

# Preeklampsia Etiyolojisinde Anjiyogenik ve Anti-Anjiyogenik Faktörler

## Angiogenic and Anti-Angiogenic Factors in the Etiology of Pre-Eclampsia: Review

Yrd.Doç.Dr. Selda DEMİRCAN SEZER,<sup>a</sup>  
Yrd.Doç.Dr. Mert KÜÇÜK,<sup>a</sup>  
Doç.Dr. Hasan YÜKSEL<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,  
Adnan Menderes Üniversitesi  
Tıp Fakültesi, Aydın

Geliş Tarihi/Received: 15.09.2011  
Kabul Tarihi/Accepted: 13.11.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Yrd.Doç.Dr. Selda DEMİRCAN SEZER  
Adnan Menderes Üniversitesi  
Tıp Fakültesi,  
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Aydın,  
TÜRKİYE/TURKEY  
sdemircansezer@gmail.com

**ÖZET** Preeklampsia, maternal ve fetal mortalite ve morbiditeye neden olan gebeliğin en önemli komplikasyonlarından biridir. Preeklampsia patofizyolojisinin anlaşılması için yoğun araştırmalar yapılmaktadır. Son zamanlarda preeklampsinin etiolojisinde anjiyogenik ve anti-anjiyogenik faktörlerin oldukça önem kazandığı gözlenmektedir. İskemik plasenta, dolaşımdaki anjiyogenik/anti-anjiyogenik faktör düzeylerindeki dengenin bozulmasına neden olur, böylece anti-anjiyogenik bir durum ortaya çıkar. Bu durumun maternal vasküler yapıda endotelial hücre disfonksiyonuna neden olduğu düşünülmektedir. Birçok çalışma plasental hipoksi ve zayıf plasental perfüzyonun, anjiyogenik ve anti-anjiyogenik faktörler arasındaki bu dengesizliği başlatabileceğini göstermektedir. Plasental büyüme faktörü (PIGF) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) kuvvetli anjiyogenik faktörlerdir ve endotel hücre proliferasyonu ve migrasyonu üzerinde uyarıcı etkiye sahiptirler. Soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) [veya soluble VEGF reseptör tip-1 (sVEGFR-1) olarak da bilinir] ve soluble Endoglin (sEng) ise anti-anjiyogenik faktörlerdir ve hipoksik plasenta tarafından artmış miktarda sFlt-1 ve sEng'in sentezlendiği ve salgılandığı düşünülmektedir. Çalışmalarda karışık sonuçlar olsa da genel olarak preeklampside anjiyogenik faktörler olan PIGF ve VEGF düzeyinin azaldığı, anti-anjiyogenik faktörler olan sFlt-1 ve sEng düzeylerinin arttığı rapor edilmektedir. PIGF, VEGF ve sFlt-1 ile ilgili sonuçlar çelişkili iken, sEng ile ilgili sonuçlar tüm çalışmalarda artmış bulunmaktadır. Preeklampsia belirteci olarak anjiyogenik ve anti-anjiyogenik faktörlerle ilgili çalışmalar umut vadetmektedir. Günümüzde PIGF değerleri, gebeliğe özgü preeklampsia risk hesaplanmasında kullanılmaktadır ve PIGF kitleri artık preeklampsia belirteci olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu derlemenin amacı, preeklampsia etiolojisinde anjiyogenik ve anti-anjiyogenik faktörlerin önemi konusunda güncel durumu sunmaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Preeklampsia; anjiyogenezi indükleyen ajanlar; damar oluşturuvcu inhibitörleri

