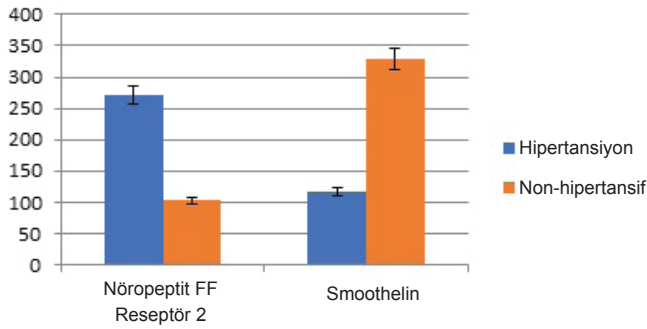
neonatal yoğun bakım ünitesi (NYBÜ) yatışı görüldü. Neonatal ölüm görülmedi. Hipertansiyon grubu doğumda anlamlı şekilde daha düşük gebelik yaşına sahipti ($P < 0,001$) ve ayrıca daha düşük doğum ağırlığına sahip bebeklere sahipti ($P < 0,001$). Ayrıca hipertansiyon grubu daha yüksek BKİ'ye ve sigara içiciliğine sahipti, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($P = 0,60$, $P = 0,24$). Tablo 1, hastaların demografik ve klinik ayrıntılarının bir özetini içermektedir.

Bağımsız Değişkenlerin Karşılaştırması

Gebeliğin indüklediği hipertansiyonu olan grup, anlamlı şekilde daha düşük serum SMTH seviyelerine ($P = 0,002$) ve daha yüksek serum NPFFR2 ($P < 0,001$) seviyelerine sahipti. Gebe hipertansif hastalar, anlamlı olarak daha yüksek 24 saatlik tüm gün, gündüz ve gece sistolik kan basıncı ($P < 0,001$, $P < 0,001$, $P < 0,001$) seviyelerine sahipti. Tablo 2, çalışma gruplarındaki doku ve serum SMTH, NPFFR2 seviyelerinin ve 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı izleme bulgularının karşılaştırmasını göstermektedir.

İmmünohistokimyasal Analiz Bulguları

Gebeliğin indüklediği hipertansiyonu olan grup, anlamlı şekilde daha düşük doku SMTH seviyelerine ($P < 0,001$) ve daha yüksek doku NPFFR2 ($P < 0,001$) seviyelerine sahipti (Şekil 1). Hipertansif grubun plasenta villuslarında özellikle sinsiyotrofoblast



Şekil 1: Gruplar arasında Nöropeptit FF Reseptör 2, Smoothelin immünohistokimya boyama sonuçları için morfometrik veriler. Veriler ortalama ± standart sapmadır.

hücrelerinde NPFFR2 immün boyanmasının oldukça kuvvetli olduğu, villöz stromal hücrelerde ise zayıf boyanma dikkati çekti (Şekil 2: A1, A2). Hipertansif olmayan grubun NPFFR2 immün boyanmasının sinsityotrofoblast hücrelerinde zayıf olduğu, villöz stromal hücrelerde ise orta şiddette boyanma dikkati çekti (Şekil 2: B1, B2).

Hipertansif grubun plasenta villuslarında özellikle sinsityotrofoblast hücrelerinde SMTH immün boyanmasının zayıf olduğu, villöz stromal hücrelerde ise orta şiddette boyanma dikkati çekti (Şekil 3: A1, A2). Hipertansif olmayan grubun SMTH immün boyanmasının hem sinsityotrofoblast hücrelerinde hem de villöz stromal

hücrelerde orta şiddette olduğu, damar düz kas hücrelerinde ise oldukça kuvvetli boyanma dikkati çekti (Şekil 3: B1, B2).

