

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI**

**AĞIR PREEKLAMPSİDE
VEGF, PlGF, ANG-1, SVEGFR-1, ENDOGLİN VE ANG-2
SEVİYELERİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. GÖKBEN YÜKSEL**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. M. BABÜR KALELİ**

DENİZLİ-2009

Prof. Dr. M. Babür Kaleli danışmanlığında Dr. Gökben Yüksel tarafından yapılan “AĞIR PREEKLAMPSİDE VEGF, PIGF, ANG-1, SVEGFR-1, ENDOGLİN VE ANG-2 SEVİYELERİ” başlıklı çalışma jürimiz tarafından Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.

...../...../.....

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANI**

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
GEBELİKTE HİPERTANSİF HASTALIKLAR	3
Gestasyonel Hipertansiyon.....	3
Kronik Hipertansiyon.....	3
Süperimpoze preeklampsi.....	3
Eklampsi	3
Preeklampsi	3
PREEKLAMPSİ	4
Tanım ve Önemi.....	4
Epidemiyoloji	4
Sınıflandırma	5
Patofizyoloji	6
Tanı	7
Preeklampsi Komplikasyonları.....	9
Preeklampside Yönetim Seçenekleri.....	9
Preeklampsinin Tekrarlama Riski	12
Preeklampsinin Önlenmesi.....	12
PREEKLAMPSİ VE ANJİYOGENİK	
FAKTÖRLER	12
GEREÇ VE YÖNTEM	16
BULGULAR	18
TARTIŞMA	24
SONUÇLAR	34
ÖZET	35

YABANCI DİL ÖZETİ.....	37
KAYNAKLAR39

TABLULAR ÇİZELGESİ

Tablo Adı	Sayfa No
Tablo-1: Preeklampsi Risk Faktörleri.....	4
Tablo-2: Ağır Preeklampsi Tanı Kriterleri.....	5
Tablo-3: <i>HELLP</i> Sendromu Tanı Kriterleri.....	9
Tablo-4: Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri.....	18
Tablo-5: Anjiyogenik Faktörlerin Gruplara Göre Değerlendirmesi.....	19
Tablo-6: Preeklampsi tanısını koymada anjiyogenik moleküllerin performansı.....	23

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Şekil Adı	Sayfa No
Şekil-1: Preeklamptik Grupta ve Kontrol Grubunda Serum <i>VEGF</i> Seviyeleri (pg/ml).....	19
Şekil-2: Preeklamptik Grupta ve Kontrol Grubunda Serum <i>PlGF</i> Seviyeleri (pg/ml).....	20
Şekil-3: Preeklamptik Grupta ve Kontrol Grubunda Serum <i>sVEGFR-1</i> Seviyeleri (pg/ml).....	20
Şekil-4: Preeklamptik Grupta ve Kontrol Grubunda Serum <i>Ang-1</i> Seviyeleri (ng/ml).....	21
Şekil-5: Preeklamptik Grupta ve Kontrol Grubunda Serum <i>Ang-2</i> Seviyeleri (pg/ml).....	21
Şekil-6: Preeklamptik Grupta ve Kontrol Grubunda Serum <i>Endoglin</i> Seviyeleri (ng/ml).....	22

KISALTMALAR

- VEGF:**.....Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü
- PIGF:**Plasental Büyüme Faktörü
- Ang-1:***Angiopoietin-1*
- sVEGFR-1:**.....*VEGF* Reseptör 1'in Çözünebilen Formu
- Ang-2:***Angiopoietin-2*
- HELLP:**.....H: Hemoliz, EL: Yükselmiş Karaciğer Enzimleri, LP: Düşük Trombosit Sayısı
- IUGR:**.....İntrauterin Gelişme Geriliği
- SVO:**Serebrovasküler Olay
- VEGFR-1:**.....*VEGF* Reseptör 1
- flt-1:**.....Fims Benzeri Tirozin Kinaz
- VEGFR-2:**.....*VEGF* Reseptör 2
- KDR:**.....Kinaz Bağımlı Reseptör
- flk-1:**.....Fetal Karaciğer Kinazı 1
- VEGFR-3:**.....*VEGF* Reseptör 3
- NO:**.....Nitrik Oksit
- mRNA:**.....Mesajcı Ribonükleikasit
- TGF:**.....Transforme Edici Büyüme Faktörü
- ACOG:**.....*American College of Obstetricians and Gynecologists*
- ark:**.....arkadaşları
- MgSO₄:**.....Magnezyum Sülfat
- PAÜTF:**.....Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
- ELISA:**.....*Enzyme Linked Immun Sorbent Assay*
- SPSS:**.....*Statistical Package for Social Sciences*
- BMI:**.....Vücut kitle indeksi
- MAP:**.....Ortalama arteriyel basınç
- Ort:**.....Ortalama
- st. Sapma:**.....Standart Sapma
- CI:**.....*confidence interval*
- ROC:**.....*receiver operator characteristic*

GİRİŞ

Preeklampsi gebeliğin yirminci haftasından sonra ortaya çıkan, hipertansiyon ve proteinüri ile karakterize, multisistemik bir gebelik hastalığıdır. Irksal ve bölgesel farklılıklar gözlenmesine karşın bütün gebeliklerin yaklaşık %5-7 sinde gözlenir(1,2).

Preeklampsi halen tüm dünyada maternal ve perinatal mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerindedir(3,4). Preeklampsinin potansiyel fetal komplikasyonları; düşük doğum kilosu, intrauterin gelişme geriliği(*IUGR*), prematur doğum ve fetal ölümdür. Maternal komplikasyonlar ise; renal yetmezlik, *HELLP* sendromu (H:Hemoliz EL:Yükselmiş karaciğer enzimleri, LP:Düşük trombosit sayısı), karaciğer yetmezliği, serebral ödem ve nadiren maternal ölümdür. Ayrıca preeklampsi geçirmiş olmanın, yaşamın ileriki zamanlarında metabolik sendromun çeşitli komponentleri ve sonuçları için predispozan olduğuna dair kayda değer kanıtlar vardır(1). Bu nedenle preeklampside etkin önleme, erken tanı ve tedavi stratejilerine ihtiyaç vardır. Ancak ne yazık ki preeklampsinin patonegezi hala tam olarak bilinmemektedir ve bu durum hastalığın optimum yönetimini sınırlandırmaktadır.

Preeklampsinin patogenezi ile ilgili çeşitli hipotezler ileri sürülmektedir. En çok üzerinde durulan hipotezlerden biri de plasental anjiyogenezis ve gelişimin inkomplet oluşuna bağlı uteroplental yetmezlik oluştuğudur(5,6,7). Yeterli plasantasyon çeşitli anjiyogenik ve antianjiyogenik proteinlerin hassas dengesiyle sürdürülen vaskülogenezise ihtiyaç duyar. Son yıllarda yapılan çalışmalarda preeklampside anjiyogenik ve antianjiyogenik proteinlerin dolaşımdaki seviyelerinin değişmesinin endotel disfonksiyonuna sebep olduğu bulunmuştur. Bu bilgidan yola çıkılarak preeklampsinin primer olarak vasküler endotelin bir hastalığı olduğu teorisi ortaya atılmıştır ve hastalığın progresyonu yavaşlatacak tedavi modaliteleri bu konu ile bağlantılı olarak yürütülmektedir(1).

Biz çalışmamızda ağır preeklampsi hastalarında Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (*VEGF*), Plasental Büyüme Faktörü (*PIGF*) ve *Angiopietin-1*

(*Ang-1*) gibi anjiyogenik ve *VEGF* reseptör 1'in çözünebilen formu (*sVEGFR-1*), *endoglin* ve *Angiopoietin-2*(*Ang-2*) gibi antianjiyogenik proteinlerin serum seviyelerindeki değişimlerin tanımlanması ve bu moleküllerin belirlenen *cut off* değerlerine göre hastalığın teşhisindeki etkinliğinin saptanması.

GENEL BİLGİLER

GEBELİKTE HİPERTANSİF HASTALIKLAR

Gebeliğin hipertansif hastalıkları tüm gebeliklerin %12-22 sinde gözlenir ve maternal ve perinatal morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerindedir (3,4,8).Amerikan ulusal yüksek kan basıncı eğitim programı gebelikte yüksek kan basıncı üzerine çalışma grubu raporunda gebeliğin hipertansif hastalıkları beş gruba ayrılmıştır(9).

1.Gestasyonel Hipertansiyon

Kan basıncı ilk kez gebelikte sistolik 140 mmHg , diastolik 90 mmHg ve üzerinde saptanan ve proteinürisi olmayan hastaları kapsar. Bu hastalarda postpartum 6. haftaya kadar kan basıncı normale döner(10).

2.Kronik Hipertansiyon

Gebelik öncesi veya gestasyonel trofoblastik hastalık yokluğunda, 20. gebelik haftasından önce kan basıncı sistolik 140 mmHg, diastolik 90 mmHg ve üzerinde saptanması veya ilk olarak 20. gebelik hastasından sonra saptanan ancak postpartum 6 hafta sonra sebat eden hipertansiyondur(10).

3.Süperimpoze Preeklampsi

Hipertansiyonu olan ancak 20. gebelik haftasından önce proteinürisi olmayan bir hastada 24 saatte 300 mg'dan fazla proteinüri gelişmesi veya 20. gebelik haftasından önce hipertansiyon ve proteinürisi olan bir hastada proteinüri ve kan basıncında ani artış veya *HELLP* sendromu gelişmesidir(8,10).

4.Eklampsi

Preeklampsi kriterlerini taşıyan bir gebede nörolojik ve metabolik hastalıkların yokluğunda meydana gelen grand mal konvülziyonlardır(8).

5.Preeklampsi

PREEKLAMPSİ

Tanım ve Önemi

Daha önce normal kan basıncı değeri olan bir gebede 20. gebelik haftasından sonra sistolik kan basıncının 140 mmHg ve/veya diastolik kan basıncının 90 mmHg ve üzerinde ölçülmesi ile birlikte, 24 saatlik idrarda 300 mg ve üzeri protein atılımı gözlenmesi olarak tanımlanmıştır(11).

Preeklampsi, obstetrik alanındaki gelişmelere rağmen hala maternal ve perinatal mortalite ve morbiditenin önemli sebeplerindendir(3,4). Perinatal olumsuz sonuçlar prematüre doğum, *IUGR*, düşük doğum ağırlığı nedeniyle gözlenir(1). Preeklampsiye bağlı maternal morbidite oranı 1.5/100.000 canlı doğumdur. Maternal mortalite serebrovasküler olay, *HELLP* sendromu, renal ve hepatik yetmezlik gibi preeklampsinin ciddi komplikasyonlarına bağlıdır(12).

Bunun da ötesinde gebeliğinde preeklampsi hastalığına yakalanan bir kadında son yıllarda patogeneizde önemli rol oynadığı saptanmış olan endotelial disfonksiyonun gebelik sonrası dönemde de devam ettiği ve preeklampsinin yaşamın ileriki zamanlarında metabolik sendromun çeşitli komponentleri ve sonuçları için predispozan olduğuna dair kayda değer kanıtlar vardır(1,13).

Epidemiyoloji

Preeklampsi genel olarak genç nullipar hastalığı olarak bilinir. Çeşitli çalışmalarda ırksal ve bölgesel farklılıklar saptanmış olmasına rağmen preeklampsi tüm gebeliklerin yaklaşık % 5-7' sinde gözlenir(1,2). Hastalığın insidansını etkileyen pek çok risk faktörü vardır(Tablo-1).

Tablo-1: Preeklampsi Risk Faktörleri

1. Nulliparite
2. Anne yaşının 18'in altı ve 35'in üstü olması
3. Önceki gebeliğinde gebeliğe bağlı hipertansif hastalık veya preeklampsi geçirmiş olmak
4. Anne veya kız kardeşte preeklampsi öyküsü olması

5. oğul gebelik, polihidroamniyoz, mol gebeliği, hidrops fetalis varlığı
 6. Annede sistemik hastalık varlığı (hipertansiyon, diabetes mellitus, sistemik lupus eritematozus, bağ doku hastalıkları, otoimmün hastalıklar, kronik böbrek yetmezliği)
 7. Obezite
 8. Siyah Irk
 9. Düşük sosyoekonomik düzey
-

Sigara kullanımı ve plasenta previa ile birlikte gebelikte hipertansif hastalıkların görülme sıklığının azaldığı gözlenmiştir(10).

Sınıflandırma

Preeklampsi, hafif preeklampsi ve ağır preeklampsi olarak iki gruba ayrılır. Preeklampsili bir hastada aşağıdaki bulgulardan en az bir tanesinin bulunması hastayı ağır preeklampsi yapar(11).