**ABSTRACT** Pre-eclampsia continues to be the most important complication of pregnancy that causes maternal and fetal mortality and morbidity. Intensive research is being done to understand the pathophysiology of pre-eclampsia. Recently angiogenic and anti-angiogenic factors in the etiology of preeclampsia gained considerable importance. Ischemic placenta, causes a deterioration in the balance of circulating angiogenic / anti-angiogenic factors so an anti-angiogenic state occurs. This is thought to be a cause of dysfunction in the maternal vascular endothelial cell structure. Many studies show that placental hypoxia and poor placental perfusion may initiate this imbalance between angiogenic factors and anti-angiogenic factors. Placental growth factor (PIGF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) are strong angiogenic factors and they have a stimulatory effect on endothelial cell proliferation and migration. Soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) [or is also known as soluble VEGF receptor type-1 (sVEGFR-1)] and soluble endoglin (sEng) are anti-angiogenic factors and increased amount of sFlt-1 and sEng are thought to be synthesized and secreted by hypoxic placenta. Although there are conflicting results, generally in studies, angiogenic factors in preeclampsia including PIGF and VEGF levels are found reduced, anti-angiogenic factors including sFlt-1 and sEng levels are reported to increase. The results with PIGF, VEGF and sFlt-1 are conflicting, while results related to sEng has been found to be increased in all studies. Studies on angiogenic and anti-angiogenic factors as a marker for preeclampsia are promising. Today, PIGF value is used in the calculation of pregnancy-specific risk of preeclampsia and PIGF kits are now being used as a marker for preeclampsia. The purpose of this review is to present the current status of the importance of the angiogenic and anti-angiogenic factors in the etiology of pre-eclampsia.

**Key Words:** Pre-eclampsia; angiogenesis inducing agents; angiogenesis inhibitors

**P**reeklamps, 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkan hipertansiyon ve proteinüri ile karakterize, ciddi maternal ve fetal morbidite ile birlikte görülebilen ve mortaliteye de neden olabilen gebelik komplikasyonlarından biridir. Hepatik ve nörolojik komplikasyonları özellikle tersiyer merkez obstetrik bakımın bulunmadığı koşullarda preeklampsiyi potansiyel bir ölümcül hastalık haline getirmektedir.<sup>1</sup> Preeklamps, sonuç olarak günümüzde de maternal ve neonatal morbidite ve mortalitenin kaynağı olmaya devam etmektedir.<sup>1</sup>

Preeklamps, ve gebeliğin hipertansif hastalıkları tüm gebelerin yaklaşık %8'ini komplike etmektedir. Preeklamps, sıklığında son yıllarda yapılan araştırmalarda artış izlenmektedir.<sup>2</sup> 1960'ların başından itibaren yapılan çalışmalarda, preeklampsi kadınlara yaşamlarının geri kalan kısmında artmış hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık riskine sahip olduğu iddia edilmektedir.<sup>3</sup> Anne ve gelişme geriliği olan çocuklarının ilerleyen dönemlerinde kardiyovasküler hastalık riski ile preeklamps, arasında ilişki olduğu giderek artan sayıda araştırmacı tarafından ifade edilmektedir.<sup>4,5</sup> Ancak literatürde karşıt çalışmalar mevcuttur.

Preeklamps, multifaktöryel bir hastalıktır. Preeklamps, etiolojisinde genetik, immünolojik ve bunun yanı sıra birçok faktörün rol oynadığı düşünülmektedir.<sup>6,7</sup> Birçok araştırmada preeklampsi sendromu neden olan risk faktörleri belirlense de, preeklampsinin patofizyolojisinin altında yatan mekanizma halen belirsizliğini korumaktadır.<sup>1</sup> Preeklampsinin kesin tedavisi plasentanın doğurtulmasıdır. Genellikle doğumu takiben 48-72 saat içinde semptomlar düzelmektedir. Plasentanın bu hastalığın patogenezinde major rol oynadığı düşünülmektedir.<sup>8</sup>

Preeklamps,de olayları başlatan süreci açıklamak için ileri sürülen en önemli hipotezlerden biri plasental perfüzyon azalmasının maternal vasküler endotelde yaygın disfonksiyona neden olmasıdır. Plasental iskeminin ana nedeninin trofoblast invazyonu ve uterin ve spiral arterlerin yeniden yapılanması sürecindeki yetersizlik olduğu düşünülmektedir. Plasental iskemi/hipoksi önemli bir anahtar faktör olarak kabul edilmektedir.<sup>9</sup> Plasental

salgılanan anormal faktörlerin endotelial disfonksiyona neden olabileceği iddia edilmektedir.