Ekokardiyografik bulgular

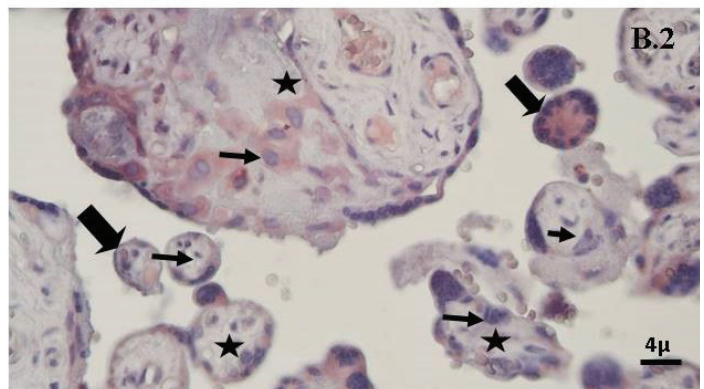
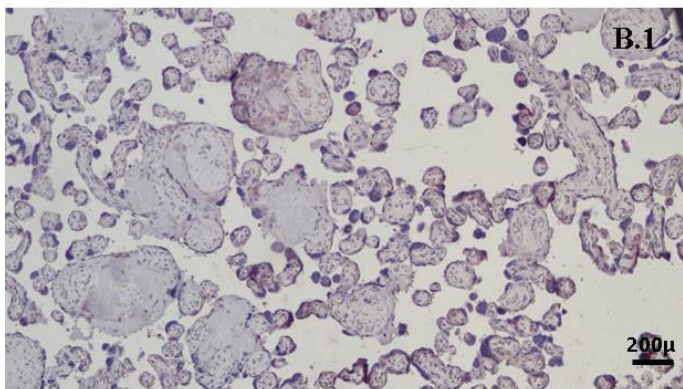
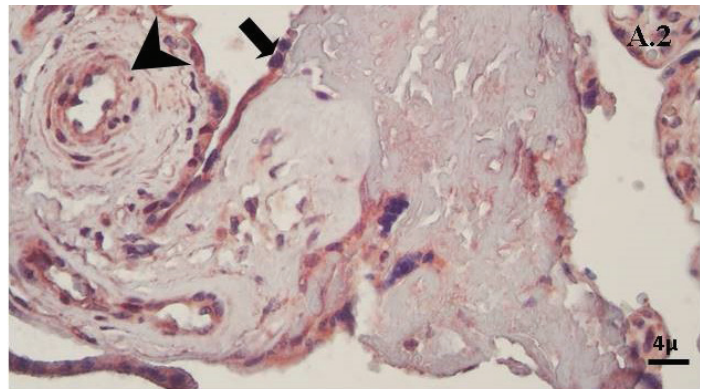
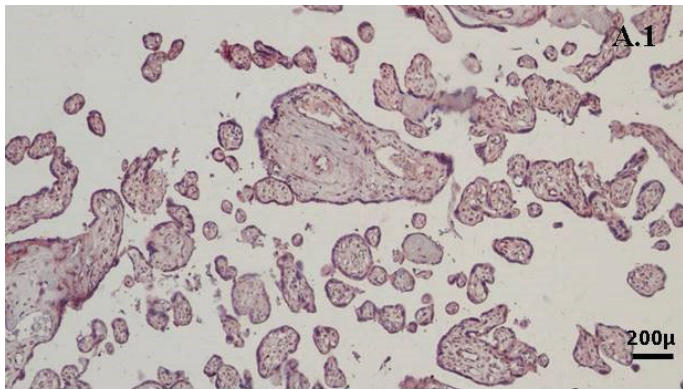
Ekokardiyografik değerlendirmenin bulgularına göre, GiH olan grupta GiH olmayanlara göre, LA/Ao oranı ($P = 0,002$) ve TAPSE ($P = 0,03$) anlamlı şekilde daha yüksek, aort çapı ($P = 0,02$) ise daha düşük bulundu. Tablo 3, çalışma grupları arasındaki ekokardiyografik bulguların karşılaştırmasını göstermektedir.

Laboratuvar bulguları

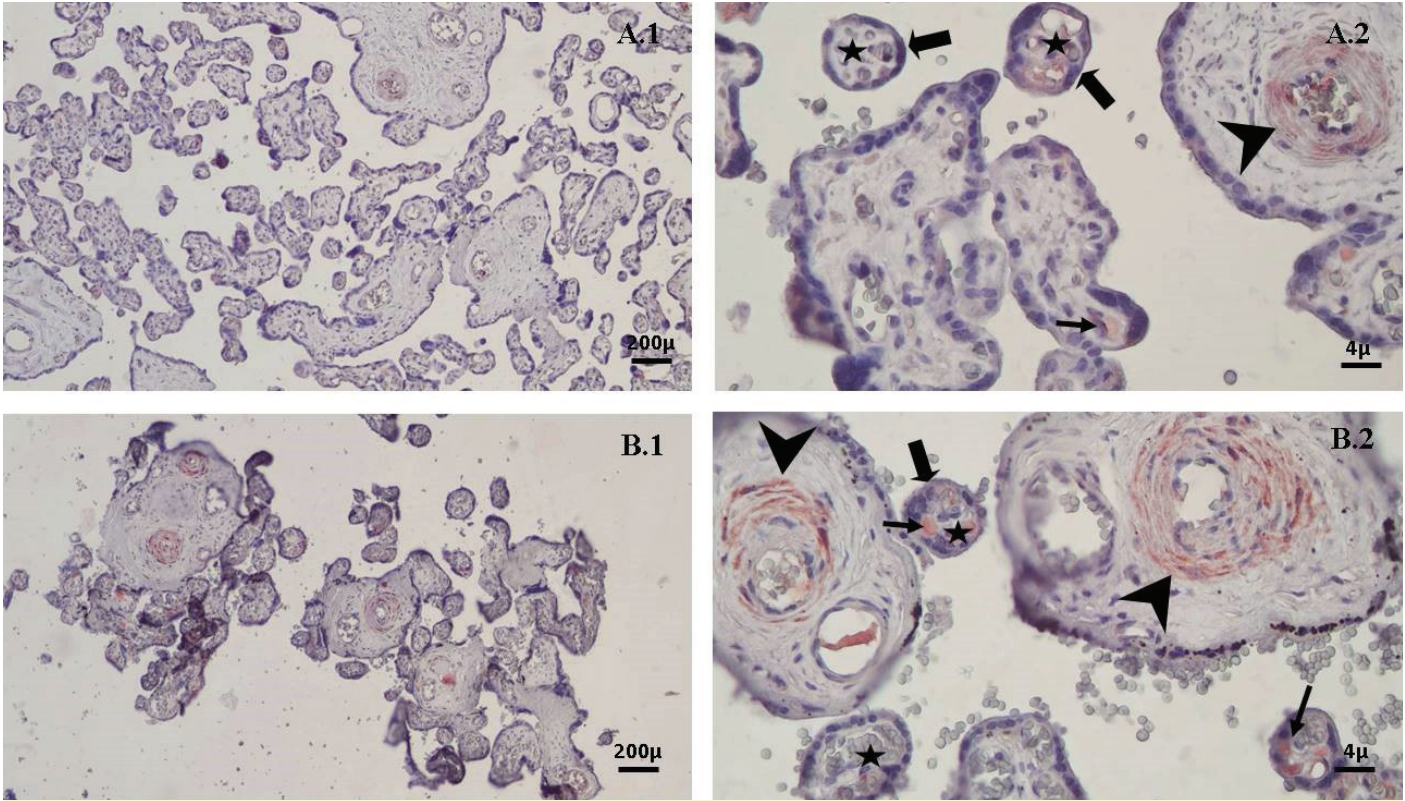
Laboratuvar sonuçları açısından gruplar arasında ferritin ($P = 0,01$), aspartat aminotransferaz ($P = 0,02$), alanin aminotransferaz ($P < 0,001$) ve kreatinin ($P = 0,04$) değerlerinde anlamlı fark saptandı. Bunların dışında anlamlı bir fark bulunmadı. Tablo 4, çalışma grupları arasındaki laboratuvar bulgularının karşılaştırmasını göstermektedir.