Tablo-2: Ağır Preeklampsi Tanı Kriterleri(11)

- 1- En az 6 saat arayla yapılan iki ölçümde sistolik kan basıncının 160 mmHg, diastolik kan basıncının 110 mmHg ve üzeri ölçülmesi
 - 2- 24 saatlik idrarda 5 gr ve üzeri proteinüri saptanması veya en az 4 saat arayla yapılan iki rastgele alınmış idrar örneğinde dipstikle 3 pozitif ya da daha fazla proteinüri saptanması
 - 3- Oligüri (24 saatlik idrar çıkışının 500 ml'den az olması)
 - 4- Serebral ya da vizüel bozukluklar (göz dibi muayenesinde papilla ödemi, eksüda ya da hemoraji saptanması)
 - 5- Pulmoner ödem veya siyanoz
 - 6- Epigastrik ağrı veya sağ üst kadranda ağrısı
 - 7- Karaciğer fonksiyonlarının bozulması
 - 8- Trombositopeni
 - 9- Fetal büyüme geriliği
-

Patofizyoloji

Preeklampside muhtemel vazospazm, iskemi ve endotelial disfonksiyon sonucunda organ ve sistemlerde bazı değişiklikler olmaktadır.

Normal gebelikte uterin damarlar gebeliğin devamı için uterin kan akımında kantitatif bir artışı sağlamaya yönelik bir takım fizyolojik değişikliklere uğrarlar. Spiral arterlerin hem desidual hem de myometrial kısımları ve radial arterlerin distal kısımları bu fizyolojik değişikliklerden etkilenir. Bu fizyolojik değişim esnasında sitotroblastik hücreler maternal damarların lümenine göç ederler ve uteroplental kapillerler birbirleriyle buluşur.

Sitotroblastların istilası damar duvarında dezorganizasyona, muskularis tabakasının kaybolmasına ve lamina elastika internanın ayrılmasına yol açar. Bu proçes iki aşamada gerçekleşir. Birinci aşama 6-8. gebelik haftasında başlar, yaklaşık 10-12. haftada tamamlanır ve spiral arterlerin desidual segmentlerini kapsar, ikinci aşama ise 12. gebelik haftası civarında başlar, yaklaşık 16-18. hafta civarında tamamlanır ve spiral arterlerin myometrial segmentlerini kapsamaktadır(14). Bunun sonucunda 15-20 mikron olan spiral arterlerin çapları 300-500 mikrona çıkmakta, spiral arterler düşük dirençli, yüksek akımlı damarlara dönüşmektedir(7,15,16). Preeklampside ise trofoblastik invazyon sadece desidual segmentte meydana gelmektedir. Myometrial damar invazyonunun yetersizliği nedeniyle uteroplental akım, gebeliğin ilerleyen dönemlerindeki ihtiyacı karşılayamamakta ve komplikasyonlar gelişmektedir (17-18).

Kardiyak atım normal gebeliğin birinci trimestrında artar ve gebelik öncesi seviyesinin %30-50 daha fazlasına ulaşır. Bu artış preeklampsili hastalarda daha belirgindir. Normal gebelikte vasküler total periferik rezistans %25 azalır, ancak preeklampside vasküler total periferik rezistans artar. Preeklampside anjiyotensin-2, katekolamin, vazopressin gibi basınç yaratan hormonlara artmış vasküler yanıt vardır. Ayrıca preeklampside plasenta, amnion sıvısı ve plazmada IL-2, IL-6, IL-12, TNF alfa ve neopterin seviyeleri artmıştır(8,19). Normal gebelikte prostasiklin yönünde hassas dengede olacak şekilde prostasiklin ve tromboksan A-2 artar; ancak preeklampside ise, tromboksan A-2 nin prostasikline oranı artmıştır. Normal

gebelikte ikinci trimester sonunda total kan hacmi %50 artar. Gestasyonel hipertansiyonda ise kan hacmindeki genişleme normal gebeliğe oranla %16 azalmıştır. Preeklampside görülen endotel hasarı, mikroanjyopatik hemolize, trombositopeni, anemi, alyuvarların fragmentasyonuna neden olabilir.

Renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızı normal gebelikte anlamlı olarak artar. Gestasyonel hipertansiyon olan kadınlarda termdeki normal gebe kadınlardaki ile karşılaştırıldığında renal perfüzyon ortalama %20 azalır ve glomerüler filtrasyon hızı yaklaşık %32 azalır. Preeklampsisi şiddeti arttıkça kreatinin klirensi azalır ve oligüri gelişir. Preeklampside renal biyopside karakteristik glomerüler kapiller endotel şişmesi ile birlikte endotel hücreleri arasında ve altında fibrinojen depolanması gözlenir. Bu lezyonlar Spargo ve ark. tarafından “glomerüler kapiller endoteliozis” olarak adlandırılır(8).

Preeklampside karaciğer lobülü kenarındaki periportal hemorajik nekroz serum karaciğer enzimlerinin yükselmesine neden olur. Bu lezyonlardan veya karaciğer kapsülünden kanama subkapsüler hematoma neden olabilir. Glisson kapsülünün gerilmesi bulantı, kusma, epigastrik veya sağ üst kadranda ağrısına neden olabilir ve bu semptomlar hepatik rüptür ve konvülsiyon öncesinde görülebilir(10).

Serebral vasküler direnç normal gebeliğe göre gestasyonel hipertansiyonda anlamlı olarak artmıştır. Eklampsisi nedeniyle ölen hastaların yaklaşık üçte birinde peteşiden hematoma kadar değişen şiddetlerde serebral kanamaları vardır. Baş ağrısı, baş dönmesi, kulak çınlaması ve bilinç değişiklikleri şiddetli preeklampside siktir ve yaklaşan eklampitik konvülsiyon öncesi görülebilir. Preeklampside görsel bozukluklar ve körlük görülebilir. Bu durumun retinal arter spazmı veya oksipital korteks iskemisi veya kanaması ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Prognoz iyidir ve görme yetisi genellikle bir haftada normale döner (8,10).

Tanı

Yan çevirme testi (rollover testi), anjiyotensin-2 testi, serum ürik asit düzeyi, üriner kalsiyum/kreatinin oranı, ikinci trimester serum biyokimyası down sendromu tarama markerleri, doppler çalışmaları gibi birçok klinik ve laboratuvar parametreleri

preeklampsiyi önceden tahmin etmede kullanılmıştır. Ancak preeklampsi için şu ana kadar kullanılmış hiçbir tarama testi güvenilir ve maliyet yararlı değildir(8,20,21).

American College of Obstetricians and Gynecologists(ACOG) tarafından preeklampsi tanı kriterleri; 20. gebelik haftasından sonra, daha önceden normal kan basıncı ölçüleri olan gebe kadında sistolik kan basıncının 140 mmHg ve/veya diastolik kan basıncının 90 mmHg ve üzerinde ölçülmesi, 24 saatlik idrarda 300 mg ve üzerinde protein atılımı olarak belirlenmiştir(11).

Kan basıncı, ırk, obezite, sigara içimi, postür, anksiyete ve dinlenme durumları ile yakın ilişkilidir(22). Kan basıncının en doğru ölçümü hasta sol yana yatmış pozisyonda iken her iki koldan ölçülen kan basıncının ortalaması ile sağlanır ve diastolik kan basıncı için sesin kaybolduğu basınç(*korotkoff* faz-V) dikkate alınmalıdır(23). Daha önceleri sistolik kan basıncının 30 mmHg, diastolik kan basıncının 15 mmHg ve üzerinde artış göstermesi preeklampsi tanısında kullanılan bir kriterdi; ancak Levine ve ark. bu değerlerin sonuçlar üzerine etkili bir prognostik faktör olmadığını göstermişlerdir(24).

Proteinüri, glomerüler endotelyal disfonksiyon nedeniyle oluşmaktadır. Yapılan çalışmalarda dipstik ile tespit edilen proteinüri düzeyi ve 24 saatlik idrardaki proteinüri düzeyi arasında zayıf bir korelasyon saptanmıştır. Bu yüzden proteinüri tayini için ana belirleyici test 24 saatlik idrar protein ölçümü olmalıdır(9). Daha önceden tanı kriterleri olarak belirlenen ödem, birçok normal gebe kadında görülebildiği için tanı kriteri olmaktan çıkarılmıştır(10).

Preeklampsi multisistemik bir hastalık olduğundan semptom ve bulguları pek çok hastalıkla benzerlik göstermektedir ve ayırıcı tanıya dikkat etmek gerekmektedir. Gebeliğin akut yağlı karaciğeri, trombotik trombositopenik purpura, hemolitik üremik sendrom, hepatit, pyelonefrit, safra kesesi hastalığı gibi pek çok hastalık preeklampsi ile benzerlik gösterir(8).

Preeklampsi Komplikasyonları

Preeklampsi, bir multi organ hastalığı olması nedeniyle hastalığın etkileri de birçok sistem ve organı etkilemektedir(25).

Fetal Komplikasyonlar

Fetal gelişme geriliği, perinatal ölüm, plasenta dekolmanı, prematüre doğum, oligohidramniyoz, fetal asfiksi.

Maternal Komplikasyonlar

Konvülsiyonlar, intrakranial kanama, körlük, kalp yetmezliği, pulmoner ödem, akut böbrek yetmezliği, karaciğer subkapsüler hematoma ve rüptürü, trombositopeni, dissemine intravasküler koagülasyon, *HELLP* sendromu(26).

HELLP Sendromu

Ağır preeklampsi ve eklampsi hastalarının %5-10 unda gözlenir. Sendroma %15 vakada hipertansiyon eşlik etmeyebilir, bazı vakalarda proteinüri bulunmayabilir. Tablo-3' te *HELLP* sendromu tanı kriterleri verilmiştir.

Tablo-3: *HELLP* Sendromu Tanı Kriterleri(8,10)

- 1- Hemoliz (anormal periferik yayma bulguları, total bilirubin> 1,2 mg/dl, laktat dehidrogenaz> 600 IU/L)
- 2- Karaciğer enzimlerinin yükselmesi [aspartat amino transferaz> 70 IU/L]
- 3- Düşük trombosit sayısı (trombosit< 100.000/mm³)

Preeklampsi Yönetim Seçenekleri

Hafif Preeklampside Yönetim

Preeklampsinin kesin tedavisi doğumdur, ancak doğuma karar verirken fetusun maturitesini de değerlendirmek gerekmektedir. Eğer gebelik term ise veya amniyosentez ile fetusun matur olduğu tespit edilmişse doğum gerçekleştirilebilir. Vajinal doğum tercih edilen doğum şeklidir ve servikal durum müsaitse doğum indüklenebilir. İmmatür fetuslarda fetal değerlendirme normal ve anne kan basıncı stabil ise fetal maturite oluşana kadar ve serviks olgunlaşana kadar

beklenebilir. Takipte yatak istirahati, hospitalizasyon ve antihipertansif tedavinin yararı gösterilememiştir(8).

Bekleme tedavisi sırasında bazı parametrelerin aralıklı olarak değerlendirilmesi gerekmektedir; günde 4 kez kan basıncı ölçümü, günlük idrar proteini ölçümü, haftada 2 kez karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ve tam kan sayımı, non-stress test ve biyofizik profil skorlama ile fetal değerlendirme yapılmalıdır. Bu parametrelerin bozulması durumunda doğum endikasyonu oluşur(8).

Ağır Preeklampside Yönetim

Ağır preeklampsi anne hayatını tehdit eden bir durumdur ve yönetimi yoğun bakım şartlarını taşıyan tersiyer merkezlerde yapılmalıdır. Ağır preeklampsi yönetimi; magnezyum sülfat ($MgSO_4$) ile konvülsiyonların önlenmesi, kan basıncının kontrol altına alınması, fetal ve maternal duruma göre vajinal veya sezeryan ile doğum şeklinde özetlenebilir.

Fetusun immatür olduğu ağır preeklampsili hastalarda fetusta gelişme geriliği veya fetal distress yokluğunda takibin nasıl sürdürüleceği konusunda ise çelişkiler vardır(8).

Konvülsiyonların Önlenmesi

ACOG travay ve postpartum dönemde preeklampsi ve eklampsi tanısı olan her hastaya $MgSO_4$ tedavisi önermektedir(27). Hafif preeklampsili hastalarda profilaktik $MgSO_4$ kullanımı konusunda fikir birliği olmamakla birlikte şiddetli preeklampsi ve eklampside etkisini destekleyen bulgular vardır. Magnezyumun tedavi edici plazma seviyesi 4-8 mg/dl olarak bildirilmiştir ve tedavi esnasında toksisitenin önlenmesine yönelik derin tendon refleksi, saatlik idrar çıkışı ve solunum hızı takibi yapılmalıdır. Magnezyum toksisitesi durumunda yavaş bir şekilde iv %10 kalsiyum glukonat ve nazal oksijen verilmelidir. Eğer toksisite geri dönmezse solunum, Mg düzeyi düşene kadar desteklenmelidir(8).