## ANJİYOGENİK VE ANTİ-ANJİYOGENİK FAKTÖRLER

Son zamanlarda preeklampsinin etiolojisinde anjiyogenik ve anti-anjiyogenik faktörlerin oldukça önem kazandığı gözlenmektedir. İskemik plasentanın, dolaşımdaki anjiyogenik/anti-anjiyogenik faktör düzeylerindeki dengenin bozulmasına neden olarak, anti-anjiyogenik bir durum ortaya çıkardığı ve bu durumun maternal vasküler yapıda endotelial hücre disfonksiyonuna neden olduğu düşünülmektedir.<sup>10</sup> Birçok çalışma plasental hipoksi ve zayıf plasental perfüzyonun, anjiyogenik ve anti-anjiyogenik faktörler arasındaki bu dengesizliği başlatabileceğini göstermektedir.<sup>10,11</sup>

Plasental büyüme faktörü (PIGF) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) kuvvetli anjiyogenik faktörlerdir ve endotel hücre proliferasyonu ve migrasyonu üzerinde uyarıcı etkiye sahiptirler.<sup>12,13</sup> "Soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1)" [veya soluble VEGF reseptör tip-1 (sVEGFR-1) olarak da bilinir] ve "soluble Endoglin (sEng)" ise anti-anjiyogenik faktörlerdir ve hipoksik plasenta tarafından artmış miktarda sFlt-1 ve sEng'in sentezlendiği ve salgılandığı düşünülmektedir.<sup>8,9</sup> Artmış sFlt-1 dolaşımdaki VEGF ve PIGF'ye bağlanarak, sEng ise transforming büyüme faktörü  $\beta 1$ 'e (TGF- $\beta 1$ ) bağlanarak endotel hücre disfonksiyonuna neden olmaktadır (Tablo 1).<sup>8,9,14-18</sup>

Hipoksi ile uyarılan faktör (HIF) hipoksiye uyumlu transkripsiyonel yanıtları düzenler, erken plasantasyonu sağlar, glikolizis, eritrosit üretimi ve anjiyogenezde rol alan genleri uyarır.<sup>11</sup> VEGF ve tirozin kinaz-1 (Flt-1) geninin transkripsiyonu HIF tarafından düzenlenmektedir.<sup>19</sup> Ayrıca asimetrik dimetilarginin (ADMA)'nin, nitrik oksit sentetaz (NOS)'ün endojen inhibitörüdür ve L-argininden nitrik oksit (NO) üretimini geri dönüşümlü olarak inhibe eder. Bu şekilde endotel disfonksiyonuna neden olduğu düşünülmektedir. Adenozin, VEGF gibi anjiyogenik faktörleri adenozin reseptörlerini uyararak artırır ve anjiyogenezde rol alır. VEGF

**TABLO 1: Anjiyogenik ve anti-anjiyogenik faktörler.**

Anjiyogenik Faktörler	
PIGF (Plasental büyüme faktörü)	Endotel hücre proliferasyonu ve migrasyonu üzerinde uyarıcı etkiye sahiptir
VEGF (Vasküler endotelial büyüme faktörü)	Endotel hücre proliferasyonu ve migrasyonu üzerinde uyarıcı etkiye sahiptir
Anti-anjiyogenik Faktörler	
sFlt-1 (Soluble fms-like tyrosine kinase-1)	Dolaşımdaki VEGF ve PIGF'ye bağlanır ve endotel hücre disfonksiyonuna neden olur
sEng (Soluble Endoglin)	Dolaşımdaki Trans-forming büyüme faktörü $\beta$ 1'e (TGF- $\beta$ 1) bağlanır ve endotel hücre disfonksiyonuna neden olur

endotelial NO sentezinin artmasını içeren yolu VEGF reseptör tip 1 ve 2 (VEGFR-1 ve 2)'yi uyarak aktive eder.<sup>20</sup>