Regresyon Analizi ve ROC

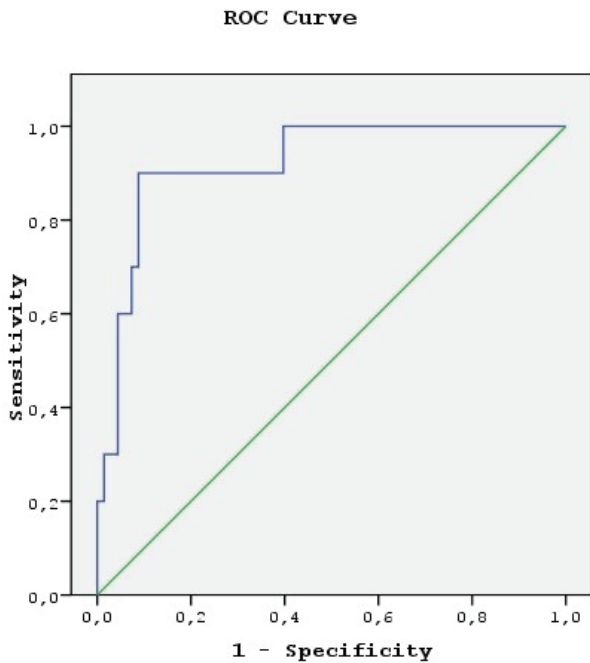
NYBÜ yatışını öngörmek için NPFFR2 ve SMTH eşik değerini belirlemek amacıyla ROC eğrisi analizi yapıldı (Şekil 4). NYBÜ yatışını öngörme duyarlılığı %90,0 ve özgüllüğü %91,2 olan NPFFR2 için eşik değeri 772,0 pg/L olarak belirlendi ve eğri altındaki alan 0,921 olarak tespit edildi. Ayrıca NPFFR2, SMTH, doğumda gebelik yaşı, gündüz ve gece sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı ve E/Em kullanılarak NYBÜ yatışını öngörmek için regresyon analizi yapıldı. Bu bağımsız değişkenler ile NYBÜ yatış arasındaki bağlantının değerlendirilmesi sonucu; NPFFR2 ve doğumda gebelik yaşının bağımsız olarak NYBÜ yatışı ile ilişkili



Şekil 2: Hipertansif ve hipertansif olmayan gebelere ait term plasenta villuslarında nöropeptit FF Reseptör 2 immün boyanmaları. Hipertansif olan (A1, A2), hipertansif olmayan (B1, B2). →: Villöz sinsityotrofoblast hücreler, →: Villöz stromal hücreleri, ←: Tersiyer villuslar, <: Damar düz kas hücreleri. Zemin boyama Mayers Hematoksilen (A1, B1) X200 µm, (A2, B2) X4 µm objektif büyütmesi.



Şekil 3: Hipertansif ve hipertansif olmayan gebelere ait term plasenta villuslarında Smoothelin immün boyanmaları hipertansif olan (A1, A2), hipertansif olmayan (B1, B2). ➔: Villöz sinsityotrofoblast hücreleri, ➜: Villöz stromal hücreleri, ⇐: Tersiyer villuslar, <: Damar düz kas hücreleri. Zemin boyama Mayers Hematoksilen (A1, B1) X200 µm, (A2, B2) X4 µm objektif büyütmesi.



