

Preeklampitik ve normotensiv gebe kadınlar arasında serum adrenomedullin düzeylerinin kıyaslanması

SERUM ADRENOMEDULLIN LEVELS IN PREECLAMPTIC AND NORMOTENSIVE PREGNANT WOMEN

 Mehtap YÜCEDAĞ¹,  Özgür YILMAZ¹,  Kenan KIRTEKE²,  Pelin ÖZÜN ÖZBAY³,  Tuncay KÜME⁴

¹Manisa Şehir Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Manisa, Türkiye

²Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Bilim Dalı, Türkiye

³Aydın Liva Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Aydın, Türkiye.

⁴Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

ÖZ

Amaç: Birçok farklı mekanizmanın öne sürülmesine rağmen, preeklampsinin patogenezi halen tam olarak anlaşılamamıştır. Adrenomedullin kan basıncı regülasyonuna katkıda bulunan güçlü vasodilatör ve natriüretik bir peptid olup hipertansif hastalıklar ile ilişkilidir. Buna karşın bu peptidin preeklampsiyle ilişkisi hakkındaki veriler farklılık göstermektedir. Bu çalışmada biz maternal serum adrenomedullin konsantrasyonlarının preeklampitik gebeliklerde artış gösterip göstermediğini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Preeklampitik (n=41) ve normotensiv (n=44) gebe kadınlar yaş ve gestasyonel yaş eşleşmeli olarak prospektif biçimde çalışmaya dâhil edildiler. Preeklampsi tanısı Amerikan Obstetrisyenler ve Jinekologlar Birliği kriterleri temel alınarak konuldu. Serum adrenomedullin konsantrasyonları "enzyme linked immuno-sorbent assay" tekniği kullanılarak ölçüldü

Bulgular: Hem sistolik hem de diastolik kan basıncı düzeyleri preeklampitik grupta daha yüksek saptandı. Maternal serum adrenomedullin konsantrasyonları iki grup arasında anlamlı fark göstermedi (34,29±8,52 pmol/L'e karşın 33,83±6,21 pmol/L; p=0,29). Sistolik ve diastolik kan basınçları ile adrenomedullin düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (p>0,05).

Sonuç: Her ne kadar bu çalışma populasyonunda preeklampitik maternal serum adrenomedullin konsantrasyonları normotensif gebelere göre yüksek bulunmasa da; bu vasodilatör peptidin preeklampsi patogenesindeki olası rolünün daha büyük prospektif çalışmalarda detaylı olarak incelenmesi gerektiği önerilir.

Anahtar Sözcükler: gebelik, adrenomedullin, preeklampsi, hipertansiyon.

ABSTRACT

Objective: In spite of the assumed several mechanisms, pathogenesis of preeclampsia has not been fully understood yet. Adrenomedullin, known as a potent vasodilator and natriuretic peptide, contributed to blood pressure regulation and related to hypertensive disorders. Nevertheless, preeclampsia

Özgür YILMAZ

Manisa Merkezefendi Devlet Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği.
Mimar Sinan Bulvarı 45020,
Yunus Emre, Manisa

 <https://orcid.org/0000-0002-6248-1060>

related data of this peptide exhibit divergent results. Therefore, in this study we purposed to assess the possible increase in maternal serum adrenomedullin concentrations in preeclamptic pregnancies.

Materials and Methods: Preeclamptic (n=41) and normotensive (n=44) age and gestational age matched pregnant women were prospectively included in this study. Diagnosis of preeclampsia was based on the criteria of American College of Obstetricians and Gynecologists. Serum adrenomedullin concentrations were measured by using "enzyme linked immuno-sorbent assay" technique.

Results: Both systolic and diastolic blood pressure levels were higher in preeclamptic group ($p<0.05$). Maternal serum concentrations of adrenomedullin did not exhibit significant difference between the two groups (34.29 ± 8.52 pmol/L vs. 33.83 ± 6.21 pmol/L; $p=0.29$). Neither systolic nor diastolic blood pressure levels correlated with adrenomedullin ($p>0.05$).