### PREEKLAMPSİ SINIFLAMASI

Preeklampsi daha önceleri şiddetine göre “hafif ve şiddetli” olarak sınıflandırılırken, son yıllarda yapılan çalışmalarda preeklampsi ortaya çıkış zamanına göre “erken ve geç ortaya çıkan” olarak sınıflandırılmaktadır. Preeklampsinin ortaya çıkış zamanının mortalite ve morbidite üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir. Genellikle 34. gestasyonel haftadan önce ortaya çıkan preeklampsi “erken ortaya çıkan preeklampsi”, 34. haftadan sonra ortaya çıkan preeklampsi ise “geç ortaya çıkan preeklampsi” olarak tanımlanmaktadır.<sup>21-24</sup> Bununla birlikte bazı çalışmalarda 32. gestasyon haftası sınır olarak kabul edilmektedir.<sup>25,26</sup> Bunun yanında 37. haftanın altında ortaya çıkan preeklampsiyi “preterm preeklampsi”, 37 haftanın üstünde ortaya çıkan preeklampsiyi “term preeklampsi” olarak değerlendiren çalışmalar bulunmaktadır (Tablo 2).<sup>27</sup>

Erken ortaya çıkan preeklampside geç ortaya çıkan preeklampsiye kıyasla maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin, daha fazla olduğu bildirilmiştir.<sup>20,25,28,29</sup> Artan morbidite ve mortalitenin nedeni olarak iyatrojenik prematürite ve plasental

kan akımının azalması suçlanmaktadır. Erken başlangıçlı preeklampside plasental kan akımının ve plasental anjiyogenezisin azaldığı, buna karşın geç başlangıçlı preeklampside ise damar direncinin azaldığı, plasental anjiyogenezde değişiklik olmadığı veya arttığı ve bunun sonucunda normal plasental kan akımının olduğu savunulmaktadır.<sup>20</sup> Erken ortaya çıkan ve şiddetli preeklampsi ile intrauterin gelişme geriliği (IUGR)'nin ilişkili olduğu düşünülmektedir.<sup>30</sup> Preeklampsinin ortaya çıkış zamanına göre değil şiddetine göre sınıflamanın fetal ve neonatal morbidite ve mortaliteyi belirlemede daha doğru bir yaklaşım olabileceğini savunan çalışmalar da mevcuttur.<sup>31</sup>

### PREEKLAMPSİ VE ANJİYOGENİK FAKTÖR İLİŞKİSİ

Eritropoez ve anjiyogenez korunmuş transkripsiyon faktörlerden olan HIF ailesi tarafından düzenlenir. Tüm bunların yanı sıra HIF düşük oksijen gerilimine olan plasental uyum sürecinde önemli bir düzenleyicidir. Yüksek rakımda, plasental anjiyogenez oksijen transportunu kolaylaştırmak için artar. Bunun yanı sıra maternal ve fetal eritropoez artar ve intervillöz boşluk mesafesi azalır.<sup>12</sup> HIF ailesi aril hidrokarbon nükleer translokator (ARNT) olarak bilinen bir subunitden ve üç alt ünitenin (HIF-1 $\alpha$ , HIF-2 $\alpha$  ve HIF-3 $\alpha$ ) birinden oluşan heterodimerlerden oluşur.<sup>32</sup> HIF-1 $\alpha$  ve HIF-2 $\alpha$ 'nın hipoksik yanıtı olumlu olarak düzenlediği belirlenmiştir.<sup>33-35</sup> Tüm gebelik haftalarındaki insan plasentalarında HIF-1 $\alpha$  ve HIF-2 $\alpha$  mRNA'nın eksprese edildiği ve her iki faktörün de villöz sitotrofoblast, sinsisyotrofoblast ve fetoplazental damarlarda eksprese edildiği gösterilmiştir.<sup>36</sup> Preeklampitik plasentalarda HIF-1 $\alpha$  ve HIF-2 $\alpha$  protein

**TABLO 2: Preeklampsi sınıflaması.**

1. Şiddetine göre	
a. Hafif	
b. Şiddetli	
2. Ortaya çıkış zamanına göre	
a. Erken ortaya çıkan ( $\leq$ 34 gestasyon haftası)	
b. Geç ortaya çıkan ( $>$ 34 gestasyon haftası)	

düzeylerinin anlamlı olarak yükseldiği bildirilmektedir.<sup>33,37,38</sup> Hipoksi hem VEGF hem de Flt-1 genlerini indükler ve preeklampitik plasentalarda HIF'a yanıt olarak bu genlerin indüklendiği belirlenmiştir.<sup>15,19,39,40</sup>

Preeklampsinin etiolojisinde anjiyogenik ve anti-anjiyogenik faktörlerin araştırıldığı çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar mevcuttur.<sup>18,30,41-</sup>