Şekil 4: Nöropeptit FF reseptör 2 seviyeleri ile neonatal yoğun bakım ünitesi yatış arasındaki ilişkiyi tanımlamak için bir eşik değeri belirlemek üzere yapılan ROC (receiver operating characteristic) eğrisi; optimal eşik değeri olarak saptanan 772 değeri %90,0 duyarlılığa ve %91,2 özgülüğe sahiptir, ROC eğrisi altındaki alan: 0,920.

serum ve doku SMTH seviyeleri azalmıştı, (ii) GİH olan dipper olmayan gebelerde, GİH olan dipper gebelere kıyasla serum NPFFR2 seviyeleri artmıştı, (iii) GİH olan gruptaki hastalarda daha büyük LA yaygındı, (iv) NPFFR2 > 772 eşik değeri NYBÜ yatışı ile anlamlı şekilde ilişkiliydi, (v) NPFFR2 ve doğumda gebelik yaşı NYBÜ yatışı ile bağımsız olarak ilişkiliydi.

Son yıllarda GİH ve onunla ilişkili neonatal yoğun bakım yatışlarının ve bebek ölümlerinin öngörülmesi amaçlı biyobelirteç araştırmaları artmıştır.^{13,14} Bu biyobelirteçlerden biri olan NPFFR2, gebelik boyunca insan plasentasından salgınır ve plasental sitotrofoblastların farklılaşmasında önemli bir rol oynar.^{15,16} Bununla birlikte, NPFFR2'nin aşırı artışına neden olan herhangi bir faktör, maternal HPA aksında aşırı aktiviteye ve işlev bozukluğuna katkıda bulunur.¹⁶ Çalışmamızda, GİH olan grupta daha yüksek serum ve doku NPFFR2 seviyeleri saptadık. Zhu ve ark.⁷ tarafından yapılan çalışmada, NPFFR2'nin birinci trimestirdaki insan sitotrofoblast hücrelerinde sinsitin 1 ve sinsitin 2'nin sentezlenmesinin bir uyarıcısı olduğu öne sürülmüştür. Takip eden birçok çalışma, düşük sinsitin 1 ve sinsitin 2 seviyeleri ile GİH ve onun şiddeti arasındaki ilişkiyi göstermiştir.^{17,18} Gatien ve ark.,¹⁹ preeklampsi olan gebe kadınlarda sinsitin 2 seviyesinin normal gebelik geçiren kadınlara kıyasla önemli ölçüde azaldığını bulmuşlardır. Benzer şekilde Langbein ve ark.,²⁰ azalmış sinsitin sentezinin preeklampside plasental disfonksiyon ve değişmiş plasentogenezise katkıda bulunabileceğini öne sürmüştür. NPFFR2, sinsitin 1 ve sinsitin 2'yi indüklediğinden, sinsitin 1 ve sinsitin 2'deki bir azalma, preeklampsi hastalarında serum NPFFR2 seviyelerin-

Tablo 3. Katılımcıların ekokardiyografik bulgularının karşılaştırılması

	HT	$\bar{X} \pm SS$	P
LVEF (%)	Yok	60,1 ± 2,0	0,96 ^b
	Var	62,1 ± 2,5	
IVS (cm)	Yok	1,19 ± 0,17	0,26 ^b
	Var	1,48 ± 1,52	
PW (cm)	Yok	1,17 ± 0,18	0,24 ^b
	Var	1,49 ± 1,73	
LVEDD (cm)	Yok	4,2 ± 0,4	0,32 ^a
	Var	4,3 ± 0,6	
LVESD (cm)	Yok	2,8 ± 0,5	0,15 ^a
	Var	2,7 ± 0,3	
AORT (cm)	Yok	3,0 ± 0,2	0,02^a
	Var	2,9 ± 0,3	
LA (cm)	Yok	3,7 ± 0,3	0,14 ^a
	Var	3,9 ± 0,5	
LA/Ao	Yok	1,24 ± 0,1	0,002^a
	Var	1,38 ± 0,2	
LAVI (ml/m ²)	Yok	32,6 ± 11,8	0,21 ^a
	Var	36,4 ± 14,6	
RV (cm)	Yok	3,3 ± 0,5	0,60 ^b
	Var	3,4 ± 0,6	
E/A	Yok	1,0 ± 0,3	0,15 ^b
	Var	0,9 ± 0,3	
E/Em	Yok	11,9 ± 4,1	0,05 ^a
	Var	14,7 ± 8,1	
TAPSE (cm)	Yok	2,1 ± 0,2	0,02^b
	Var	2,3 ± 0,3	
RVET (ms)	Yok	243,0 ± 59,2	0,90 ^b
	Var	242,9 ± 34,4	
RV MPI	Yok	0,79 ± 0,3	0,25 ^b
	Var	0,87 ± 0,3	

^a Independent t test, ^b Mann-Whitney U testi.

P < 0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veriler, sayı ve yüzde veya ortalama ± SS veya ortanca (IQR) olarak sunuldu.

HT, Hipertansiyon; LVEDD, Sol ventrikül end-diyastolik çap; LVESD, Sol ventrikül end-sistolik çap, IVS, İnterventriküler septum; PW, Posterior duvar; RV, Sağ ventrikül; LA, Sol atriyum; Ao, Aort; LA/Ao, Sol atriyum/Aort oranı; LAVI, Sol atriyal volüm indeksi; LVEF, Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; E, Erken transmitral akım pik hızı; A, Geç transmitral akım pik hızı; Em, Erken mitral anüler akım pik hızı; Am, Geç mitral anüler akım pik hızı; E/A ratio, Erken transmitral akım pik hızının, geç transmitral akım pik hızına oranı; E/Em, Erken transmitral akım pik hızının, erken mitral anüler akım pik hızına oranı; TAPSE, Triküspit anüler plan sistolik hareketi; RVET, Sağ ventrikül ejeksiyon zamanı; RV MPI, Sağ ventrikül miyokardiyal performans indeksi.

deki kompensatuvar bir artışa yol açabilir. Bu nedenle, sinsitinin yetersiz seviyelerinin neden olduğu artmış NPFFR2 sentezinin, sinsityotrofoblastların ve plasental villusların yetersiz düzenlenmesine neden olacağı öne sürülebilir.