Alternatif antikonvulsan ilaçlar önerilmiştir. Fenitoin tercih edilecek ilaç olarak bildirilmiştir ancak eklampsideki güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanmamıştır(8).

Hipertansiyon Tedavisi

Hipertansiyon tedavisinde amaç, maternal serebrovasküler hasarı ve konjestif kalp yetmezliğini önlemek, aynı zamanda serebral perfüzyonu ve uteroplasental kan akımını yeterli düzeyde tutmaktır. Antihipertansif tedavi sistolik kan basıncı 180 mmHg veya diastolik kan basıncı 110 mmHg üzerine çıktığında önerilir(8,28,29). Preeklampside antihipertansif tedavide hidralazin, labetalol, nitroprusid, nifedipin, nikardipin kullanılabilir.

Doğum Şekli ve Anestezi

Preeklampside tercih edilen doğum şekli normal vajinal doğumdur. Ancak şiddetli preeklampsili veya eklampsili kadınlarda optimal doğum şeklini inceleyen randomize çalışmalar yoktur. Sezeryan ameliyatı kararı obstetrik nedenlerle verilmelidir ve bireyselleştirilmelidir.

Travay ve doğum için genel anestezi bölgesel anesteziye göre daha risklidir, bu nedenle bölgesel anestezi tercih edilen tekniktir(8).

HELLP Sendromunda Tedavi

HELLP sendromunda yönetim, şiddetli preeklampsi ve eklampsi yönetimi ile aynı prensipleri içerir. Laboratuvar bulgularını düzeltmeye yönelik yüksek doz kortikosteroid tedavisi denenmiştir. Önerilen protokol 6 saat arayla ilk iki doz 10 mg, son iki doz 6 mg iv. deksametazon uygulanmasıdır(30,31). Ancak bu uygulamanın maternal ve perinatal sonuçlar açısından anlamlı olumlu katkısı ise gösterilememiştir(32). *HELLP* sendromu gelişen bir gebede doğum mümkün olan en kısa zamanda gerçekleştirilmelidir. Postpartum dönemde hastalar en az 24-48 saat yoğun bakım şartlarında takip edilmelidir(30).

Preeklampsinin Tekrarlama Riski

Preeklampsi tekrarlama riski altta yatan bir hastalığın varlığı, genetik yatkınlık, eş değişikliği ve preeklampsinin şiddeti gibi faktörlerin etkisi altındadır. Yapılan bir çalışmada ağır preeklampsi veya eklampsili hastaların bir sonraki gebeliklerinde %19,5 hafif preeklampsi, %25,9 ağır preeklampsi ve %1,4 eklampsi geliştiği gözlenmiştir(33). *HELLP* sendromunun tekrarlama riski ise %5 olarak bildirilmiştir(34).

Preeklampsinin Önlenmesi

Protein veya tuz kısıtlaması, magnezyum, çinko, balık yağı veya antioksidan vitamin desteğinin preeklampsiyi önlemede yararlı olduğunu gösteren yeterli kanıt yoktur(35). Kalsiyum tedavisinin etkinliğini inceleyen *Cochrane* derlemesinde yüksek riskli grupta ve düşük kalsiyum alımı olan grupta kalsiyum desteğinin preeklampsi gelişme oranını azalttığı gösterilmiştir, ancak tedavinin perinatal sonuçlar üzerine olumlu bir etkisi gösterilememiştir(36). Günlük 60-100 mg aspirin desteğinin preeklampsiyi önlemede etkinliği ile ilgili çelişkili sonuçlar vardır. Preeklampside aspirin profilaksisinin etkinliğini inceleyen *Cochrane* derlemesinde aspirinin preeklampsi gelişme oranını %19 ve perinatal kayıp riskini ise %16 oranında azalttığı gösterilmiştir(37). Düşük doz aspirin tedavisine 14–16. gebelik haftalarında başlanması önerilmektedir ve bu tedavinin anne ve fetus açısından güvenli olduğu düşünülmektedir(38).

PREEKLAMPSİ VE ANJİYOGENİK FAKTÖRLER

Preeklampside yetersiz uteroplasental gelişime bağlı olarak meydana gelen hipoksik ortamın plasentadan maternal sistemik endotelyal disfonksiyona neden olan bazı anjiyogenik ve antianjiyogenik faktörlerin salınımına neden olduğu gösterilmiştir(39-43).

VEGF ve *PlGF*, *VEGF* ailesinin üyesidirler. *VEGF* ailesi üyeleri vücutta vaskülojeniz, anjiyogeniz ve kemotaksis gibi birçok fizyolojik ve kanser, neovasküler hastalıklar ve kronik inflamatuvar hastalıklar gibi birçok patolojik olayda

rol alırlar(44).*VEGF* ailesi bu etkilerini üç adet reseptör üzerinden yürütürler; *VEGFR-1* (*flt-1* veya fms benzeri tirozin kinaz), *VEGFR-2* (farede *flk-1* veya fetal karaciğer kinazı, insanda *KDR* veya kinaz bağımlı reseptör) ve *VEGFR-3*. Bu reseptörler üç bölümden oluşur; tirozin kinaz aktivitesi gösteren hücre içi bölüm, transmembranik bölüm ve immünoglobulin benzeri yapıda olan, ligand bağlayan hücre dışı bölüm(14,45,46).

VEGFR-1'in hücre-hücre veya hücre-matriks etkileşimlerinin kontrolü ile doku mimarisinin belirlenmesinde rolü olduğu gösterilmiştir. *VEGFR-2* endotel hücrelerinde mitoz ve permeabilite artışına aracılık eder. *VEGFR-3* ise lenfanjiyogenezde rol alır. *VEGF*, *VEGFR-1* ve *VEGFR-2* üzerinden etki gösterirken *PIGF* sadece *VEGFR-1*'e bağlanır(44).

VEGF birinci trimestrda plasental villöz trofoblastlardan, termde ekstravillöz trofoblastlardan ve doğum zamanı fetal ve maternal makrofajlardan salınır(14,39). *VEGF* endotel hücreleri için bilinen en özgül mitojendir. Vaskülogenez ve anjiyogenezde majör rol oynar. *VEGF* endotelyal hücrelerin migrasyon aktivitesini uyarır, endotel hücrelerini apoptozise karşı korur, anjiyogenez sırasında kapiller penetrasyonu sağlayan kollajenaz ve plazminojen aktivatörlerinin ekspresyonuna yardımcıdır, nitrik oksit(*NO*) salınımını ve *NO* aracılı vazodilatasyonu uyararak hipotansif etki yaratır ve kemotaksiste rol alır. Yararlı etkilerinin yanında *VEGF*'nin tümör anjiyogenezi ve tümör büyümesini arttırdığı, ayrıca tümörün hematojen yolla yayılmasında rolü olduğu gösterilmiştir. *PIGF* ise plasentadan salınan anjiyogenik bir moleküldür ve sadece *VEGFR-1*'e bağlandığından endotel hücreleri üzerinde, *VEGF* gibi mitojenik ve permeabilite arttırıcı etkisi yoktur(44).

sVEGFR-1, *VEGFR-1*'in transmembran ve stoplazmik etki alanı eksikliğinde sekrete edilen çözünebilir formda bir reseptördür ve *VEGFR-1* benzeri bir yapıdadır(20,39). *sVEGFR-1*, *VEGFR-1*'in kompetatif inhibitörü olarak görev yapmaktadır. *sVEGFR-1* *VEGF*, *PIGF* ve *VEGF* ailesinin diğer üyeleri için reseptör bağlanma noktası gibi davranır ve bu moleküllerin biyolojik aktivitelerini yapmalarına engel olur(15,39,44). Preeklampatik hastalarda *sVEGFR-1*'in maternal plazmada ve amniyotik sıvıda seviyelerinin yükseldiği ve plasental *mRNA*

ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir(15,39,40). *sVEGFR-1*'in maternal sirkülasyonda artması *VEGF* ve *PIGF*'nin azalmış seviyeleriyle sonuçlanır, bu da preeklampsideki antianjiyogenik duruma katkıda bulunur(39,40).

PIGF kan seviyeleri normalde ilk iki trimester boyunca artar, pik seviyesine 29-32. gebelik haftalarında ulaşır ve sonrasında terme doğru azalır(47). Preeklampitik hastalarda *PIGF*'nin doğum sonrası kan seviyeleri ile doğum öncesi kan seviyeleri benzerdir, bu durum plasentadan üretilen *PIGF*'nin gebelikte *sVEGFR-1* ile nötralizasyonuna bağlanmıştır(48). *sVEGFR-1* seviyeleri ise sağlıklı gebelerde ve preeklampitiklerde doğum sonrası ilk hafta boyunca düşer(49-51).

sVEGFR-1 seviyelerinin yüksekliğinin preeklampsi patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. *sVEGFR-1* vazokonstriktör değildir ancak in vitro olarak *VEGF* ve *PIGF*'nin etkilerini inhibe ettiği ve dolaşımdaki seviyelerinin kronik yüksekliğinin kan basıncında yükselme ile sonuçlandığı gösterilmiştir(40,49). Maynard ve ark. gebe ratlarda, intravenöz *sVEGFR-1* verilmesiyle hipertansiyon ve proteinüri gösteren renal disfonksiyon gözlediklerini bildirmişlerdir(49).

Angiopoietin'ler anjiyogenezde etkili diğer büyüme faktörleridir. Bu faktörler anjiyogenezin daha geç safhalarında etkilidirler. *Ang-1* ve *Ang-2* benzer yapıda olan ancak biyolojik aktiviteleri farklı iki moleküldür. Bu moleküller endotel hücrelerden ve hematopoietik hücrelerden salgılanan *Tie-2* reseptörüne bağlanır. *Tie-2*, *VEGF* aktivitesinin sonrasında ortaya çıkan anjiyogenik yeniden yapılanma ve vasküler stabilizasyona aracılık eder(52-54).

Ang-1, anjiyogenik bir moleküldür ve *VEGF* tarafından indüklenen vaskülogenezde, damar stabilizasyonundan sorumludur. *Ang-2*, *Ang-1* in kompetitif inhibitörüdür. *Ang-2* damar endotelinde hücreler arası bağlantıları açarak *VEGF* gibi anjiyogenez aktivatörlerinin bu bölgeye etki etmesine izin verir. Ortamda *VEGF* varlığında *Ang-2* vasküler büyümeyi indükler ancak *VEGF* yokluğunda *Ang-2*'nin etkisi vasküler regresyon yönündedir(54). Hayvan deneylerinde *Ang-2* ve *Tie-2* ile ilgili anormalliklerin plasental yetmezliğe ve *IUGR* oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir(55).

Bu iki büyüme faktörü ile ilgili yapılmış kısıtlı sayıda çalışmada preeklampside *Ang-1* seviyelerinin yükseldiği, *Ang-2* seviyelerinin ise düştüğü tespit edilmiştir(52).

Endoglin, diğer adıyla *CD105*, endotelial hücre ve plasental sinsityotrofoblast hücre yüzeyinden yoğun miktarda salınan bir transmembran glikoproteindir(56,57). *Endoglin*, *TGF-beta* ailesi için reseptör kompleksinin bir komponentidir ve *TGF-beta1* ve *TGF-beta3*'ün intraselüler sinyal mediyatörleri ve bunlara bağlı transkripsiyonel molekülleri üzerindeki etkilerini modüle eder(56,58). *Endoglin* invitro olarak kapiller formasyonunu inhibe eder, invivo ise vasküler permabilite artışını ve hipertansiyonu indükler(58). Ayrıca *endoglinin* endotelial *NO* sinyallerini inhibe ettiği ileri sürülmektedir(3).

Endoglin kan seviyeleri anjiyogenik tümörlerde, neovaskularizasyonda, miyeloid malignansilerde ve preeklampitik gebelerde yükselir(56-59). Bu yükseliş, preeklampsinin klinik bulgularının ortaya çıkışından 2–3 ay önce başlar ve artan seviyeler doğum sonrası düşer(58). Bundan dolayı *endoglinin* preeklampside ana kaynağının plasenta olduğu düşünülmektedir(56).

sVEGFR-1 ve *endoglinin* kullanıldığı hayvan modellerinde hipertansiyon, proteinüri, glomerüler endoteliozis ve *HELLP* sendromunun özelliklerini gösteren preeklampsi benzeri klinik gözlenmiştir(43,58).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma öncesi Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi(PAÜTF) Dekanlığı Tıbbi Etik Kurulu Başkanlığı'ndan 28.04.2008 tarih ve 2008/5 sayılı karar ile çalışmanın yapılmasında tıbbi etik açısından sakınca olmadığına dair onay alındı.