<sup>44</sup> Bu konuda çok fazla sayıda araştırma mevcuttur ve çalışmaların büyük bir çoğunluğunda, anjiyogenik faktörler olan PlGF ve VEGF'nin azaldığı, anti-anjiyogenik faktörler olan sFlt-1 ve sEng'in preeklampside arttığı gösterilmektedir.<sup>7,18,27,41-43</sup>

Erken ve geç ortaya çıkan preeklampsiyi araştıran çalışmalar incelendiğinde her bir anjiyogenik ve anti-anjiyogenik faktörle ilgili farklı sonuçlar mevcuttur. Bazı çalışmalarda, özellikle erken ortaya çıkan preeklampside anjiyogenik faktörler olan PlGF ve VEGF'nin azalmasının ve anti-anjiyogenik faktörler olan sFlt-1 ve sEng'in artmasının daha belirgin olduğu bulunmuştur.<sup>23,45</sup> Wilkstrom ve ark., erken ortaya çıkan preeklampside sFlt-1 düzeyinin median değerlerinin kontrol grubundan 43 kat fazla, PlGF düzeyinin 21 kat düşük ve geç ortaya çıkan preeklampside sFlt-1 düzeyinin kontrol grubundan 3 kat fazla, PlGF düzeyinin 5 kat düşük olduğunu bildirmektedirler.<sup>45</sup> Zhao ve ark., sEng yüksekliğinin preeklampsinin klinik semptomları, erken ortaya çıkan preeklampsi ve IUGR ile ilişkili olduğunu rapor etmektedirler.<sup>30</sup> Başka bir çalışmada erken ortaya çıkan preeklampside geç ortaya çıkan preeklampsiye göre sFlt-1 ve sEng düzeyi daha yüksek bulunmuş, PlGF düzeyinde anlamlı fark bulunmamıştır.<sup>25</sup>

Şiddetli preeklampsi ile hafif preeklampsi olgularının karşılaştırıldığı çalışmalarda şiddetli preeklampside hafif preeklampsiye göre artmış bulunan sFlt-1'nin, bu olayda potansiyel olarak görev alan bir faktör olduğunu işaret ettiği öne sürülmektedir.<sup>46</sup> Başka bir çalışmada ise hafif ve şiddetli preeklampsi grupları arasında VEGF ve sFlt-1 düzeylerinde fark bulunmamıştır.<sup>47</sup>

Genel olarak PlGF, VEGF ve sFlt-1 ile çelişkili sonuçlar olmakla birlikte, preeklampside sEng artışının daha belirgin olduğu görülmektedir. sEng dü-

zeyinin erken ortaya çıkan preeklampside geç ortaya çıkan preeklampsiye göre, şiddetli preeklampside hafif preeklampsiye göre, gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlığı (SGA) olanlarda SGA olmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur.<sup>26,27</sup>

Bazı çalışmalarda anjiyogenik ve anti-anjiyogenik faktörler maternal serumda, bazılarında ise plazmada araştırıldıkları için farklı sonuçlar mevcuttur. Ogge ve ark. preeklampitik hastalarda maternal plazma ve serumda sFlt-1 (sVEGFR-1), sVEGFR-2, PlGF ve sEng düzeylerinin, normal gebelerde sFlt-1 (sVEGFR-1) ve sVEGFR-2'nin farklı olduğunu bildirmektedirler. Çalışma planlanırken serum veya plazma olmasına göre sınır değerlerin belirlenmesinin doğru olacağını, serumun plazmaya üstün olduğunu vurgulamaktadırlar.<sup>48</sup> Ayrıca izlenildiği kadarı ile çalışmaların büyük çoğunluğunda faktör düzeyleri geniş bir aralıkta olduğu için değerler median olarak verilmekte ve standardizasyon yapılması zor olmaktadır.