Conclusion: Despite fact that, preeclamptic maternal serum adrenomedullin concentrations were not found to be elevated in this study population; it was recommended that potential role of this vasodilator peptide in pathogenesis of preeclampsia should be further elucidated in large prospective studies.

Keywords: pregnancy, adrenomedullin, preeclampsia, hypertension.

Gebeliğe özgü bir klinik sendrom olan preeklampsinin dünya genelindeki tüm gebe kadınların yaklaşık %3 ile %5'ini etkilediği bildirilmektedir. Preeklampsi temel olarak gestasyonun 20. haftasından itibaren meydana gelen kan basıncı yüksekliği ($>140/90$ mm Hg) ve proteinüri (24- saatlik idrar örneğinde 300 mg veya üzeri) ile tanımlanır ve hem maternal hem de neonatal morbidite ve mortalitenin önde gelen bir sebebidir [1,2]. Pek çok kanıt plasental faktörler tarafından bozulan endotel işlevinin preeklampsi patogenezinde temel rol oynadığını işaret etse de; bu sendromun oluşum mekanizması halen tam olarak bilinmemektedir [1]. Bilinen tek kesin tedavisi doğumla beraber plasentanın çıkarılmasıdır [3]. Preeklampsi ile komplike olan kadınlar gebelik sonrası yaşamlarının ileriki dönemlerinde kardiovasküler hastalıklar yönünden artmış riske sahiptirler [2].

Adrenomedullin, ilk defa 1993 yılında Kitamura ve arkadaşları tarafından insan feokromasitoma hücrelerinden izole edilerek keşfedilmiş bir peptiddir. Adrenomedullin adrenal medulla, endotel ve vasküler düz kas hücreleri, myokard ve merkezi sinir sistemi gibi birçok doku tarafından üretilebilir. Bu peptidin hücre çoğalması, kasılma, migrasyon ve diğer nörohormonal faktörler ile etkileşme gibi farklı etkileri vardır. Ancak en bilinen ve

önemli fizyolojik etkisi ise güçlü damar gevşetici ve natriüretik özelliklere sahip olmasıdır. Farmakolojik olarak intravenöz infüzyonu kan basıncında azalmaya, kalp hızı ve kardiak output da artmaya yol açmaktadır.[4]

Adrenomedullin'nin kalp damar sistemi ve kan basıncı faaliyetleri üzerine pek çok etkisi tanımlanmış olmakla beraber; preeklampsi ile arasındaki ilişkiye ilişkin birbirinden farklı veriler mevcuttur [5-8]. Bundan ötürü bu çalışmada sağlıklı gebe kadınlar ile preeklampsi ile komplike gebe kadınlar arasında maternal serum adrenomedullin düzeylerinin kıyaslanarak bu peptidin preeklampsi patogenezi üzerine etkisinin olup olmadığı incelendi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma popülasyonu

Bu çalışma Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran gebe kadınlar arasında prospektif olarak gerçekleştirildi. Çalışma için DEÜ Girişimsel Olmayan Etik Kurulu Onayı (karar no: 2018/12-31) alındı. 20 ile 38 yaş arasındaki her bir gebe kadına bir araştırmacı tarafından çalışmanın kolay anlaşılabilir bir özeti anlatıldı ve çalışmaya katılması teklif edildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden gönüllülerden imzalı onam formu alındı. Gebe kadınların gebelik yaşları son adet tarihine göre hesaplandı