Çalışmaya Mayıs 2008 ile Mayıs 2009 tarihleri arasında PAÜTF Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvuran 39 ağır preeklampatik gebe kadın vaka grubu olarak ve 49 sağlıklı gebe kadın kontrol grubu olarak dahil edildi. Ağır preeklampsi tanısını koymak için *ACOG* 2002(11) ağır preeklampsi kriterleri kullanıldı. Olguda; en az 6 saat arayla yapılan iki ölçümde sistolik kan basıncının 160 mmHg ve üzeri, diastolik kan basıncının 110 mmHg ve üzeri ölçülmesi, 24 saatlik idrarda 5 gr ve üzeri proteinüri saptanması veya en az 4 saat arayla yapılan iki rastgele alınmış idrar örneğinde dipstikle 3 pozitif ya da daha fazla proteinüri saptanması, oligüri, serebral ya da vizüel bozukluklar, pulmoner ödem veya siyanoz, epigastrik ağrı veya sağ üst kadranda ağrısı, karaciğer fonksiyonlarının bozulması, trombositopeni, fetal büyüme geriliği kriterlerinden en az birinin saptanması ağır preeklampsi olarak kabul edildi.

Diabetes mellitus, kronik hipertansiyon, tromboemboli, trombofili, karaciğer veya renal hastalık öyküsü olan gebeler, fetal anomalisi olan veya çoğul gebeliği olan gebeler çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubuna obstetrik anamnezinde daha önceki ve şimdiki gebeliğinde önemli bir patolojisi (plasenta previa, *IUGR*, plasenta dekolmanı vb.) olmayan gebeler dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen tüm gebelerin ayrıntılı anamnezleri alınarak obstetrik değerlendirmeleri yapıldı. Gebelerin yaşları, gebelik haftaları, boyları, kiloları, kan basıncı ölçümleri, varsa önceki gebelik öyküleri kaydedildi. Gebelerin *VEGF*, *PIGF*, *Ang-1*, *sVEGFR-1*, *endoglin* ve *Ang-2* serum seviyeleri tayini için düz tüpe 5 cc venöz kan alındı. Alınan kan örnekler 4500 devir/dakika serum ayrılana kadar 7 dakika santrifüj edildi. Ayrılan serumlar test gününe kadar -20°C'de derin dondurucuda saklandı.

Test günü, serum örnekleri PAÜTF merkez laboratuvarında, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı araştırma görevlisi doktorları ve laboratuvar görevlileri tarafından çalışıldı.

Örnekler Biotek_ELx808 cihazında *ELISA (Enzyme Linked Immun Sorbent Assay)* yöntemi ile çalışıldı.

VEGF, Human VEGF İmmunassay Kit (İnvitrogen Corporation Camarillo, USA Catalog # KHG0112 / KHG0111, LOT:449509A) ELISA kiti ile, PlGF, Human VEGF / PlGF Heterodimer İmmunassey Kit (R&D SYSTEM, İnc. Minneapolis, USA. Catalog # DVPH00, LOT:260759) ELISA kiti ile, Ang-1, Human Angiopoietin-1 İmmunassey Kit (R&D SYSTEM, İnc. Minneapolis, USA. Catalog # DANG10, LOT:261959) ELISA kiti ile, sVEGFR-1, Human sVEGFR-1 İmmunassey Kit (İnvitrogen Corporation Camarillo, USA Catalog # KHR0111, LOT:540195A) ELISA kiti ile, endoglin, Human Endoglin / CD105 İmmunassay Kit (R&D SYSTEM, İnc. Minneapolis, USA. Catalog # DNDG00, LOT:259966) ELISA kiti ile, Ang-2, Human Angiopoietin-2 İmmunassay Kit (İnvitrogen Corporation Camarillo, USA Catalog # KHC1641, LOT:299825C) ELISA kiti ile çalışıldı.

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistiksel analizler için *SPSS(Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.00* programı kullanıldı.

İstatistiksel değerlendirmede tanımlayıcı istatistiksel metodların(ortalama, standart sapma) yanı sıra, niceliksel verilerin karşılaştırmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında *student t* testi, niteliksel verilerin karşılaştırmalarında ise Ki-kare testi ile *Fisher's Exact* Ki-kare testi kullanıldı. Niceliksel verilerin birbirleriyle karşılaştırılmasında *Pearson* korelasyon analizleri kullanıldı. Sonuçlar %95lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışma, Mayıs 2008 ile Mayıs 2009 tarihleri arasında PAÜTF Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda yaşları 19 ile 41 arasında değişmekte olan 39'u ağır preeklampatik ve 49'u sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 88 kadın olgu üzerinde yapılmıştır. Olguların demografik ve klinik bulguları Tablo-4'te gösterilmiştir. Preeklampatik gruptaki hastaların hepsi ACOG 2002 bültenindeki ağır preeklampsi kriterlerine uymaktadır.

Tablo-4: Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri

Parametre	Ağır preeklampsi grubu N=39 Ort. ± st. sapma	Kontrol grubu N=49 Ort. ± st. sapma	P değeri
Yaş	30,4±6,1	29,9±4,1	>0,05
Gebelik haftası	33,1±3,4	34,1±3,2	>0,05
BMI(kg/m ²)	27,9±2,1	26,9±1,7	0,01*
MAP (mmHg)	133,2±7,9	81,9±6,9	<0,001**

* p<0,05 , ** p<0,01 , BMI:Vücut kitle indeksi , MAP:Ortalama arteriyel basınç

Ort: ortalama , st. sapma: standart sapma

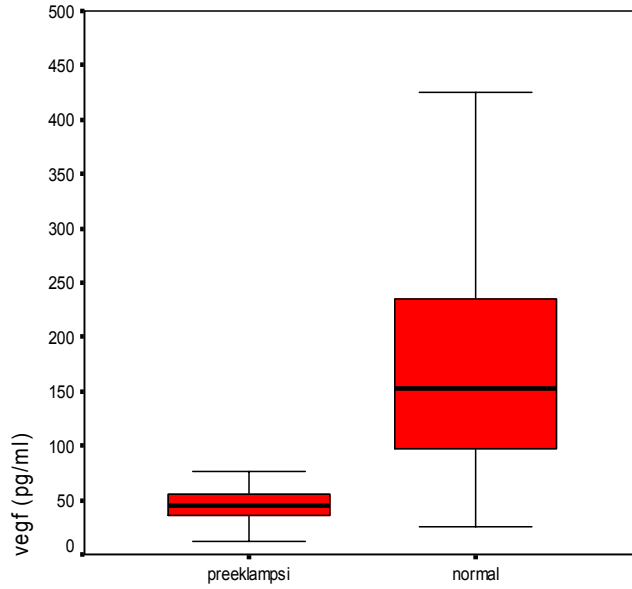
Preeklampatik grup ile kontrol grubu arasında yaşa göre ve gebelik haftasına göre farklılık saptanmadı(30,4±6,1'e karşı 29,9±4,1 ve 33,1± 3,4'e karşı 34,1±3,2; p>0,05).

Preeklampatik grup ile kontrol grubu arasında BMI ve MAP'a göre ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı(27,9±2,1 kg/m²'ye karşı 26,9±1,7 kg/m²; p=0,01, 133,2±7,9 mmHg'ya karşı 81,9±6,9 mmHg; p<0,001).

Tablo-5: Anjiyogenik Faktörlerin Gruplara Göre Değerlendirmesi

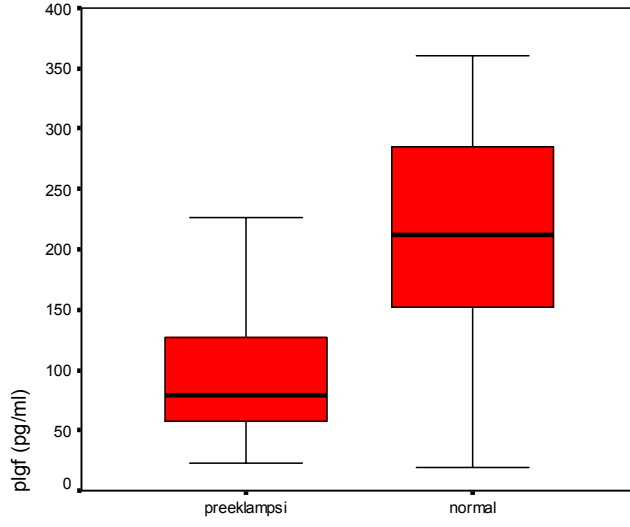
Parametre	Ağır preeklampsi grubu N=39		Kontrol grubu N=49		P değeri
	Ort. ± st. sapma	%95 CI	Ort. ± st. Sapma	%95 CI	
<i>VEGF</i> (pg/ml)	47,7±19,3	39,2-50,2	182,8±121,3	148,3-229,8	<0,001**
<i>PlGF</i> (pg/ml)	92,7±50,9	75,4-110	217,4±82,3	188-240,8	<0,001**
<i>sVEGFR-1</i> (pg/ml)	3035,8±417,3	2894,6-3177	1464,9±545,7	1292,7-1637,2	<0,001**
<i>Ang-1</i> (ng/ml)	15,5±9,3	12,4-18,7	10,8±5,1	9-12,3	0,009**
<i>Ang-2</i> (pg/ml)	3712,4±832,6	3430,7-3994,1	16209,7±13251,7	12027-20392,4	<0,001**
<i>Endoglin</i> (ng/ml)	24,4±2,1	23,65-25,1	13,5±7,2	11,2-15,8	<0,001**

** p<0,01 , ort:ortalama , st.sapma:standart sapma , CI: confidence interval



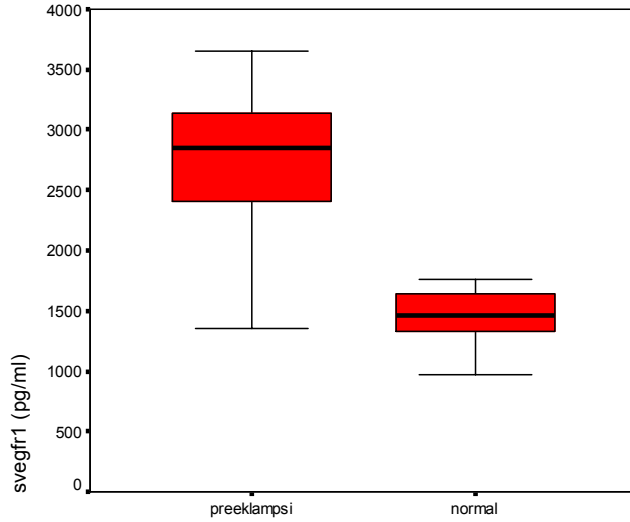
Şekil-1: Preeklampşik Grupta Ve Kontrol Grubunda Serum *VEGF* Seviyeleri (pg/ml)

Preeklampşik grup ile kontrol grubu arasında *VEGF* seviyelerine göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı fark saptandı(47,7±19,3 pg/ml'ye karşı 182,8±121,3 pg/ml; p<0,001). Preeklampşik grupta *VEGF* seviyeleri kontrol grubundan daha düşüktü.



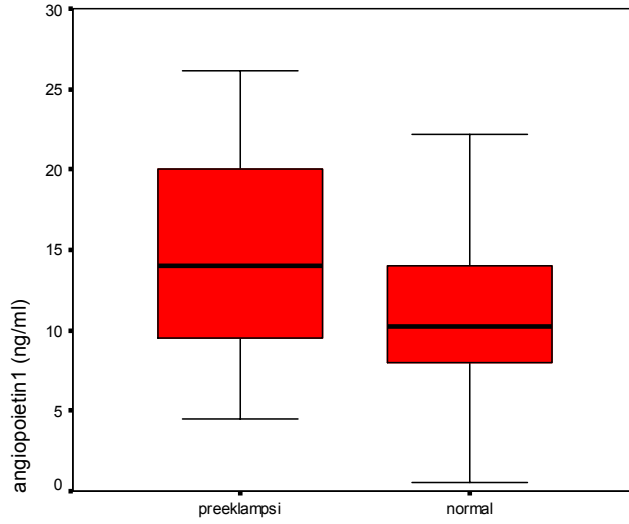
Şekil-2: Preeklampatik Grupta Ve Kontrol Grubunda Serum *PIGF* Seviyeleri (pg/ml)

Preeklampatik grup ile kontrol grubu arasında *PIGF* seviyelerine göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı fark saptandı ($92,7 \pm 50,9$ pg/ml'ye karşı $217,4 \pm 82,3$ pg/ml; $p < 0,001$). Preeklampatik grupta *PIGF* seviyeleri kontrol grubundan daha düşüktü.