## ■ PREEKLAMPSİ BELİRTECİ OLARAK ANJİYOGENİK VE ANTİ-ANJİYOGENİK FAKTÖRLER

Gebeliğin ilk trimesterinde sFlt-1, sEng ve PlGF'nin preeklampsi belirteci olabileceği, preeklampsi risk hesaplanmasında yakın bir gelecekte kullanılabilceği düşünülmektedir. Bazı yayınlarda hastalık ortaya çıkmadan önce sFlt-1 ve sEng'in yükseldiği, sFlt-1/PlGF, (sFlt-1+sEng)/PlGF (anti-anjiyogenik oran) oranlarının preeklampsi belirteci olarak kullanılabilceği rapor edilmektedir.<sup>23,49</sup> Özellikle erken preeklampside bunun daha belirgin olduğu bildirilmektedir.<sup>23,45</sup> Diab ve ark., 23. haftada uterin arter Doppleri bozuk olan hastalarda sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF'yi araştırarak ve sFlt-1'in daha yüksek, PlGF'nin daha az olduğunu saptadılar. Bu farkın erken preeklampsi ve IUGR'de daha belirgin olduğu rapor edilmektedir. sFlt-1/PlGF %98 sensitif, %95 spesifik, %93 pozitif prediktif değeri olduğunu bildirmektedirler.<sup>23</sup> Staff ve ark., maternal serumda sEng, sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF ve (sFlt-1+sEng)/PlGF araştırmışlar ve anti-anjiyogenik faktörlerin 30 yaş üzerinde ve primiparlarda daha yüksek ol-

duğunu, beden kitle indeksi ve fetal seks ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir.<sup>49</sup>

Günümüzde gebeye özel preeklampsi geliştirme riskinin, 11-13 haftalarda maternal öykü, siyah ırktan olma, yüksek beden kitle indeksi ve önceki gebeliklerde ya da ailede preeklampsi öyküsü olup olmamasının değerlendirilmesi ve anne kan basıncı, uterin arter pulsallite indeksi (PI), anne serumundaki gebelik ilişkili plazma protein-A (PAPP-A) ve PIGF düzeylerinin kombinasyonu alınarak hesaplanabileceğini bildirmektedirler. Ayrıca bu birleşik yaklaşım taraması ile erken preeklampsi ve geç preeklampsi geliştirecek hastaların, %5 yanlış pozitiflik oranı ile sırasıyla %90 ve %45 tanınabileceği rapor edilmektedir.<sup>50</sup> Hatta preeklampsiyi öngörmeye kullanılmak üzere PIGF kitleri kullanılmaya başlanmıştır.

Sonuç olarak, preeklampsi patogenezinde anjiyogenik ve anti-anjiyogenik faktörlerin rolleri oldukça karmaşıktır ve halen tam olarak anlaşılamamıştır. Bu konuda çok sayıda umut verici çalışma yapılmaktadır. Bu araştırmaların büyük bir çoğunluğunda anjiyogenik faktörler olan PIGF ve VEGF'nin azaldığı, anti-anjiyogenik faktörler olan sFlt-1 ve sEng'in preeklampside arttığı bulunmuştur. Preeklampsi için yüksek risk taşıyan bir grup hastanın bu faktörler vasıtası ile erken belirlenmesinin gebelik sonuçları üzerinde olumlu katkısı olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca preeklampsi patogenezindeki rollerinin tam olarak aydınlatılması durumunda belki de gelecekte, anjiyogenik faktörlerin gebeliğin erken dönemlerinde tedavide kullanılması ile vasküler endotelial disfonksiyonun engellenmesi söz konusu olabilecektir.