ve ayrıca ultrasonografik ölçüm kayıtlarında kontrol edilerek doğrulandı. Gestasyonel yaş "hafta + gün" olarak ifade edildi. Gebe kadınların günlük ve hafif kıyafetleri var iken standart ve aynı ölçerler kullanılarak boy (metre) ve vücut ağırlığı (kilogram) ölçümleri yapılarak kaydedildi. Her gebe kadının en az 20 dakika dinlenik ve en az beş dakika oturur durumda iken standart ve aynı tansiyon ölçüm cihazı (Omron M2 Intellisense HEM-7121-E, Kyoto, Japonya) ile sistolik ve diastolik kan basıncı ölçümleri üç defa yapıldı. Aritmetik ortalamaları hesaplanarak kaydedildi. Preeklampsi tanısı "Amerikan Obstetrisyenler ve Jinekologlar Birliği" (ACOG)'un kılavuzunda yer alan aşağıda belirtilen en az iki kriterin varlığı ile konuldu: Gebeliğin 20. haftasından sonra başlayan hipertansiyon (kan basıncının 140/90 mmHg veya üzeri olması) ve 24 saatlik idrar örneğinde 300 mg veya üzerinde proteinüri varlığı [9]. Ek sağlık problemi olmayan ve kan basıncı değeri normal sınırlarda bulunan gebe kadınlar (kan basıncının 140/90 mm/Hg'ın altında olması) sağlıklı gebe kadın grubuna dâhil edildiler.

İntrauterin ölü fetus, gebelik yaşı 20. gestasyonel haftadan küçük olan gebe kadınlar, saptanmış fetal veya plasental anomaliler, gebelikçe indüklenen proteinüri olmaksızın saptanan hipertansiyon, diabetes mellitus, eklampsi, gebelik öncesi dönemde tanımlanmış esansiyel veya kronik hipertansiyonu olan kadınlar çalışmaya dâhil edilmediler.

Laboratuvar Çalışmaları

Preeklampitik ve sağlıklı gebe kadınlar gruplarının oluşmasının ardından her bir gönüllüden en az sekiz saat gece açlığını takiben yaklaşık 5 cc lik venöz kan örneği alındı ve santrifüj edilerek serum örneği ayrıldı. Serum adrenomedullin konsantrasyonları ölçümleri "Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay" (ELISA) yöntemi ile uygun bir kit kullanılarak (Cusabio Technology LLC, Human adrenomedullin, ADM ELISA Kit, Houston, TX, ABD) gerçekleştirildi.

İstatistiksel Analizler

Değişkenler "ortalama ± standart sapma" şeklinde ifade edildi. Gruplardaki değişkenlerin kendi aralarındaki kıyaslamaları *bağımsız örnekler t testi* ile değerlendirildi.

Değişkenler arasındaki olası korelasyon ilişkisi Pearson'un korelasyon analizi ile incelendi. Tüm analizler bilgisayar ortamında Microsoft Windows işletim sistemine uyumlu SPSS v.16. (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) bilgisayar programı kullanılarak yapıldı, p değerinin < 0,05 olması anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma popülasyonuna ait klinik ve laboratuvar bulgular tablo 1 de özetlenmiştir. Normotensiv grupta 44, preeklampitik grupta ise 41 gebe kadın yaş ve gestasyonel yaş eşleşmeli olarak çalışmaya dâhil edildiler. Her iki gruptaki gebe kadınlar arasında yaş, gestasyonel yaş, vücut kitle indeksi ve parite yönünden anlamlı istatistiksel fark bulunmuyordu ($p>0,05$). Sistolik (149,±52,63 mmHg'e karşın 114,61 ±73,29 mmHg; $p=0,01$) ve diastolik kan basıncı (97,28±11,37 mmHg'e karşın 71,42±41,78 mmHg; $p=0,016$) preeklampitik gebe kadınlarda sağlıklı gebe kadınlara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek idi. Serum adrenomedullin konsantrasyonları preeklampitik kadınlar ile sağlıklı gebe kadınlar arasında anlamlı farklılık göstermiyordu (34,29±8,52 pmol/L 'e karşın 33,83±6,21 pmol/L; $p=0,29$).