Tablo 4. Katılımcıların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	HT	$\bar{X} \pm SS$	P
Glu (mg/dL)	Yok	92,6 ± 9,4	0,93 ^a
	Var	92,4 ± 11,8	
Kre (mg/dL)	Yok	0,83 ± 0,2	0,04^b
	Var	0,93 ± 0,2	
AST (U/L)	Yok	19,4 ± 15,8	0,02^a
	Var	32,8 ± 31,1	
ALT (U/L)	Yok	16,0 ± 9,4	< 0,001^a
	Var	31,2 ± 20,2	
T-Kol (mg/dL)	Yok	191,5 ± 47,7	0,89 ^a
	Var	190,3 ± 38,8	
HDL (mg/dL)	Yok	40,3 ± 14,6	0,77 ^a
	Var	41,2 ± 12,3	
TG (mg/dL)	Yok	146,9 ± 75,1	0,74 ^a
	Var	141,8 ± 61,5	
LDL (mg/dL)	Yok	123,0 ± 42,0	0,64 ^a
	Var	126,8 ± 31,5	
Na (mmol/L)	Yok	137,4 ± 3,4	0,56 ^a
	Var	138,0 ± 4,4	
K (mmol/L)	Yok	4,3 ± 0,4	0,25 ^a
	Var	4,4 ± 0,5	
Cl (mmol/L)	Yok	100,3 ± 4,1	0,88 ^a
	Var	100,4 ± 3,3	
Ca (mmol/L)	Yok	9,0 ± 0,5	0,16 ^a
	Var	8,8 ± 0,7	
Mg (mmol/L)	Yok	1,9 ± 0,2	0,59 ^a
	Var	1,8 ± 0,2	
WBC (x10 ⁹ /L)	Yok	11,9 ± 4,0	0,36 ^a
	Var	12,7 ± 4,3	
RBC (x10 ⁹ /L)	Yok	4,6 ± 0,5	0,69 ^a
	Var	4,6 ± 1,1	
HGB (g/dL)	Yok	13,2 ± 1,7	0,87 ^a
	Var	13,3 ± 2,2	
HCT (%)	Yok	40,8 ± 4,6	0,67 ^a
	Var	41,4 ± 6,7	
MCV (fL)	Yok	87,1 ± 4,5	0,67 ^a
	Var	87,6 ± 5,3	
PLT (x10 ⁹ /L)	Yok	263,5 ± 74,7	0,45 ^a
	Var	248,8 ± 96,9	
RDW (%)	Yok	13,5 ± 1,2	0,36 ^a
	Var	13,8 ± 1,8	
MPV (fL)	Yok	10,6 ± 0,8	0,39 ^a
	Var	10,8 ± 0,9	
Ferritin (ug/L)	Yok	217,0 ± 115,7	0,01^a
	Var	323,2 ± 155,8	

^aIndependent t test, ^bMann-Whitney U testi.

P < 0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veriler, sayı ve yüzde veya ortalama ± SS veya ortanca (IQR) olarak sunuldu.

HT, Hipertansiyon; Glu, Glukoz; Ca, Kalsiyum; Mg, Magnezyum; Cl, Klor; K, Potasyum; Na, Sodyum; Kre, Kreatinin; AST, Aspartat aminotransferaz; ALT, Alanin aminotransferaz; T-Kol, Total kolesterol; LDL, Düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL, Yüksek yoğunluklu lipoprotein; TG, Trigliserit; WBC, Lökosit; RBC, Eritrosit; HGB, Hemoglobin; HCT, Hematokrit; MCV, Ortalama hücresel volüm; RDW, Eritrosit dağılım aralığı; PLT, Trombosit; MPV, Ortalama trombosit volüm; SS, Standart sapma.

Tablo 5. Bağımsız değişkenler ve neonatal yoğun bakım ünitesi arasında regresyon analizi

Bağımsız değişkenler	OR (%95 GA)	P
NPFFR2	1,004 (1,001-1,009)	0,04
SMTH	1,015 (0,962-1,072)	0,96
Doğumda gebelik yaşı	1,305 (1,104-1,909)	0,03
E/Em	1,130 (0,843-1,512)	0,41
Gece SKB	0,937 (0,776-1,130)	0,49
Gece DKB	1,079 (0,847-1,373)	0,53
Gündüz SKB	1,097 (0,917-1,312)	0,31
Gündüz DKB	0,952 (0,728-1,245)	0,72

NPFFR2, Nöropeptit FF reseptör 2; SMTH, Smoothelin; E/Em, Erken transmittal akım pik hızının, erken mitral anüler akım pik hızına oranı; SKB, Sistolik kan basıncı; DKB, Diyastolik kan basıncı; OR, Odds ratio; GA, Güven aralığı.