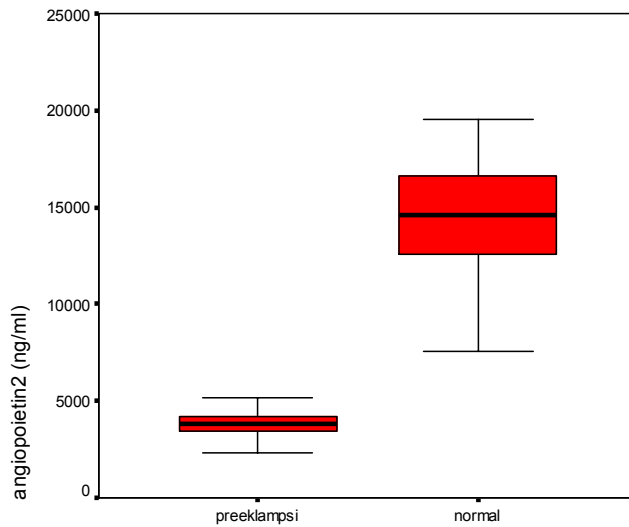
Şekil-3: Preeklampatik Grupta ve Kontrol Grubunda Serum *sVEGFR-1* Seviyeleri (pg/ml)

Preeklampitik grup ile kontrol grubu arasında *sVEGFR-1* seviyelerine göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı fark saptandı($3035,8 \pm 417,3$ pg/ml'ye karşı $1464,9 \pm 545,7$ pg/ml; $p < 0,001$). Preeklampitik grupta *sVEGFR-1* seviyeleri kontrol grubundan daha yüksekti.



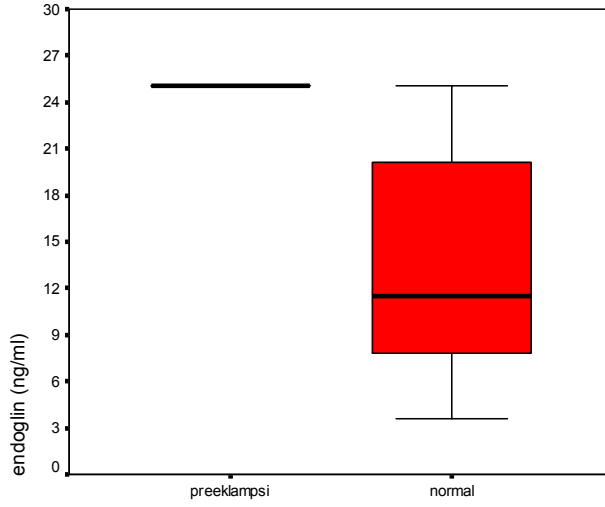
Şekil-4: Preeklampitik Grupta Ve Kontrol Grubunda Serum *Ang-1* Seviyeleri (ng/ml)

Preeklampitik grup ile kontrol grubu arasında *Ang-1* seviyelerine göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı fark saptandı($15,5 \pm 9,3$ ng/ml'ye karşı $10,8 \pm 5,1$ ng/ml; $p = 0,009$). Preeklampitik grupta *Ang-1* seviyeleri kontrol grubundan daha yüksekti.



Şekil-5: Preeklampitik Grupta ve Kontrol Grubunda Serum *Ang-2* Seviyeleri (pg/ml)

Preeklampitik grup ile kontrol grubu arasında *Ang-2* seviyelerine göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı fark saptandı(3712,4±832,6 pg/ml'ye karşı 16209,7±13251,7 pg/ml; $p<0,001$). Preeklampitik grupta *Ang-2* seviyeleri kontrol grubundan daha düşüktü.



Şekil-6: Preeklampitik Grupta ve Kontrol Grubunda Serum *Endoglin* Seviyeleri (ng/ml)

Preeklampitik grup ile kontrol grubu arasında *endoglin* seviyelerine göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı fark saptandı(24,4±2,1 ng/ml'ye karşı 13,5±7,2 ng/ml; $p<0,001$). Preeklampitik grupta *endoglin* seviyeleri kontrol grubundan daha yüksekti.

Tablo-6: Preeklampsi tanısını koymada anjiyogenik moleküllerin performansı

Parametre	cut off	%sensitivite	%spesifite	%pozitif PD	%negatif PD
sVEGFR1	1574pg/ml	100	70,7	75	100
Ang1	12ng/ml	63,9	63,6	59	68,3
Endoglin	20ng/ml	94	75	75,6	94,3

%pozitif PD: %Pozitif prediktif değer, %negatif PD: % negatif prediktif değer

VEGF, *PIGF* ve *Ang-2* için ise *receiver operator characteristic(ROC)* eğrisi ile analiz yapıldığında klinik kullanıma uygun kabul edilebilir bir *cut off* değeri bulunamadı.

Yapılan *Power* analizde çalışmanın gücü *VEGF*, *PIGF*, *sVEGFR-1*, *Ang-2*, *endoglin* parametreleri için % 100, *Ang-1* için ise % 88,3 olarak bulundu.

TARTIŞMA

Preeklampsi 20. gebelik haftasından sonra yeni başlayan hipertansiyon ve proteinüri ile karakterize multisistemik bir hastalıktır. Preeklampsi maternal ve perinatal mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerindedir. Bununla birlikte etiyoloji ve patogenezi halen tam olarak bilinmemektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda, plasentadaki yetersiz trofoblastik invazyonun ve anjiyogenezin yarattığı hipoksik ortam sonucunda maternal dolaşıma, sistemik endotelial disfonksiyona neden olan birtakım faktörlerin salındığı saptanmıştır.

Fizyolojik anjiyogenezin ve endotelial fonksiyonların sürdürülmesinde önemli rolleri olduğu düşünülen anjiyogenik faktörlerin ve bu faktörlerin biyolojik aktivitelerine karşı antagonistik etki gösteren antianjiyogenik faktörlerin preeklampsideki değişimlerinin hastalığın patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Biz de çalışmamızda anjiyogenik ve antianjiyogenik faktörlerin seviyelerini ağır preeklampsi hastalarında ve normotansif gebe kontrollerde araştırdık. Çalışmamızın sonunda ağır preeklampsili hastalarda kontrol grubuna göre *VEGF*, *PlGF* ve *Ang-2*'nin serum seviyelerinin düştüğünü, *sVEGFR-1*, *endoglin* ve *Ang-1*'in serum seviyelerinin ise yükseldiğini bulduk. Bulduğumuz sonuçlar istatistik olarak $p < 0,05$ düzeyinde anlamlıydı ve literatürdeki çalışmalarla uyumluydu.

VEGF ve *PlGF* plasental anjiyogenezde rol oynayan major moleküllerdendir ve bu moleküllerin biyolojik aktiviteleri *sVEGFR-1* tarafından engellenir. 2004'de Levine ve ark. ve Karumanchi ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda preeklampitik hastalarda *sVEGFR-1* seviyelerinin arttığı, *VEGF* ve *PlGF* seviyelerinin ise azaldığı saptanmıştır. Ayrıca sıçanlara eksojen *sVEGFR-1*'nin verilmesinin, tek başına preeklampsi benzeri bir hastalığa neden olabildiği gösterilmiştir(42,60). Benzer şekilde 2003 yılında Maynard ve ark. yaptığı bir çalışmada adenoviral bir vektör kullanılarak gebe sıçanlara *sVEGFR-1* geni eksojen olarak verilmiş ve sıçanlarda hipertansiyon, proteinüri ve preeklampsinin klasik renal lezyonu olan glomerüler endotelialozis gözlenmiştir. Ayrıca *sVEGFR-1*'in bu etkisi gebe olmayan sıçanlarda

da izlenebilmiştir(49). Bu da *sVEGFR-1*'in maternal endotelial hücrelere etkilerinin plasentanın varlığından bağımsız olarak, doğrudan gözlenebileceği düşündürmüştür.

Preeklampside yükselen *sVEGFR-1*'e bağlanma serbest *PIGF* ve *VEGF*'nin dolaşımdaki seviyelerinin azalmasına neden olmaktadır. *sVEGFR-1*'in bu etkileri preeklampside patogeneizde suçlanan antianjiyogenik ortama katkıda bulunmaktadır. *VEGF* seviyeleri preeklamptik hastalarda 37-41. gebelik haftalarında ölçülemeyecek kadar düşebilir, bu durumda *VEGF*'nin biyolojik aktivitesini öngörmede, *PIGF* seviyeleri yol göstericidir, çünkü her iki molekül de *sVEGFR-1*'den benzer şekilde etkilenir(47). Bununla birlikte *VEGF* 'yi bağlayan ancak *PIGF*'yi bağlamayan *sVEGFR-2* gebe ratlara verildiğinde preeklampsisi bulguları gözlenmemiştir(1). Bu, preeklampsisi kliniğinin gelişmesi için sadece *VEGF* blokajının yeterli olmayacağı şeklinde yorumlanabilir.

2001 yılında *Tidwell* ve ark. yaptıkları çalışmada, *PIGF* düzeylerini 5-15, 16-20, 26-30. gebelik haftalarında ölçmüşler ve gebelerde serum *PIGF* düzeylerinin 1. trimestrdan 3. trimestra doğru yükseldiğini göstermişlerdir ancak, preeklampsili olgularda *PIGF* düzeyleri benzer gebelik haftalarındaki sağlıklı gebelerden daha düşük bulunmuştur. Bu çalışmada yazarlar erken gebelik haftalarındaki düşük *PIGF* düzeylerini preeklampsisi öngörüsü açısından anlamlı bulmuşlardır(61). Bizim çalışmamızda da bu çalışmayla uyumlu şekilde *PIGF* düzeyleri preeklampsisi grupta benzer gebelik haftasındaki kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır. Preeklamptik hastalardaki düşük *PIGF* seviyeleri preeklampsideki plasental disfonksiyonun bir kanıtı olarak değerlendirilebilir.

Yine 2003 yılında *Polliotti* ve ark. 20 ağır preeklamptik ve 60 sağlıklı gebede yaptıkları bir çalışmada preeklampsili hastalarda serum *PIGF* ve *VEGF* düzeylerini normotansif gebelere göre anlamlı derecede düşük bulmuşlardır. Bu çalışmanın sonucunda erken başlangıçlı, şiddetli preeklamptik hastaları önceden tespit etmede serum *PIGF* ve *VEGF* seviyelerinin kombine kullanımının faydalı olabileceği vurgulanmıştır(62).

2008 yılında *Teixeria* ve ark. yaptığı çalışmada preeklampitik hastalarda ve normotansif kontrollerde *PIGF*, *VEGF* seviyeleri ve MAP değerleri karşılaştırılmıştır. Preeklampitik hastalarda *PIGF* seviyeleri kontrollere oranla 12 kat daha düşük saptanmıştır ve *PIGF*'deki her 1pg/ml düşüğe karşılık MAP değerinde 6,18 mmhg yükselme gözlenmiştir. *VEGF* ile MAP arasında ise bu kadar kuvvetli bir ilişki saptanmamıştır, bunun üzerine yazarlar *PIGF*'nin *VEGF*'ye nazaran preeklampsideki yüksek kan basıncı için daha iyi bir prediktör olduğu yorumunu yapmışlardır(63).

2007 yılında *Unal* ve ark. 21 ağır preeklampitik, 9 kronik hipertansif ve 34 normotansif kontrolde yaptıkları bir çalışmada olguların 15–20. gebelik haftalarında alınmış kan örneklerinde *sVEGFR-1* ve *PIGF* seviyelerini değerlendirmiştir. Preeklampsili hastalarda kontrollere göre *PIGF* düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğu(85,3 pg/ml karşı 133 pg/ml; p=0,02) ancak, *sVEGFR-1* düzeylerinin farklılık göstermediği(2210 pg/ml karşı 2430 pg/ml; p>0,05) bulunmuştur(2). Bu çalışmaların sonuçlarına göre, 2. trimester *PIGF* seviyelerinin ağır preeklampsisi gelişimini öngörme açısından bir marker olarak kullanılabilirdiği düşünülebilir.

2006 yılında *Wathen* ve ark. yaptığı çalışmada, 49' u daha sonradan preeklampsisi geliştiren 124 gebede 12-15. ve 16-20. gebelik haftalarında *sVEGFR-1* seviyelerini ölçmüşler ve 16-20. gebelik haftalarında serum *sVEGFR-1* seviyelerinin yükselmesi durumunda daha sonradan preeklampsisi gelişebileceğini vurgulamışlardır(64). 2005 yılında *Park* ve ark. midtrimesterde genetik amniosentez zamanında amniotik sıvıda ve maternal serumda *sVEGFR-1* seviyelerini ölçmüşler ve 700pg/ml' den yüksek maternal serum *sVEGFR-1* seviyelerini preeklampsisi için risk faktörü olarak nitelendirmişlerdir(65).

Preeklampside *sVEGFR-1* seviyelerindeki yükselişin ve *PIGF* seviyelerindeki düşüşün preeklampsinin klinik bulguları ortaya çıkmadan saptanabileceğini gösteren başka çalışmalar da vardır.