Tablo 1. Çalışma popülasyonunun klinik ve laboratuvar bulguları.

	sağlıklı (n=44)	preeklampsi (n=41)	p
Yaş	25,7±9,1	26,3±13,5	>0,05
Gestasyonel Yaş hafta± gün	30,4 ±4,9	31,5 ±5,7	>0,05
Parite	2,4±1,8	2,2 ± 0,7	>0,05
Vücut Kitle İndeksi kg/m ²	29,9 ±20,7	30,6 ±9,7	>0,05
Sistolik Kan Basıncı mmHg	114,6 ±73,3	149,±52,6	0,01
Diastolik Kan Basıncı mmHg	71, 4±41,8	97,3±11,4	0,016
Serum Adrenomedullin Konsantrasyonu pmol/L	33,8±6,2	34,3±8,5	0,29

Adrenomedullin düzeyleri ile sistolik ve diastolik kan basınçları arasındaki korelasyon analizi sonuçları Tablo 2'de özetlenmiştir. Bu analiz sonuçlarına göre adrenomedullin düzeyleri, ne sistolik ($r=0,05$, $p=0,57$) ne de diastolik kan basıncı ($r=0,19$, $p=0,14$) ile anlamlı korelasyon gösteriyordu.

Tablo 2. Adrenomedullin düzeyleri ile sistolik ve diastolik kan basınçları arasındaki korelasyon analizi sonuçları.

Sistolik Kan Basıncı	<i>r</i>	0,05
	<i>p</i>	0,6
Diastolik Kan Basıncı	<i>r</i>	0,2
	<i>p</i>	0,1

TARTIŞMA

Bu çalışmada yaş ve gestasyonel yaş yönünden benzer özelliklere sahip olan preeklampitik ve sağlıklı gebe kadınlar arasında yapılan incelemede maternal serum adrenomedullin konsantrasyonları arasında farklılık saptanmadı. İlave olarak tüm çalışma popülasyonundaki adrenomedullin düzeyleri ile sistolik ve diastolik kan basınçları arasında anlamlı korelasyon bulunmuyordu.

Plasentanın implantasyonundaki yetersizlikler preeklampsinin klinik başlangıcına öncülük eder ve uterin arter direncindeki artış ile de birliktelik gösterir. Bu patolojik değişimlere ilave olarak diğer kardiyovasküler hastalıklarda olduğu gibi; preeklampside de geniş çaplı endotel işlev bozuklukları da mevcuttur. Ancak bu verilere rağmen preeklampsinin fizyopatolojisi halen net olarak açıklanamamıştır [10]. Adrenomedullin güçlü bir damar genişletici peptiddir ve plazma düzeyleri gebelik boyunca artış gösterir. Preeklampside fetoplazental adrenomedullin düzeyleri artış gösterdiği bildirilmişse de; maternal plazma düzeyleri normal gebeliklere kıyasla artmış, azalmış veya benzer düzeylerde olduğuna ilişkin verilerde vardır [5-8]. Esansiyel hipertansiyon, böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği ve primer aldosteronizm gibi hipertansif hastalıklarda plazma adrenomedullin düzeylerinde artış gözlenir ve bu durum adrenomedullinin kan basıncı artışının kompanse edilmesine yardımcı olabileceğini

düşündürmüştür [11-14]. Bundan ötürü biz, hipertansif gebeliklerde normotensif gebeliklere kıyasla maternal plazma adrenomedullin düzeylerinin artış gösterdiğini varsaydık ve preeklampitik gebeliklerdeki yüksek plasental direncin adrenomedullinin vasküler yapıdaki zayıflamış aktivitesinden kaynaklandığını öne sürdük. Ancak çalışmamızın sonuçlarında ise başlangıçta oluşturduğumuz hipotezimize zıt olarak maternal serum adrenomedullin düzeyleri normotensif gebelikler ile preeklampitik gebe kadınlar arasında anlamlı fark göstermemiştir. Jerat ve arkadaşları çalışmalarında preeklampitik ve sağlıklı gebelerin yanı sıra -asında patogenezi preeklampsiden farklı olan- gestasyonel hipertansiyonu olan gebe kadınları da incelemiştir. Çalışmamıza benzer olarak plazma adrenomedullin düzeyleri preeklampitik ve normotensif gebe kadınlar arasında farklılık bulmamışlar; ayrıca gestasyonel hipertansif gebe kadınlar ile de bu iki grup arasında da yine fark bulunamamıştır. Bu çalışmada ilave olarak plasental doku üzerinde de incelemeler yapılmıştır. Farmakolojik olarak uygulanan adrenomedullin normotensiv ve preeklampitik plasentalardaki arterlerde anlamlı düzeyde gevsemeye yol açmıştır. Ancak bu vazodilatasyon iki grup arasında yine anlamlı farka yol açacak seviyede değildir. Bu bulgular adrenomedullin'in normal gebelik boyunca düşük plasental vasküler dirence katkısının olabileceğini ve bu yolağın preeklampside salim kaldığı şeklinde yorumlanmıştır [15].