SMTH, hipertansiyon ile ilişkisi gösterilmiş diğer bir biyobelirteçtir. Jiang ve ark.²¹ tarafından yapılan çalışmada, SMTH geninin hipertansiyon için bir belirteç olabileceği öne sürülmüştür. Van Eys ve ark.¹¹ tarafından hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmada, SMTH eksikliği ve hipertansiyon arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Damar duvarlarında meydana gelen patolojik durumlarda, vasküler düz kas hücreleri farklılaşmalarından sorumlu SMTH proteinini kaybeder ve kana geçişi de azalır. Düşük SMTH seviyeleri, damar duvarlarındaki yeniden şekillenme yolu ile hipertansiyon gelişimine katkıda bulunur. Biz de mevcut çalışmamızda, GIH olan gebelerde daha düşük serum ve doku SMTH seviyeleri saptadık.

GIH ile ilişkili diğer olası mekanizmalar enflamasyon ve oksidatif strestir. Çeşitli hücre tiplerini ve molekülleri içeren enflamatuvar olaylar, hipertansiyon ile ilişkilendirilmiştir. Wagas ve ark.²² NPFF tedavisinin interlökin-10 transkripsiyonunu artırdığını ve interlökin-6 ve tümör nekroz faktörü-alfa transkripsiyonunu ortadan kaldırdığını ve NPFFR2'nin enflamatuvar bir sitokin olan interlökin-4 tarafından yukarı regüle edildiğini göstermişlerdir. NPFF ve NPFFR2 seviyelerinin artmasının, hipertansiyon etiyojisinin bir bileşeni olarak enflamasyona karşı kompensatuvar bir yanıt olabileceğine inanıyoruz

GIH'de NPFFR2'nin rolü, birden çok kanal aracılığıyla olabilir. NPFFR2'nin esas olarak HPA aksı aracılığıyla vasküler yeniden modelleme olarak kendini gösteren yapısal ve işlevsel değişikliklere neden olması muhtemeldir; NPFFR2 arttıkça HPA aksı aşırı aktive olur ve bu da yetersiz vasküler yeniden modellemeye neden olur. Ayrıca, enflamatuvar aktivite arttıkça veya sinsitin seviyesi azaldıkça NPFFR2 artar ve GIH'e neden olan yolları indükler. Ancak, bu etkinin yalnızca yetersiz yeniden modellemeye mi, yoksa tamamen enflamatuvar sürece mi bağlı olduğu belirlenmemiştir.

Gebeliğin indüklediği hipertansiyon, kadınların kardiyovasküler sisteminde değişikliklere neden olabilir ve bu durum ekokardiyografi ile değerlendirilebilir. Blanco ve ark.²³ istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmama ile birlikte gebeliğin indüklediği hipertansiyonu olan kadınların daha büyük LA ve daha küçük Ao çaplarına sahip olduğunu bulmuşlardır. Başka bir çalışmada Ye ve ark.²⁴ gebelik kaynaklı hipertansiyon olan kadınların anlamlı

şekilde daha büyük LA ve daha fazla LA disfonksiyonuna sahip olduğunu ve LA genişlemesinin daha kötü sonuçlarla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Yukarıda belirtilen çalışmalarla tutarlı olarak biz de GIH olan kadınlarda LA'nın daha büyük olduğunu bulduk. Ayrıca, önceki çalışmalara ek olarak, GIH olan kadınlarda LA/Ao oranının anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu bulduk.

Erken doğum, birçok maternal ve antenatal bozukluk ile ilişkilidir ve olumsuz perinatal sonuçlara neden olur.²⁵ Ziem ve ark.,²⁶ erken doğumun NYBÜ yatışı ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Literatürle uyumlu olarak, biz de mevcut çalışmada erken doğumun NYBÜ yatışı ile ilişkili olduğunu bulduk.

GIH olan grupta kreatinin, aspartat aminotransferaz ve alanin aminotransferaz değerlerini, GIH olmayan gruba göre yüksek bulduk. Bunun nedeni, GIH olan grubun içerdiği preeklampsi hastalarıdır. Bu hastalardaki hedef organ hasarları fonksiyon testlerinde artışa neden olmuştur yani hastalık sürecinin bir sonucu olarak ortaya çıkmışlardır. Bulduğumuz sonuçlar literatür verileri ile örtüşmektedir.²⁷ Benzer şekilde çalışmamızda serum ferritin değerinin yüksek bulunması da önceki çalışmalar ile örtüşmektedir.²⁸ Çünkü bir akut faz reaktanı olan ferritin, enflamasyona sekonder olarak GIH grubunda artmıştır.