Levine ve ark. tarafından *sVEGFR-1* seviyelerindeki yükseliş ve *PIGF* seviyelerindeki düşüş preeklampsinin klinik bulgularının ortaya çıkışından 5 hafta

önce saptanmıştır(42). Yine *Woolcock* ve ark. diğer bir çalışmada *sVEGFR-1* ve *PlGF* seviyelerindeki bu değişimlerin preeklampsinin ortaya çıkışından 8 hafta önce saptanabileceği gösterilmiştir(39). Bu bilgilerin ışığında özellikle riskli grupta bu markerların aralıklı ölçümlerinin preeklampsinin öngörüsü için kullanılabileceği söylenebilir.

2004 yılında *Chaiworapongsa* ve ark. 61 preeklampitik ve 61 normotansif gebede yaptıkları araştırmada preeklampitik hastalarda *sVEGFR-1* seviyelerindeki bu yükseliş preeklampsinin şiddeti ile korele bulunmuştur. Aynı çalışmada 34. gebelik haftasından önce preeklampisi gelişen hastaların *sVEGFR-1* seviyeleri 34. gebelik haftasından sonra preeklampisi gelişen hastalarinkinden istatistiki olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur(66).

Ancak bu ölçümler yapılırken değerlendirmeler için bir standardizasyon gerekmektedir. Zira bu gereklilik bu konuda yapılmış araştırma çalışmalarının sonuçlarına da yansımıştır. 1999'da *Reuvekamp* ve ark. yaptığı çalışmada *sVEGFR-1* gibi proteinlere bağlanmamış serbest *VEGF*'nin dolaşımdaki düzeyleri preeklampside benzer gebelik haftalarındaki kontrol hastalarına oranla daha düşük bulunmuştur($0,31 \pm 1,2$ pg/ml karşı $18,30 \pm 24,97$ pg/ml; $p=0,0004$)(67). Ancak 2001 yılında *Bosio* ve ark. yaptıkları bir çalışmada 20 preeklampitik, 24 gestasyonel hipertansif ve 26 normotansif gebede *VEGF*'nin proteinlere bağlı fraksiyonu da ölçülerek, dolaşımdaki total *VEGF* düzeyleri değerlendirilmiş ve preeklampside belirgin olarak yüksek bulunmuştur(68). Buradan yola çıkarak sadece serbest *VEGF*'nin biyoaktif ve hücre yüzey reseptörleri ile etkileşebilen fraksiyon olduğu düşünülerek anjiyogenik etkinlik değerlendirilirken serbest *VEGF* fraksiyonunu tartışmak daha doğrudur. Biz de çalışmamızda kandaki serbest *VEGF* seviyelerini araştırdık.

Munaut ve ark. yaptığı çalışmada umbilikal ven endotelial hücreleri, 1. trimester ekstrasplazmatik trofoblast hücreleri ve plasental villi eksplantları normoksik ve hipoksik ortamda kültüre edilmiştir. Burada hipoksik plasentada *VEGF*'nin ve *sVEGFR-1*'in artmış üretimi gösterilmiştir. Aynı çalışmada *endoglin* seviyelerinin hipoksik ve normoksik plasentada farklılık göstermediği bildirilmiştir(15). Bu

çalışma preeklampside artan *VEGF* üretiminde ve *sVEGFR-1* seviyelerinde major düzenleyici faktörün hipoksi olabileceğini düşündürmektedir.

Bu markerlarla ilgili literatürdeki diğer çalışmalara göz attığımızda; 2000 yılında *Livingston* ve ark. tarafından yapılan 21 ağır preeklampitik ve 21 normotansif gebenin dahil edildiği çalışmada preeklampsili hastalarda *VEGF* ve *PIGF* düzeyleri normotansif kontrollere oranla daha düşük bulunmuştur ($6,36 \pm 3,96$ pg/ml karşı $18,65 \pm 5,98$ pg/ml ve 138 ± 119 pg/ml karşı 531 ± 340 pg/ml; $p < 0,0001$) (69). Yine *Koga* ve ark. 2003 yılında 31 preeklampitik ve 52 sağlıklı gebede yaptıkları çalışmada *sVEGFR-1* seviyeleri preeklampitik grupta kontrol grubuna göre 6 kat daha fazla bulunmuştur (7791 pg/ml karşı 1132 pg/ml; $p < 0,0001$). Bu çalışmada aynı zamanda *sVEGFR-1* seviyelerinin sağlıklı gebelerde gestasyonel hafta ile korele olduğu saptanmıştır ($r = 0,570$; $p < 0,0001$) (50). Benzer sonuçlar 2007’de *Lee* ve ark. ve 2006’da *Ye* ve ark. yaptıkları çalışmalarda da bulunmuştur. Bu çalışmalarda da preeklampsili hastalarda kontrollere göre dolaşımdaki *sVEGFR-1* seviyeleri artmış, *VEGF* seviyeleri ise azalmış olarak saptanmıştır (70,71). Bu sonuçlar bizim çalışmamızda bulduğumuz sonuçlarla büyük paralellik göstermektedir. Biz de çalışmamızda preeklampitik hastalarda sağlıklı kontrollere göre *VEGF* ve *PIGF* seviyelerinin düşük ($47,7 \pm 19,3$ pg/ml karşı $182,8 \pm 121,3$ pg/ml ve $92,7 \pm 50,9$ pg/ml karşı $217,4 \pm 82,3$ pg/ml; $p < 0,001$), *sVEGFR-1* seviyelerinin ise yüksek ($3035,8 \pm 417,3$ pg/ml karşı $1464,9 \pm 545,7$ pg/ml; $p < 0,001$) olduğunu saptadık.

VEGF’ün seviyeleri ile endotelial disfonksiyonun ilişkisini gösteren kanıtlar vardır. Yapılan bir çalışmada genetik yapıları modifiye edilerek renal *VEGF* üretiminde %50’lik bir azalma yapılan farelerde glomerüler endotelyozis ve proteinüri meydana gelmiştir (47). Yine kanser tedavisi için anjiyogenez ve vaskülojenezi kısıtlamak amacıyla *VEGF* blokajı yapılan hastalarda hipertansiyon ve proteinüri geliştiği gösterilmiştir (47,63).

Normal gebelerde *sVEGFR-1* seviyelerinin 25. gebelik haftasına kadar sabit olduğu, daha sonra ise terme kadar artış gösterdiği saptanmıştır. *Rana* ve ark. yaptığı bir çalışmada ise preeklampsili hastalarda *sVEGFR-1* ve *endoglin* seviyeleri 11-13. gebelik haftalarında ve 17-20. gebelik haftalarında ölçülmüş, 11-13. gebelik

haftalarında kontrollerle anlamlı bir farklılık saptanmazken *sVEGFR-1* ve *endoglin* her ikisinin de preeklampitik hastalarda kontrol grubundan farklı olarak 17–20. gebelik haftalarında kanda yükselmeye başladığı saptanmıştır(72). Yine başka çalışmalarda da *sVEGFR-1* düzeylerinin gebeliğin ikinci yarısından itibaren yükselmeye başladığı gösterilmiştir(42,51,73). Bu sonuç preeklampside kritik rol oynayan antianjiyogenik ortamın gebeliğin erken dönemlerinde gelişmeye başladığını ve bu durumun preeklampsi gelişiminden çok önceki haftalarda saptanabileceğini göstermektedir.

Preeklampsili hastalarda dolaşımdaki *sVEGFR-1* ve *endoglin* seviyelerinin artışının etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Bu olayda hipoksi, immünolojik ve genetik faktörler rol oynuyor olabilir. *Endoglin* ve *sVEGFR-1*'in preeklampsideki yükselişi hastalığın şiddetiyle koreledir ve yükselen bu seviyeler doğum sonrası hızla düşer(56,58,74). Artan seviyelerin doğum sonrası düşüşü *endoglin* ve *sVEGFR-1*'in büyük oranda plasental kaynaklı olduğunu düşündürmektedir.

sVEGFR-1 ve *endoglin*'in eksojen olarak uygulandığı hayvan modellerinde, hipertansiyon, proteinüri, glomerüler endoteliozis ve *HELLP* sendromunun özelliklerini gösteren ağır preeklampsi benzeri tablo izlenmiştir(43,58). Bu sonuç ağır preeklampsi gelişiminde major rol oynayan moleküllerin *sVEGFR-1* ve *endoglin* olabileceği şeklinde yorumlanabilir. Bizim çalışmamızda ise MAP değeri ile korelasyon bakılmamıştır.

2008 yılında *Romero* ve ark. yaptığı çalışmada gebeliğin erken dönemlerinden itibaren 4 haftada bir olgularda anjiyogenik faktörlerin kan seviyeleri ölçülmüş ve bu faktörlerin preeklampsi gelişimi ve gebelik haftasına göre küçük (SGA) bebek doğurma ile ilişkisini değerlendirilmiştir. Preeklampsi gelişen hastalarda *sVEGFR-1* ve *endoglin* seviyeleri yüksek, *PIGF* seviyeleri ise düşük saptanmıştır. *Endoglin*deki yükselişin ve *PIGF*'deki düşüşün SGA gelişme riskiyle pozitif yönde anlamlı ilişkisi olduğu, *sVEGFR-1*'deki yükselişin ise SGA gelişimiyle ilişkili olmadığı gözlenmiştir(75).

Masuyama ve ark. 2007' de 30 preeklamptik ve 30 normotansif gebede yaptıkları çalışmada, preeklamptik hastalarda *endoglin* kan seviyelerinin ve plasental ekspresyonunun MAP değeri ile, *sVEGFR-1* kan seviyelerinin ve plasental ekspresyonun ise proteinüri şiddeti ile korele olduğu saptamışlardır(3).Bizim çalışmamızda proteinüri hastalığın teşhisinde kullanılmış ancak diğer parametrelerle proteinüri şiddeti korelasyonu yapılmamıştır.

2007 yılında *Staff* ve ark, preeklamptik ve sağlıklı kontrol grubunda umbilikal ven serumu, amniyotik sıvı ve maternal serumda *endoglin*, *sVEGFR-1* ve *PIGF* seviyelerini araştırmışlardır. Fetal serumda *endoglin* seviyeleri iki grup arasında farklılık göstermemiştir. Maternal serum *endoglin* seviyeleri, maternal serum *sVEGFR-1* seviyeleri ve *sVEGFR-1/PIGF* oranıyla pozitif korele bulunmuştur($r=0,8$ ve $r=0,5$). Preeklampsili maternal serumlarda ve amniyotik sıvılarda *endoglin* seviyeleri kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur(56). Bu son bulgu aynı zamanda *endoglin*'in transplasental geçişinin de bir kanıtı olabilir ancak bunun da önemi şu anda bilinmemektedir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde maternal serum *endoglin* seviyeleri preeklamptik hastalarda kontrollere göre daha yüksek saptanmıştır($24,4\pm 2,1$ ng/ml karşı $13,5\pm 7,2$ ng/ml; $p<0,001$).

Normal gebelikte *VEGF* ve *Ang-1* seviyeleri gebelik haftası ile korele olarak artar, *Ang-2* için ise bunun tersi doğrudur. Birinci trimesterde *Ang-2* seviyeleri *Ang-1* ve *VEGF*'e oranla rölatif olarak yüksektir. Bu dönemde *Ang-2 /Ang-1* oranı yaklaşık 2 'dir(76).

2005 yılında *Nadar* ve *Hirokoshi* ve ark. tarafından preeklampsili hastalarda kontrol grubuna göre *Ang-2* seviyelerinin düşük, *Ang-1* seviyelerinin ise yüksek olduğu gösterilmiştir ve *Ang-2*' deki düşüşün preeklampside proteinüri şiddetiyle korele olduğu saptanmıştır(77,78). Bizim çalışmamızda da preeklamptik hastalarda kontrol grubuna göre *Ang-1* seviyeleri yüksek($15,5\pm 9,3$ ng/ml karşı $10,8\pm 5,1$ ng/ml; $p=0,009$) ve *Ang-2* seviyeleri düşük($3712,4\pm 832,6$ pg/ml karşı $16209,7\pm 13251,7$ pg/ml; $p<0,001$) olarak saptanmıştır. Normalde *Ang-2* üretimi *VEGF* tarafından upregüle edilir(76). Bu nedenle preeklampside *VEGF*'nin düşük olması *Ang-2*'nin kan seviyelerinin de düşük olmasına sebep oluyor olabilir.

2007 yılında *Hirokoshi* ve ark. preeklampsili hastalarda *sVEGFR-1*'nin *Ang-2*'ye oranını kontrollere göre artmış olarak bulmuştur. Bu çalışmada *sVEGFR-1/Ang-2* oranının preeklampsinin öngörüsü ve tanısında kullanılabileceği ileri sürülmüştür(79).