Gebelik kan hacminde ve kardiyak out put'da %40 ile %50 artışa rağmen ortalama arteriel basınçta azalma ile karakterizedir. Adrenomedullinin güçlü bir vasodilatör olmasından ötürü, gestasyondaki olası rolü bazı çalışmalarda incelenmiştir. Adrenomedullinin maternal plasmadaki konsantrasyonları insanlarda gebelik boyunca artış gösterir [15-17]. Ayrıca, fetoplazental dokuların gebelik boyunca adrenomedullinin ilave bir sentez yeri olduğuda tanımlanmıştır [18]. Adrenomedullinin preeklampsi patogenesindeki yeri ise karmaşıktır. Amnion sıvısı ile umbilikal ven plazma düzeyleri incelendiğinde adrenomedullinin preeklampside anlamlı düzeyde artış gösterdiği bildirilmiştir. Bununla beraber, maternal plazma düzeyleri değerlendirildiğinde ise, preeklampitik gebeliklerde komplike olmayan gebeliklere kıyasla

adrenomedullin düzeylerinin arttığı, azaldığı veya çalışmamızda olduğu gibi benzer olduğu bildirilmiştir [5-8,15]. Nitekim, Dikensoy ve arkadaşları preeklampsi ile komplike gebe kadınlarda hem serum adrenomedullin düzeylerini hem de üretimi adrenomedullin tarafından stimule edilen diğer güçlü vasodilatör molekül olan nitrik oksit düzeylerinde de azalma saptamışlardır. Bu bulgu adrenomedullinin preeklampsi gelişimi üzerine etkileri olabileceğini akla getirmektedir [5]. Lauria ve arkadaşları ise gebe kadınlar arasında yaptıkları kıyaslamada maternal plasma adrenomedullin düzeylerini preeklampsi gebe kadınların plazmalarında daha yüksek bulmuşlardır. Term dönemdeki gebelerin incelendiği bu çalışmada bulunan bu farklılığın preeklampsideki kompensatuar yanıtı bağlı olabileceğini düşündürmektedir [6].

Adrenomedullin ilk olarak preprohormon olarak üretilir ve eşit miktarda biyolojik inaktif form olan pro adrenomedullin (pro-ADM) ile aktif form olan adrenomedulline bölünerek dolaşıma salınır [19]. Joosen ve arkadaşları pro-ADM'nin midrejonel parçası olan (MR-proADM) konsantrasyonlarının gebelik boyunca artış gösterdiğini ve gebelik sonrası dönemde ise azaldığını ve preeklampsi ve normal gebeler arasındaki farklılığın az miktarda olduğunu bildirmişlerdir [20]. Alma ve arkadaşları ise preeklampside adrenomedullin düzeylerine ilişkin meta analiz tipindeki çalışmaları incelemişlerdir. İlk çalışmada preeklampside adrenomedullin düzeyleri düşük saptanırken ikinci meta analizde ise yüksek bulunmuştur. İki çalışma -meta analiz için tam olarak uygun olmamakla beraber- adrenomedullin düzeyleri yine yüksek saptanmıştır. Preeklampside MR-proADM düzeyleri ise inceledikleri iki çalışmada preeklampsi gebe kadınlarda yüksek bulunmuştur. Preeklampside inceledikleri bir diğer molekül olan kardiyak troponin-1 düzeylerindeki yüksekliğin doğrudan kardiyomyosit hasarını yansıtır iken; artış gösteren adrenomedullin ve MR-proADM'in ise kardiyovasküler sistemi ileri hasardan koruma amaçlı kompensatuar değişimler olabileceği şeklinde yorumlanmıştır [21].