Çalışmamızın bazı sınırlamaları vardır. İlk olarak, bu çalışmanın örneklem büyüklüğü küçüktür. İkincisi, bu çalışmada sinsitin 1 ve sinsitin 2 ve antienflamatuvar mediyatörler değerlendirilmediğinden, NPFFR2'nin GIH üzerindeki etkilerinin sinsitin 1 ve sinsitin 2 ve enflamasyon aracılığıyla mı olduğu belirlenmemiştir. Üçüncüsü, potansiyel risk faktörlerinin GIH için istatistiksel olarak önemsizliğini, bireysel hastalarda risk faktörlerinin yokluğunun bir kanıtı olarak yorumlamak uygun değildir. Örneğin; sigara içme, BKİ, hiperlipidemi ve yaş, çalışmamızda GIH için anlamlı risk faktörleri olarak gösterilmemiş olsa da bu faktörlerin GIH için risk oluşturmadığı söylenemez. Dördüncü olarak, bu çalışmanın genelleştirilebilirliği, sadece komorbid hastalığı olmayan GIH bireyleri dahil ettiğimiz ve ek komorbiditelere sahip hastaları içermediğimiz için sınırlıdır. Beşinci olarak, çalışmamızda kullandığımız biyobelirteçler tek bir zaman noktasında ölçülmüştür. Seri ölçümler biyobelirteçlerin tanı ve takipte kullanılabilirliği açısından daha fazla fikir verecektir. Altıncı olarak, çalışmamızda bazı hastalar antihipertansif tedavi almıştır. Bu durum sonuçlarımızı etkilemiş olabilir.

Sonuç

Serum NPFFR2 ve düşük doğum yaşı gebelik prognozu ile ilişkilidir. Bu basit ve maliyet etkin biyobelirteçler, kötü sonuçları nedeniyle önemli bir sağlık sorunu olan GIH'de kullanılabilir. Bu alanda yapılacak daha geniş çalışmalar konunun aydınlatılmasına yardımcı olacaktır.

Sunduğumuz çalışmanın üretiminde yapay zeka (AI) destekli teknolojiler kullanılmamıştır.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma, Celal Bayar Üniversite Hastanesi'nin Etik Kurulu tarafından onaylandı (Onay Numarası: 539/08-23, Tarih: 28.08.2023).

Bilgilendirilmiş Onam: Tüm hastalar, çalışmaya dahil edilmeden önce bilgilendirilmiş onam formunu okudu ve imzaladı.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Konsept – S.T., K.S., Ü.T.; Tasarım – S.T., K.S.; Denetleme – S.T., H.Y.S.; Kaynak – S.T., K.S.; Malzemeler – S.T., K.S., H.Y.S., S.G.G.; Veri Toplanması ve/veya İşleme – S.T., K.S., H.Y.S., S.G.G., Z.A.; Analiz ve/veya Yorum – S.T., H.Y.S., S.G.G.; Literatür Taraması – M.E., Ü.T., S.T.; Yazım – S.T., Ü.T., M.E.; Eleştirel İnceleme – S.T., K.S., S.G.G., Z.A.

Yazma için Yapay Zeka Yardımı: Sunduğumuz çalışmanın üretiminde yapay zeka (AI) destekli teknolojiler kullanılmamıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecekleri herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Bu çalışma Manisa Celal Bayar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje Numarası: 2023-082.

Ethics Committee Approval: Ethics Committee Approval: This study was approved by the Ethics Committee of Celal Bayar University Hospital (Approval Number: 539/08-23, Date: 23.08.2023).

Informed Consent: All patients read and signed the informed consent form before inclusion in the study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – S.T., K.S., Ü.T.; Design – S.T., K.S.; Supervision – S.T., H.Y.S.; Resource – S.T., K.S.; Materials – S.T., K.S., H.Y.S., S.G.G.; Data Collection and/or Processing – S.T., K.S., H.Y.S., S.G.G., Z.A.; Analysis and/or Interpretation – S.T., H.Y.S., S.G.G.; Literature Review – M.E., Ü.T., S.T.; Writing – S.T., Ü.T., M.E.; Critical Review – S.T., K.S., S.G.G., Z.A.

Use of AI for Writing Assistance: Artificial intelligence (AI) supported technologies were not used in the production of the work we presented.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding: This study was supported by Manisa Celal Bayar University Scientific Research Projects Coordination Unit. Project Number: 2023-082.