Ang-2 anjiyogenezisin aktif olarak sürdüğü over, uterus ve plasenta gibi dokularda bol miktarda eksprese edilir(54). *Li* ve ark. erken gebelik desiduasından izole edilmiş *natural killer* hücrelerde *Ang-2 mRNA*'sını göstermişlerdir(80). Ayrıca *Ang-2* ve *Ang-1*'in erken gebelik dönemindeki desidua bazaliste ekspresyonunun *Ang-2* lehine değiştiği gösterilmiştir(81). Bu sonuçlara göre bu faktörlerin özellikle gebeliğin erken dönemlerinde implantasyon alanındaki anjiyogenezin düzenlenmesinde rolleri olabileceği düşünülebilir.

Yapılan çalışmalarda söz konusu markerlarda preeklampsi öngörüsü için *cut-off* değerleri tespit edilmeye çalışılmıştır.

2005 yılında *Chaiworapongsa* ve ark, 44 normotansif ve 44 preeklamptik gebede yaptıkları çalışmada 32–37 gebelik haftalarında *sVEGFR-1* seviyeleri için *cut-off* olarak 1575 pg/ml alındığında sensitiviteyi %70, spesifiteyi %97 bulmuştur(82). 2008 yılında *Woolcock* ve ark. yaptığı çalışmada *sVEGFR-1* için *cut-off* değeri 1,9 ng/ml alındığında sensitivite %94, spesifite %78, pozitif prediktif değer %75 ve negatif prediktif değer %95 olarak saptanmıştır ve *sVEGFR-1* in preeklampsi için diagnostik bir test olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür ancak, bu çalışmanın olumsuz yönü çalışmaya dahil edilen olgu sayısının yetersiz olmasıdır(39). Biz de yaptığımız çalışmada *Chaiworapongsa* ve ark (82) yaptığı çalışmadaki *cut off* değerine benzer bir şekilde *sVEGFR-1* için *cut off* değeri olarak 1574 pg/ml aldığımızda sensitiviteyi %100, spesifiteyi % 70,7, pozitif PD % 75 ve negatif PD % 100 olarak saptadık.

Çalışmamızda *Ang-1* için *cut off* değeri olarak 12 ng/ml aldığımızda sensitiviteyi %63,9, spesifiteyi %63,6, pozitif PD %59 ve negatif PD %68,3 olarak bulduk. *Endoglin* için ise 20 ng/ml *cut off* değerinde sensitiviteyi %94,4, spesifiteyi

%75, positif PD %75,6 negatif PD %94,3 olarak bulduk. Literatürde preeklampsi tanısını koymada *Ang-1* ve *endoglin* için belirlenmiş bir *cut off* değerine rastlamadık.

2005 yılında *Madazlı* ve ark. 21-26. gestasyonel haftalarda maternal serum *PIGF* seviyeleri için *cut-off* değeri olarak 90 pg/ml alındığında preeklampsiyi öngörmeye sensitiviteyi %92,9 ve spesifiteyi %94,4 bulmuşlardır(83).

Diğer bir çalışmada *Hirokoshi* ve ark preeklamptik hastalarda *sVEGFR-1* ve *Ang-2* seviyelerini değerlendirmiş ve *sVEGFR-1/Ang-2*>0,25 olduğunda preeklampsiyi öngörmeye sensitiviteyi %87,1, spesifiteyi %82,8 bulmuşlardır(79). Bizim çalışmamızda ise *VEGF*, *PIGF* ve *Ang-2* için klinik kullanıma uygun kabul edilebilir sensitivite ve spesifiteye sahip *cut off* değeri tespit edilememiştir. Bu durumu yukarıda bahsedilen çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızdaki olguların gebelik haftası etkilemiş olabilir.

Stepan ve ark. yaptığı çalışmada 12' si daha sonradan preeklampsi geliştiren, ikinci trimestrdaki 63 gebede anjiyogenik faktörlerin maternal seviyelerini uterin arter doppler çalışmalarıyla kombine etmişler ve bu kombinasyonun preeklampsiyi öngörmeye sadece doppler çalışmalarına göre daha yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğunu göstermişlerdir(84).

Çalışmamızın sonunda preeklampsi tanısını koymada *sVEGFR-1* ve *endoglin*'in yüksek etkinlikle olduğunu saptadık. *Ang-1*'in ise preeklampsi tanısını koymadaki etkinliğinin *sVEGFR-1* ve *endoglin*'den daha düşük olduğunu gösterdik. Bununla birlikte bu bulgularımızı literatürle beraber değerlendirdiğimizde preeklamptik hastalarda anjiyogenik faktörlerle ilgili yapılan çalışmalarda grupların heterojen özellikte olmaları nedeniyle, preeklampsinin öngörü ve tanısında kullanılacak, ideal sensitivite ve spesifite değeri veren *cut-off* seviyelerinin olmadığını gördük.

Sonuç olarak, birçok çalışmada vurgulandığı ve çalışmamızda da ortaya konulduğu gibi preeklamptik gebelerde anjiyogenik faktörlerin maternal dolaşımdaki seviyeleri normotansif gebelere göre farklılık göstermektedir ve bu farklılığın

preeklampsi gelişiminde önemli olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte anjiyogenik faktörlerin preeklampsi etyopatogenezindeki spesifik rolleri henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır ve bu konuda yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

1.Preeklampsi, patogenezi tam olarak açıklığa kavuşmamış önemli bir obstetrik durumdur. Hastalığın patogenezi ile ilgili en çok üzerinde durulan hipotez plasental anjiyogenezis ve gelişimin inkomplet oluşuna bağlı uteroplazental yetmezlik oluştuğudur.

2.Yaptığımız çalışmada ağır preeklamptik hastaların serumunda sağlıklı kontrol grubuna göre *VEGF*, *PIGF* ve *Ang-2* seviyelerinin düştüğünü, *sVEGFR-1*, *Endoglin* ve *Ang-2* seviyelerinin ise yükseldiğini bulduk. Bulgularımız literatür bulguları ile uyumluydu.

3.Çalışmamızda *sVEGFR-1* ve *endoglin*'in preeklampsi tanısını koymada yüksek etkinlikte olduğunu saptadık.

4.Anjiyogenik faktörlerin preeklampsideki değişimi son yıllarda üzerinde sıkça durulan bir konudur. Preeklampside anjiyogenik denge antianjiyogenik faktörler lehine bozulmuştur. Ancak anjiyogenik faktörlerin preeklampsi patogenezindeki spesifik rolleri henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır ve bu konuda yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

ÖZET

Ağır preeklampside VEGF, PlGF, Ang-1, sVEGFR-1, endoglin ve Ang-2 seviyeleri

Dr. Gökben Yüksel

Amaç: Ağır preeklampsili hastalarda VEGF, PlGF, Ang-1, sVEGFR-1, endoglin ve Ang-2 seviyelerindeki değişimlerin tanımlanması ve bu moleküllerin belirlenen *cut off* değerlerine göre hastalığın teşhisindeki etkinliğinin saptanması.

Gereç ve Yöntem: Mayıs 2008-Mayıs 2009 tarihleri arasında PAÜTF Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvuran 39 ağır preeklampitik gebe vaka grubu olarak ve 49 sağlıklı gebe kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Olguların serumunda VEGF, PlGF, Ang-1, sVEGFR-1, endoglin ve Ang-2 seviyeleri ELISA yöntemiyle ölçüldü.

Bulgular: Preeklampitik gebelerde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum VEGF, PlGF ve Ang-2 seviyeleri belirgin olarak düşüktü(47,7±19,3 pg/ml karşı 182,8±121,3 pg/ml; 92,7±50,9 pg/ml karşılık 214,4±82,3 pg/ml; 3712,4±832,6pg/ml karşı 16209,7±13251,7 pg/ml; p<0,001). Preeklampitik gebelerde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum sVEGFR-1, endoglin ve Ang-1 seviyeleri belirgin olarak yüksekti(3035,8±417,3 pg/ml karşı 1464,9±545,7 pg/ml; 24,4±2,1 ng/ml karşı 13,5±7,2 ng/ml; 15,5±9,3 ng/ml karşı 10,8±5,1 ng/ml; p<0,01). Preeklampsisi tanımasını koymada sVEGFR-1 için *cut off* değeri olarak 1574 pg/ml alındığında sensitivite % 100, spesifite %70,7, pozitif PD % 75, negatif PD % 100; endoglin için *cut off* değeri olarak 20 ng/ml alındığında sensitivite %94,4, spesifite % 75, pozitif PD % 75,6, negatif PD % 94,3 olarak hesaplandı.

Sonuç: Preeklampitik hastalarda VEGF, PlGF ve Ang-2'nin azalmış seviyeleri ve sVEGFR-1, endoglin ve Ang-1'in artmış seviyeleri bu faktörlerin preeklampsisi patogenezinde rolü olabileceğini göstermektedir. Preeklampsisi tanımasını koymada maternal serum sVEGFR-1 ve endoglin kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Ağır preeklampsi, VEGF, PlGF, Ang-1, sVEGFR-1, endoglin, Ang-2

SUMMARY

VEGF, PIGF, Ang-1, sVEGFR-1, endoglin and Ang-2 levels in severe preeclampsia

Dr.Gokben Yuksel

Aim: Our purpose was to determine the changes in the levels of VEGF, PIGF, Ang-1, sVEGFR-1, Endoglin and Ang-2,

Material and Method: 39 severe preeclamptic patients and 49 healthy pregnant women who admitted to Pamukkale University Medical Faculty, department of Obstetrics and Gynecology out patient clinic during May 2008– May 2009 were included in this study as the study and control groups, respectively. VEGF, PIGF, Ang-1, sVEGFR-1, Endoglin and Ang-2 levels in the sera of the cases were measured by ELISA.

Results: When compared with control group VEGF, PIGF and Ang-2 levels were significantly lower in the preeclamptic group (47,7±19,3 pg/ml vs. 182,8±121,3 pg/ml, 92,7±50,9 pg/ml vs. 217,4±82,3 pg/ml, 3712,4±832,6 pg/ml vs. 16209,7±13251,7 pg/ml, respectively; $p < 0,001$). When compared with control group sVEGFR-1, endoglin and Ang-1 levels were significantly higher in the preeclamptic group (3035,8±417,3 pg/ml vs. 1464,9±545,7 pg/ml, 24,4±2,1 ng/ml vs. 13,5±7,2 ng/ml, 15,5±9,3 ng/ml vs. 10,8±5,1 ng/ml, respectively; $p < 0,01$).

Conclusion: The decreased levels of VEGF, PIGF and Ang-2 and increased levels of sVEGFR-1, endoglin and Ang-1 show that these factors may play a role in the pathogenesis of preeclampsia.

Key Words: Severe preeclampsia, VEGF, PlGF, Ang-1, sVEGFR-1, endoglin, Ang-2

KAYNAKLAR

1. Mutter WP, Karumanchi SA. Molecular mechanisms of preeclampsia. *Microvascular Research* 2008 ;75 :1-8.
2. Unal ER, Robinson CJ, Johnson DD, Chang EY. Second-trimester angiogenic factors as biomarkers for future-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:211.e1-211.e4.
3. Masuyama H ,Nakatsukasa H ,Takamoto N ,Hiramatsu Y. Correlation between soluble endoglin ,vascular endothelial growth factor receptor-1 ,and adipocytokines in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Methab* 2007 ;92: 2672-2679.
4. Roberts JM, Cooper DW .Pathogenesis and genetics of preeclampsia. *Lancet* 2001;357:53-56.
5. Schmidt M, Dogan C, Birdir C, Callies R ,Kuhn U, Gellhaus A, et al .Altered angiogenesis in preeclampsia: evaluation of a new test system for measuring placental growth factor.*Clin Chem Lab Med* 2007;45:1504-1510.
6. Fisher SJ. The placental problem: linking abnormal cytotrophoblast differentiation to the maternal symptoms of preeclampsia . *Reprod Biol Endocrinol* 2004;2:53-56.
7. Zhou Y, Damsky CH, Chiu K, Roberts JM, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts. *J Clin Invest* 1993;91:950-960.
8. James DK. Steer PJ, Weiner CP Gonik B. Yüksek Riskli Gebelikler Yönetim seçenekleri Üçüncü Baskı .Editör: Güner H. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2008: 772-797.

9. Report of The National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am j obstet Gynecol* 2000; 183: 1-22.

10. Cunningham FG ,Gant NF, Leveno KJ , Gilstrap LC ,Hauth JC, Wenstrom KD . *Williams Doğum Bilgisi* 21. baskı. Editor: Akman AC , Istanbul: Nobel Tıp Kitabevleri ,2005:567-618.

11. American College of Obstetricians and Gynecologists ,Practice Bulletin no.33. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 2002;99:159-167.

12. Alvarez NR, Marin R. Severe maternal complications associated with preeclampsia: an almost forgotten pathology?.*Nephrologia* 2001;21:565-573.