Preeklampsi son organ hasarı, maternal endotel fonksiyon bozukluğu ve anti anjiyogenik faktörlerin plasentadan artmış salgılanması ile birliktelik gösteren bir

gebelik komplikasyonudur [1,19]. Preeklampsideki maternal endotelial disfonksiyonun plasentadan salgılanan antianjiyogenik faktörlerin yüksek düzeyde salgılanması ve pro anjiyogenik moleküllerin düzeyinde ise azalmanın sonucunda olabileceği öne sürülmüştür. Adrenomedullin kan basıncı ve vasküler bütünlüğü dengeleyen bir pro anjiyogenik peptid hormon olup plasenta, damar endotel ve düz kas hücrelerinden yüksek düzeyde eksprese edilir. Diğer insan organ dokularına kıyasla plasentadan fazla eksprese edilmesi trofoblast implantasyonu ve anjiyogenesis üzerine rol oynayabileceğini düşündürür. Whigham ve arkadaşlarının longitudinal çalışmasında preeklampsi ve sağlıklı gebe kadınlarda adrenomedullin ile adrenomedullin mRNA'sı dolaşımında, damar endotelinde ve plasental dokuda incelenmiştir. Hem 28. Hem de 36. gestasyonel haftada dolaşımdaki adrenomedullin mRNA'sındaki azalma term dönemde preeklampsi gelişimi olan gebe kadınlarda saptanmıştır. Term dönemde preeklampsi gelişen kadınlarda ayrıca dolaşımdaki Adrenomedullin mRNA'sı 10-12. gestasyonel haftalarda azalma göstermektedir. Ancak mRNA'da bu dönemdeki azalış adrenomedullin peptidinde saptanmamıştır [19].

Çalışmamızda bir çok kısıtlılık mevcut idi. İlk olarak çalışma grubu içerisinde patogenezi preeklampside farklılık gösteren gestasyonel hipertansiyon ile komplike gebe kadınlar bulunmuyordu. İkinci olarak maternal sistolik ve diastolik işlevler ekokardiyografik olarak değerlendirilememiştir. Son olarak nörotensin, vasoaktif intestinal peptid ve kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) gibi diğer vasodiyatör etkili peptidler incelenememiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda maternal serum adrenomedullin düzeylerinin sağlıklı gebe kadınlar ile preeklampsi gebe kadınlar arasında anlamlı fark göstermediğini bulduk. Adrenomedullin düzeyleri sistolik ve diastolik kan basınçları ile de korelasyon göstermiyordu. Preeklampsi patogenezinde adrenomedullin düzeylerinin olası yerini net olarak değerlendirmeyi amaçlayan çalışmalar daha geniş çalışma popülasyonunu içeren ve farklı kardiyovasküler hastalık alt tiplerinin de dâhil edildiği prospektif çalışmalar şeklinde planlanması önerilmektedir.

Teşekkür

Yazarlar istatistiksel analizlerdeki yardımlarından ötürü Uzman Dr. Hasan Taylan Yılmaz ve Uzman. Dr Hakan Çelik ile gramerdeki yardımlarından dolayı Uzm. Dr. Hüseyin Oğuz Yuvaç'a teşekkür ederler.