## KAYNAKLAR

- Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Preeclampsia. *Lancet* 2005;365(9461):785-99.
- Roberts JM, Pearson G, Cutler J, Lindheimer M; NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. *Hypertension* 2003;41(3):437-45.
- Craici I, Wagner S, Garovic VD. Preeclampsia and future cardiovascular risk: formal risk factor or failed stress test? *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2008;2(4):249-59.
- Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;335(7627):974.
- Wikström AK, Haglund B, Olovsson M, Lindberg SN. The risk of maternal ischaemic heart disease after gestational hypertensive disease. *BJOG* 2005;112(11):1486-91.
- Karumanchi SA, Bdolah Y. Hypoxia and sFlt-1 in preeclampsia: the "chicken-and-egg" question. *Endocrinology* 2004;145(11):4835-7.
- Foidart JM, Schaaps JP, Chantraine F, Munaut C, Lorquet S. Dysregulation of anti-angiogenic agents (sFlt-1, PLGF, and sEndoglin) in preeclampsia--a step forward but not the definitive answer. *J Reprod Immunol* 2009;82(2):106-11.
- Gilbert CS, Gilbert SA, Arany M, Granger JP. Placental ischemia and cardiovascular dysfunction in preeclampsia and beyond: making the connections. *Hypertension* 2009;53(2):399-403.
- Conrad KP, Benyo DF. Placental cytokines and the pathogenesis of preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 1997;37(3):240-9.
- Makris A, Thornton C, Thompson J, Thomson S, Martin R, Ogle R, et al. Uteroplacental ischemia results in proteinuric hypertension and elevated sFLT-1. *Kidney Int* 2007;71(10):977-84.
- Nevo O, Soleymanlou N, Wu Y, Xu J, Kingdom J, Many A, et al. Increased expression of sFlt-1 in vivo and in vitro models of human placental hypoxia is mediated by HIF-1. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006;291(4):R1085-93.
- Ziche M, Maglione D, Ribatti D, Morbidelli L, Lago CT, Battisti M, et al. Placenta growth factor-1 is chemotactic, mitogenic, and angiogenic. *Lab Invest* 1997;76(4):517-31.
- Ferrara N. Vascular endothelial growth factor and the regulation of angiogenesis. *Recent Prog Horm Res* 2000;55:15-35.
- Lam C, Lim KH, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertension* 2005;46(5):1077-85.
- Wang A, Rana S, Karumanchi SA. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology (Bethesda)* 2009;24:147-58.
- 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(10):992-1005.
- Ahmed A. New insights into the etiology of preeclampsia: identification of key elusive factors for the vascular complications. *Thromb Res* 2011;127(Suppl 3):S72-5.
- 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 Metab* 2007;92(7):2672-9.
- Forsythe JA, Jiang BH, Iyer NV, Agani F, Leung SW, Koos RD, et al. Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia-inducible factor 1. *Mol Cell Biol* 1996;16(9):4604-13.
- Escudero C, Sobrevia L. A hypothesis for preeclampsia: adenosine and inducible nitric oxide synthase in human placental microvascular endothelium. *Placenta* 2008;29(6):469-83.
- von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2003;22(2):143-8.
- Chaiworapongsa T, Romero R, Kusanovic JP, Mittal P, Kim SK, Gotsch F, et al. Plasma soluble endoglin concentration in pre-eclampsia is associated with an increased impedance to flow in the maternal and fetal circulations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;35(2):155-62.