13. Chambers JC, Fusi L, Malik IS, Haskard DO, De Swiet M, Kooner JS. Association of maternal endothelial dysfunction with preeclampsia. *JAMA* 2001;285:1607-1612.

14. Shah DM. Preeclampsia :new insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007;16:213-220.

15. Munaut C, Lorquet S, Pequeux C, Blacher S, Berndt S, Frankenne F, et al. Hypoxia is responsible for soluble vascular endothelial growth factor receptor -1 (VEGFR-1) but not for soluble endoglin induction in villous trophoblast. *Human Reproduction* 2008;23:1407-1415.

16. Zhou Y , Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest* 1997;99:2152-2164.

17. Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, McFadyen IR, Van Asshe A. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:669-674.

18. Naicker T, Khedun SM, Moodly J, Pijnenborg R. Quantitative analysis of trophoblast invasion in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:722-729.

19. Kaleli I, Kaleli B, Demir M, Yıldırım B, Cevahir N, Demir S. Serum levels of neopterin and interleukin-2 receptor in women with severe preeclampsia. *J Clin Lab Anal* 2005;19:36-39.

20. Ozcan T, Kaleli B, Ozeren M, Turan C, Zorlu G. Urinary calcium to creatinine ratio for predicting preeclampsia. *Am J Perinatol* 1995;12:349-351.

21. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. World health organization systematic review of screening tests for preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2004;104:1367-1391.

22. American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in pregnancy. Washington: The College Technical Bulletin 1996 ;no:219.

23. Kinsella SM. Blood pressure measurement in pregnant women in the left lateral recumbent position. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:867-868.

24. Levine RJ. Should the definition of preeclampsia include a rise in diastolic blood pressure >15 mm hg?. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:225.

25. Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2006:451-468.

26. Steegers EAP. Textbook of Perinatal Medicine. London: 1998;1889.

27. American College of Obstetrics and Gynecologists :Management of preeclampsia. Technical bulletin 1986;no 91.

28. Lubbe WF. Hypertension in pregnancy: whom and how to treatment. *Br J Clin Pharmacol* 1987;24:15-20.

29. Sibai BM. Treatment of hypertension in pregnant women . N Engl J Med 1996;335:257-265.
30. Madazlı R. Plasenta. İstanbul :Nobel Tıp Kitabevleri,2008:227-263.
31. O'Brien JM, Barton JR. Controversies with the diagnosis and management of HELLP syndrome. Clin Obstet Gynecol 2005;48:460-477.
32. Moodly J. Corticosteroids for HELLP syndrome in pregnancy(Cochrane review). In:the Cochrane Library, 2004:issue 1.
33. Sibai BM, El-Nazer A, Gonzalez-Ruis A. Severe preeclampsia – eclampsia in young primigravid women: subsequent pregnancy outcome and remote prognosis. Am J Obstet Gynecol 1986;155:1011-1016.
34. Sibai BM, Ramadan MK, Chari RS ,Friedman SA. Pregnancies complicated by HELLP syndrome :subsequent pregnancy outcome and long-term prognosis. Am J Obstet Gynecol 1995; 172:125-129.
35. Sibai BM. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: evidence from randomized trials. Clin Obstet Gynecol 2005;48:478-488.
36. Atallah AN, Hofmeyr GJ, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problem . (Cochrane review) in:the Cochrane Library, 2002:issue 1.
37. Knight M, Duley L, Henderson Smart DJ, King IF. Antiplatelet agents for preventing and treating preeclampsia(Cochrane review). In: the Cochrane Library ,2000:issue 2.
38. Ebrashy A, İbrahim M, Marzook A, Yousef D. Usefulness of aspirin therapy in high risk pregnant women with abnormal uterine artery doppler ultrasound

at 14-16 weeks pregnancy : randomized controlled clinical trial. *Croat Med J* 2005;46:826.

39. Woolcock J, Hennessy A, Xu B, Thornton C, Tooher J, Makris A, et al. Soluble flt-1 as a diagnostic marker of preeclampsia. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2008;48:64-70.

40. Gilbert JS, Nijland MJ, Knoblich P. Placental ischemia and cardiovascular dysfunction in preeclampsia and beyond: making the connections. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008;6:1367-1377.

41. Makris A, Thornton C, Thompson J, Thomson s, Martin R, Oqle R, et al. Uteroplacental ischemia results in proteinuric hypertension and elevated sFLT-1. *Kidney Int* 2007;71:977-984.

42. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004;350:672-683.

43. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med* 2006;355:992-1005.

44. Yazır Y. Vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF): reseptörleri ve fonksiyonları. *C.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 2009;29:128-136.

45. Bikfalvi A. Recent developments in the inhibition of angiogenesis: examples from studies on platelet factor-4 and VEGF/VEGFR system. *Biochem Pharmacology* 2004;68:1017-1021.

46. Ferrara N, Gerber HP, Lecouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003;9:669-676.

47. Levine RJ, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors in preeclampsia. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2005;48:372-386.

48. Wikstrom AK, Larsson A, Eriksson UJ, Nash P, Olovsson M. Early postpartum changes in circulating pro and anti angiogenic factors in early onset and late onset preeclampsia. *Acta Obstetrica et Gynecologica* 2008;87:146-153.

49. Maynard SE, Min JY, Merckan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms like tyrosine kinase 1(sflt 1) may contribute to endothelial dysfunction , hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003;111:649-658.

50. Koga K, Osuga Y, Yoshino O, Hirota Y, Ruimeng X, Hirata T, et al. Elevated serum soluble vascular endothelial growth factor receptor 1(sVEGFR-1) levels in women with preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2348-2351.

51. Powers RW, Roberts JM, Cooper KM, Gallaher MJ, Frank MP ,Harger GF, et al. Maternal serum soluble fms like tyrosine kinase 1 concentrations are not increased in early pregnancy and decrease more slowly postpartum in women who develop preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:185-191.

52. Nadar SK, Karalis I, Al Yemeni E, Blann AD, Lip GY. Plasma markers of angiogenesis in pregnancy induced hypertension. *Thromb Haemost* 2005;94:1071-1076.

53. Maisonpierre PC, Suri C, Jones PF, Bartunkova S, Wiegand SJ, Radziejewski C, et al. Angiopoietin-2, a natural antagonist for tie 2 that disrupts in vivo angiogenesis. *Science* 1997;277:55-60.

54. Pacora P, Romero R, Chaiworapongsa T, Kusanovic JP, Erez O, Vaisbuch E, et al. Amniotic fluid angiopoietin 2 in term and preterm parturition and intraamniotic infection/inflammation. *J Perinat Med* 2009;37:503-511.

55. Regnault TR, Galan HL, Parker TA, Anthony RW. Placental development in normal and compromised pregnancies- a review . *Placenta* 2002;23:s119-s129.
56. Staff AC, Braekke K, Johnsen GM, Karumanchi SA, Harsem NK. Circulating concentrations of soluble endoglin (cd 105) in fetal and maternal serum and in amniotic fluid in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:176.e1-176.e6.
57. Khalil A, Muttukrishna S, Harrington K, Jauniaux E . Effect of antihypertensive therapy with alpha methyldopa on levels of angiogenic factors in pregnancies with hypertensive disorders. *Plos One* 2008;3:e2766.
58. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, Kim YM, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med* 2006;12:642-649.
59. Jeyabalan A, McGonigal S, Gilmour C, Hubel CA, Rajakumar A. Circulating and placental endoglin concentrations in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction and preeclampsia. *Placenta* 2008;29:555-563.
60. Karumanchi SA, Lim KH, Sukhatme VP. Pathogenesis of preeclampsia. *Wellesley*,2004.
61. Tidwell SC, Ho HN, Chiu WH. Low maternal serum levels placental growth factor as an antecedent of clinical preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1267-1272
62. Polliotti BM, Fry AG, Saller DN. Second trimester maternal serum placental growth factor and vascular endothelial growth factor for predicting severe , early onset preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003;101:1266-1274.

63. Teixeara PG, Cabral ACV, Andrade SP, Reis ZSN, Cruz LPB, Pereira JB, et al. Placental growth factor(PIGF) is a surrogate marker in preeclamptic hypertension. *Hypertension in Pregnancy* 2008;27:65-73.

64. Wathen KA, Tuutti E, Stenman UH, Alfthan H, Halmesmaki E, Finne P, et al. Maternal serum soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 in early pregnancy ending in preeclampsia or intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:180-184.

65. Park CW, Park JS, Shim SS, Jun JK, Yoon BH, Romero R, et al. An elevated maternal plasma ,but not amniotic fluid ,soluble fms like tyrosine kinase - 1(sflt-1) at the time of midtrimestr genetic amniocentesis a risk factor for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:984-989.

66. Chaiworapongsa T, Romero R, Espinoza J, Bujold E, Mee Kim Y, Gonçalves LF, et al. Evidence supporting a role for blockade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia. Young investigator award. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1541-1547.

67. Reuvekamp A, Velsing AFV, Poulina IE. Selective deficit of angiogenic growth factors characterizes pregnancies complicated by preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:1019-1022.

68. Bosio PM, Wheeler T, Anthony F. Maternal plasma vascular endothelial growth factor concentrations in normal and hypertensive pregnancies and their relationship to peripheral vascular resistance. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:146-152.

69. Livingston JC, Chin R, Haddad B. Reductions of vascular endothelial growth factor and placental growth factor concentrations in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1554-1557.

70. Lee ES, Oh MJ, Jung JW, Lim JE, Seol HJ, Lee KJ, et al. The levels of circulating vascular endothelial growth factor and soluble flt-1 in pregnancies complicated by preeclampsia. *J Korean Med Sci* 2007;22:94-98.

71. Ye YH, Liu L, Zhan Y. Expression and significance of soluble fms like tyrosine kinase 1 in preeclampsia placenta. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2006;41:521-524.

72. Rana S, Karumanchi SA, Levine RJ, Venkatesha S, Rauh-Hain JA, Tamez H, et al. Sequential changes in antiangiogenic factors in early pregnancy and risk of developing preeclampsia. *Hypertension* 2007;50:137-142.

73. Widmer M, Villar J, Benigni A, Conde-Agudelo A, Karumanchi SA, Lindheimer M. Mapping the theories of preeclampsia and the role of angiogenic factors. *Obstet Gynecol* 2007;109:168-180.

74. Salahuddin S, Lee Y, Vadnais M, Sachs BP, Karumanchi SA, Lim KH. Diagnostic utility of soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in hypertensive diseases of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:28.e1-28.e6

75. Romero R, Nien JK, Espinoza J, Todem D, Fu W, Chung H, et al. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor 1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008;21(1)9-23.

76. Geva E, Ginzinger DG, Zaloudek CJ, Moore DH, Byrne A, Jaffe RB. Human placental vascular development: vasculogenic and angiogenic (branching and nonbranching) transformation is regulated by vascular endothelial growth factor - α , angiopoietin -1, and angiopoietin-2. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4213-4224

77. Nadar SK, Karalis I, Al Yemeni E, Blann AD, Lip GY. Plasma markers of angiogenesis in pregnancy induced hypertension. *Thromb Haemost* 2005;94:1071-1076.

78. Hirokoshi K, Maeshima Y, Kobayashi K, Matsuura E, Sugiyama H, Yamasaki Y, et al. Increase of serum angiopoietin-2 during pregnancy is suppressed in women with preeclampsia. *Am J Hypertens* 2005;18(9 pt 1):1181-1188.

79. Hirokoshi K, Maeshima Y, Kobayashi K, Matsuura E, Sugiyama H, Yamasaki Y, et al. Elevated serum sflt-1/Ang-2 ratio in women with preeclampsia. *Nephron Clin Pract* 2007;106:c43-50.

80. Li XF, Charnock- Jones DS, Zhang E, Hiby S, Malik S, Day K, et al. Angiogenic growth factor messenger ribonucleic acids in uterine natural killer cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1823-1834.

81. Plaisier M, Rodrigues S, Williems F, Koolwijk P, Van Hinsberg VW, Helmerhost FM. Different degrees of vascularization and their relationship to the expression of vascular endothelial growth factor, placental growth factor, angiopoietins and their receptors in first trimester decidua tissues. *Fertil Steril* 2007;88:176-187.

82. Chaiworapongsa T, Romero R, Kim YM, Kim GJ, Kim MR, Espinoza J, et al. Plasma soluble vascular endothelial growth factor receptor -1 concentration is elevated prior to the clinical diagnosis of preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005;17:3-18.

83. Madazlı R, Kuseyrioglu B, Uzun H, Uludag S, Ocak V. Prediction of preeclampsia with maternal mid-trimester placental growth factor, activin A, fibronectin and uterine artery Doppler velocimetry. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;89:251-257.

84. Stepan H, Unversucht A, Wessel N, Faber R. Predictive value of maternal angiogenic factors in second trimester pregnancies with abnormal uterine perfusion. *Hypertension* 2007;49:818-824.