Kaynaklar

- Chang KJ, Seow KM, Chen KH. Preeclampsia: Recent Advances in Predicting, Preventing, and Managing the Maternal and Fetal Life-Threatening Condition. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(4):2994. [CrossRef]
- Garovic VD, Dechend R, Easterling T, et al.; American Heart Association Council on Hypertension; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease, Kidney in Heart Disease Science Committee; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Peripheral Vascular Disease; and Stroke Council. Hypertension in Pregnancy: Diagnosis, Blood Pressure Goals, and Pharmacotherapy: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2022;79(2):e21-e41. Erratum in: *Hypertension*. 2022;79(3):e70. [CrossRef]
- Tita AT, Szychowski JM, Boggess K, et al.; Chronic Hypertension and Pregnancy (CHAP) Trial Consortium. Treatment for Mild Chronic Hypertension during Pregnancy. *N Engl J Med*. 2022;386(19):1781-1792. [CrossRef]
- Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2018;39(34):3165-3241. [CrossRef]
- Khosla K, Jin Y, Espinoza J, et al. Signs or symptoms of suspected preeclampsia – A retrospective national database study of prevalence, costs, and outcomes. *Pregnancy Hypertens*. 2024;36:101124. [CrossRef]
- Ngene NC, Moodley J. Preventing maternal morbidity and mortality from preeclampsia and eclampsia particularly in low- and middle-income countries. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2024;94:102473. [CrossRef]
- Zhu H, Peng B, Klausen C et al. NPFF increases fusogenic proteins syncytin 1 and syncytin 2 via GCM1 in first trimester primary human cytotrophoblast cells. *FASEB J*. 2020;34(7):9419-9432. [CrossRef]
- Jiang H, Wang L, Zhu J, Ping Z. NPFFR2 gene compound heterozygous variants associated with preeclampsia identified by whole-exome sequencing. *Gene*. 2023;854:147108. Erratum in: *Gene*. 2023;889:147759. [CrossRef]
- Lin YT, Liu TY, Yang CY, et al. Chronic activation of NPFFR2 stimulates the stress-related depressive behaviors through HPA axis modulation. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;71:73-85. [CrossRef]
- Deruiter MC, Rensen SS, Coolen GP, et al. Smoothelin expression during chicken embryogenesis: detection of an embryonic isoform. *Dev Dyn*. 2001;221(4):460-463. [CrossRef]
- van Eys GJ, Niessen PM, Rensen SS. Smoothelin in vascular smooth muscle cells. *Trends Cardiovasc Med*. 2007;17(1):26-30. [CrossRef]
- Rensen SS, Niessen PM, van Deursen JM, et al. Smoothelin-B deficiency results in reduced arterial contractility, hypertension, and cardiac hypertrophy in mice. *Circulation*. 2008;118(8):828-836. [CrossRef]
- Belovic DK, Plešinac S, Dotlić J, et al. Biochemical Markers for Prediction of Hypertensive Disorders of Pregnancy. *J Med Biochem*. 2019;38(1):71-82. [CrossRef]
- De Kat AC, Hirst J, Woodward M, Kennedy S, Peters SA. Prediction models for preeclampsia: A systematic review. *Pregnancy Hypertens*. 2019;16:48-66. [CrossRef]
- Issotina Zibřila A, Zhou J, Wang X, et al. Placental ischemia-upregulated angiotensin II type 1 receptor in hypothalamic paraventricular nucleus contributes to hypertension in rat. *Pflugers Arch - Eur J Physiol*. 2024;1-15. [CrossRef]
- Fahlbusch FB, Ruebner M, Volkert G, et al. Corticotropin-releasing hormone stimulates expression of leptin, 11beta-HSD2 and syncytin-1 in primary human trophoblasts. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012;10:80. [CrossRef]
- Přiščáková P, Svoboda M, Feketová Z, et al. Syncytin-1, syncytin-2 and suppressyn in human health and disease. *J Mol Med (Berl)*. 2023;101(12):1527-1542. [CrossRef]
- Bu C, Wang Z, Ren Y, Chen D, Jiang SW. Syncytin-1 nonfusogenic activities modulate inflammation and contribute to preeclampsia pathogenesis. *Cell Mol Life Sci*. 2022;79(6):290. [CrossRef]
- Gatien LA, Lucien D, Amyrat B, et al. Low Serum-Derived Syncytin-2 Levels in Exosome at Early Pregnancy is a Predictor of Preeclampsia: A Prospective Pilot Study in Benin, West Africa. *J Obst Gynecol Surg*. 2020;1(2):1-6. [CrossRef]
- Langbein M, Strick R, Strissel PL, et al. Impaired cytotrophoblast cell-cell fusion is associated with reduced Syncytin and increased apoptosis in patients with placental dysfunction. *Mol Reprod Dev*. 2008;75(1):175-183. [CrossRef]
- Jiang J, Nakayama T, Shimodaira M, et al. Haplotype of smoothelin gene associated with essential hypertension. *Hereditas*. 2012;149(5):178-185. [CrossRef]
- Wang Y, Zuo Z, Shi J, et al. Modulatory role of neuropeptide FF system in macrophages. *Peptides*. 2024;174:171164. [CrossRef]
- Nasr GMA, Nasr AMA, Nasr G. Combined systolic and diastolic performance, aortic root, left atrial dimensions and carotid intima-media thickness in pregnancy-induced hypertension: relation to parity and lipids. *Eur J Echocardiogr*. 2004;4(Suppl_1):S21. [CrossRef]
- Sonaglioni A, Pusca I, Casieri F, et al. Echocardiographic assessment of left atrial mechanics in women with hypertensive disorders of pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2024;299:62-70. [CrossRef]
- Carneiro MB, Araujo AF, Silva LD, et al. Effect of grade 3 placenta <36 weeks of pregnancy on perinatal outcomes. *Minerva Obstet Gynecol*. 2023;75(2):109-116. [CrossRef]
- Ziem MS, Saaka FA, Vicar EK, et al. Pregnancy and the risk of NICU admissions in Nandom Municipality of Ghana: A cross-sectional retrospective study. *Health Sci Rep*. 2023;6(1):e1070. [CrossRef]
- Scott G, Gillon TE, Pels A, von Dadelzen P, Magee LA. Guidelines-similarities and dissimilarities: a systematic review of international clinical practice guidelines for pregnancy hypertension. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2S):S1222-S1236. [CrossRef]
- Fang Z, Zheng S, Xie Y, Lin S, Zhang H, Yan J. Correlation between serum ferritin in early pregnancy and hypertensive disorders in pregnancy. *Front Nutr*. 2023;10:1151410. [CrossRef]