Çıkar Çatışmasızlığı

Yazarlar bu çalışmayla ilgili olarak aralarında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Craici IM, Wagner SJ, Bailey KR, Fitz-Gibbon PD, Wood-Wentz CM, Turner ST, et al. Podocyturia predates proteinuria and clinical features of preeclampsia: longitudinal prospective study. *Hypertension*. 2013;61:1289-96
2. Warrington JP, George EM, Palei AC, Spradley FT, Granger JP. Recent advances in the understanding of the pathophysiology of preeclampsia. *Hypertension*. 2013;62:666-73
3. George EM, Bidwell GL. STOX1: a new player in preeclampsia? *Hypertension*. 2013;61:561-63.
4. Hu W, Zhou PH, Zhang XB, Xu CG, Wang W. Plasma concentrations of adrenomedullin and natriuretic peptides in patients with essential hypertension. *Exp Ther Med*. 2015;9:1901-8.
5. Dikensoy E, Balat O, Pence S, Balat A, Cekmen M, Yurekli M. The changes of plasma malondialdehyde, nitric oxide, and adrenomedullin levels in patients with preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2009;28:383-9.
6. Lauria MR, Standley CA, Sorokin Y, Yelian FD, Cotton DB. Adrenomedullin levels in normal and preeclamptic pregnancy at term. *J Soc Gynecol Investig*. 1999;6:318-21.
7. Di Iorio R, Marinoni E, Letizia C, Alò P, Villaccio B, Cosmi EV. Adrenomedullin, a new vasoactive peptide, is increased in preeclampsia. *Hypertension*. 1998;32:758-63.
8. Minegishi T, Nakamura M, Abe K, Tano M, Andoh A, Yoshida M, et al. Adrenomedullin and atrial natriuretic peptide concentrations in normal pregnancy and preeclampsia. *Mol Hum Reprod*. 1999;5:767-70.
9. [No authors listed]. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2019;133:e1-e25.
10. Noori M, Donald AE, Angelakopoulou A, Hingorani AD, Williams DJ. Prospective study of placental angiogenic factors and maternal vascular function before and after preeclampsia and gestational hypertension. *Circulation*. 2010;122:478-87.
11. Zhu L, Sui L, Wu S, Wang L, Fu J, Wang X. Association between essential hypertension and three vasoactive peptides, urotensin II, endothelin and adrenomedullin. *Clin Exp Hypertens*. 2015;37:604-8.
12. Hu W, Zhou PH, Zhang XB, Xu CG, Wang W. Plasma concentrations of adrenomedullin and natriuretic peptides in patients with essential hypertension. *Exp Ther Med*. 2015;9:1901-8.
13. Ishihara T, Yokota N, Hisanaga S, Fujimoto S, Hirayama N, Kato J, et al. Increased plasma levels of mature form of adrenomedullin in patients with chronic renal failure. *Clin Nephrol*. 1999;52:119-22.
14. Hu W, Zhou PH, Zhang XB, Xu CG, Wang W. Pathophysiological functions of adrenomedullin and natriuretic peptides in patients with primary aldosteronism. *Endocrine*. 2015;48:661-8.
15. Jerat S, Morrish DW, Davidge ST, Kaufman S. Effect of adrenomedullin on placental arteries in normal and preeclamptic pregnancies. *Hypertension*. 2001;37:227-31.
16. Di Iorio R, Marinoni E, Scavo D, Letizia C, Cosmi EV. Adrenomedullin in pregnancy. *Lancet*. 1997;349:328.
17. Di Iorio R, Marinoni E, Letizia C, Villaccio B, Alberini A, Cosmi EV. Adrenomedullin production is increased in normal human pregnancy. *Eur J Endocrinol*. 1999;140:201-206.
18. Marinoni E, Di Iorio R, Letizia C, Villaccio B, Scucchi L, Cosmi EV. Immunoreactive adrenomedullin in human fetoplacental tissues. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179:784-7.
19. Whigham CA, MacDonald TM, Walker SP, Pritchard N, Hannan NJ, Hastie R, et al. Circulating adrenomedullin mRNA is decreased in women destined to develop term preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2019;16:16-25.

20. Joosen AMCP, van der Linden IJM, Schrauwen L, Theeuwes A, de Groot MJM, Ermens AAM. Reference intervals and longitudinal changes in copeptin and MR-proADM concentrations during pregnancy. *Clin Chem Lab Med.* 2017;56:113-119
21. Alma LJ, Bokslag A, Maas AHEM, Franx A, Paulus WJ, de Groot CJM. Shared biomarkers between female diastolic heart failure and pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail.* 2017;4:88-98.