23. Diab AE, El-Beheri MM, Ebrahiem MA, Shehata AE. Angiogenic factors for the prediction of pre-eclampsia in women with abnormal midtrimester uterine artery Doppler velocimetry. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;102(2):146-51.
24. Khalil A, Cowans NJ, Spencer K, Goichman S, Meiri H, Harrington K. First-trimester markers for the prediction of pre-eclampsia in women with a-priori high risk. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;35(6):671-9.
25. Masuyama H, Segawa T, Sumida Y, Masumoto A, Inoue S, Akahori Y, et al. Different profiles of circulating angiogenic factors and adipocytokines between early- and late-onset pre-eclampsia. *BJOG* 2010;117(3):314-20.
26. Kim YN, Lee DS, Jeong DH, Sung MS, Kim KT. The relationship of the level of circulating antiangiogenic factors to the clinical manifestations of preeclampsia. *Prenat Diagn* 2009;29(5):464-70.
27. 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.
28. Hall DR, Odendaal HJ, Kirsten GF, Smith J, Grové D. Expectant management of early onset, severe pre-eclampsia: perinatal outcome. *BJOG* 2000;107(10):1258-64.
29. MacKay AP, Berg CJ, Atrash HK. Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 2001;97(4):533-8.
30. Zhao W, Qiao J, Zhang Q, Zhao Y, Chen Q. Levels of antiangiogenic factors in preeclamptic pregnancies. *Growth Factors* 2010;28(4):293-8.
31. Reis ZS, Lage EM, Teixeira PG, Porto LB, Guedes LR, Oliveira EC, et al. [Early-onset preeclampsia: is it a better classification for maternal and perinatal outcomes?]. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2010;32(12):584-90.
32. Zamudio S, Wu Y, Ietta F, Rolfo A, Cross A, Wheeler T, et al. Human placental hypoxia-inducible factor-1alpha expression correlates with clinical outcomes in chronic hypoxia in vivo. *Am J Pathol* 2007;170(6):2171-9.
33. Rajakumar A, Whitelock KA, Weissfeld LA, Daftary AR, Markovic N, Conrad KP. Selective overexpression of the hypoxia-inducible transcription factor, HIF-2alpha, in placentas from women with preeclampsia. *Biol Reprod* 2001;64(2):499-506.
34. Wang GL, Jiang BH, Rue EA, Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O2 tension. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92(12):5510-4.
35. Rajakumar A, Brandon HM, Daftary A, Ness R, Conrad KP. Evidence for the functional activity of hypoxia-inducible transcription factors overexpressed in preeclamptic placentae. *Placenta* 2004;25(10):763-9.
36. Rajakumar A, Conrad KP. Expression, ontogeny, and regulation of hypoxia-inducible transcription factors in the human placenta. *Biol Reprod* 2000;63(2):559-69.
37. Caniggia I, Winter J, Lye SJ, Post M. Oxygen and placental development during the first trimester: implications for the pathophysiology of pre-eclampsia. *Placenta* 2000;21(Suppl A):S25-30.
38. Rajakumar A, Doty K, Daftary A, Harger G, Conrad KP. Impaired oxygen-dependent reduction of HIF-1alpha and -2alpha proteins in pre-eclamptic placentae. *Placenta* 2003;24(2-3):199-208.
39. Sun SG, Shen N, Zheng YH, Shang T. [Expression of hypoxia-inducible factor-1alpha, vascular endothelial growth factor and sFlt-1 in preeclampsia placenta]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2006;41(7):440-4.
40. Bdolah Y, Karumanchi SA, Sachs BP. Recent advances in understanding of preeclampsia. *Croat Med J* 2005;46(5):728-36.
41. Varughese B, Bhatla N, Kumar R, Dwivedi SN, Dhingra R. Circulating angiogenic factors in pregnancies complicated by pre-eclampsia. *Natl Med J India* 2010;23(2):77-81.
42. Kulkarni AV, Mehendale SS, Yadav HR, Kilari AS, Taralekar VS, Joshi SR. Circulating angiogenic factors and their association with birth outcomes in preeclampsia. *Hypertens Res* 2010;33(6):561-7.
43. Özgünen FT, Özbilen N, Büyükkurt S, Evrücke C, Demir C, Kadayıfçı O. [The evaluation of the levels of vascular endothelial growth factor and soluble FMS like tirosine kinase-1 in preeclamptic and normotensive pregnant women]. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2009;19(1):21-4.
44. Srinivas SK, Larkin J, Sammel MD, Appleby D, Bastek J, Andrela CM, et al. The use of angiogenic factors in discriminating preeclampsia: are they ready for prime time? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23(11):1294-300.
45. Wikström AK, Larsson A, Eriksson UJ, Nash P, Nordén-Lindeberg S, Olovsson M. Placental growth factor and soluble FMS-like tyrosine kinase-1 in early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2007;109(6):1368-74.
46. Khalil A, Muttukrishna S, Harrington K, Jauniaux E. Effect of antihypertensive therapy with alpha methyl dopa on levels of angiogenic factors in pregnancies with hypertensive disorders. *PLoS One* 2008;3(7):e2766.
47. Salama RH, Fathalla MM, Mekki AR, Elsadek Bel-K. Implication of umbilical cord in preeclampsia. *Med Princ Pract* 2011;20(2):124-8.
48. Oggè G, Romero R, Kusanovic JP, Chaiworapongsa T, Dong Z, Mittal P, et al. Serum and plasma determination of angiogenic and anti-angiogenic factors yield different results: the need for standardization in clinical practice. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23(8):820-7.
49. Staff AC, Harsem NK, Braekke K, Hyer M, Hoover RN, Troisi R. Maternal, gestational and neonatal characteristics and maternal angiogenic factors in normotensive pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;143(1):29-33.
50. Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, Zvanca M, Nicolaidis KH. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Prenat Diagn* 2011;31(1):66-74.