



Türkiye _____
Maternal Fetal Tıp ve
Perinatoloji Derneği
VIII. Ulusal Kongresi
11-14 Ekim 2012 Harbiye Askeri Müze _____

www.tmftpkongre2012.org

PREEKLAMPSİDE ANJİOGENİK VE ANTİ-ANJİOGENİK FAKTÖRLER

Doç. Dr. Selda DEMİRCAN SEZER

Adnan Menderes Üniversitesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, AYDIN

Sunum Şeması

- Preeklampsi (PE) insidansı ve patofizyoloji
- Anjiogenik ve anti-anjiogenik faktörler
- Preeklampside anjiogenik ve anti-anjiogenik faktörler
- Erken ve geç ortaya çıkan, hafif ve şiddetli PE'de anjiogenik ve anti-anjiogenik faktörler
- İlk trimester ve ikinci trimesterde PE belirteci olarak anjiogenik ve anti-anjiogenik faktörler
- Özet ve sonuç

PE İnsidansı ve Patofizyolojisi

- Preeklampsi (PE) ve gebeliğin hipertansif hastalıkları insidansı: % 8
- PE etyolojisinde genetik, immunolojik ve birçok faktör rol oynadığı düşünülmekte

PE Patofizyolojisi

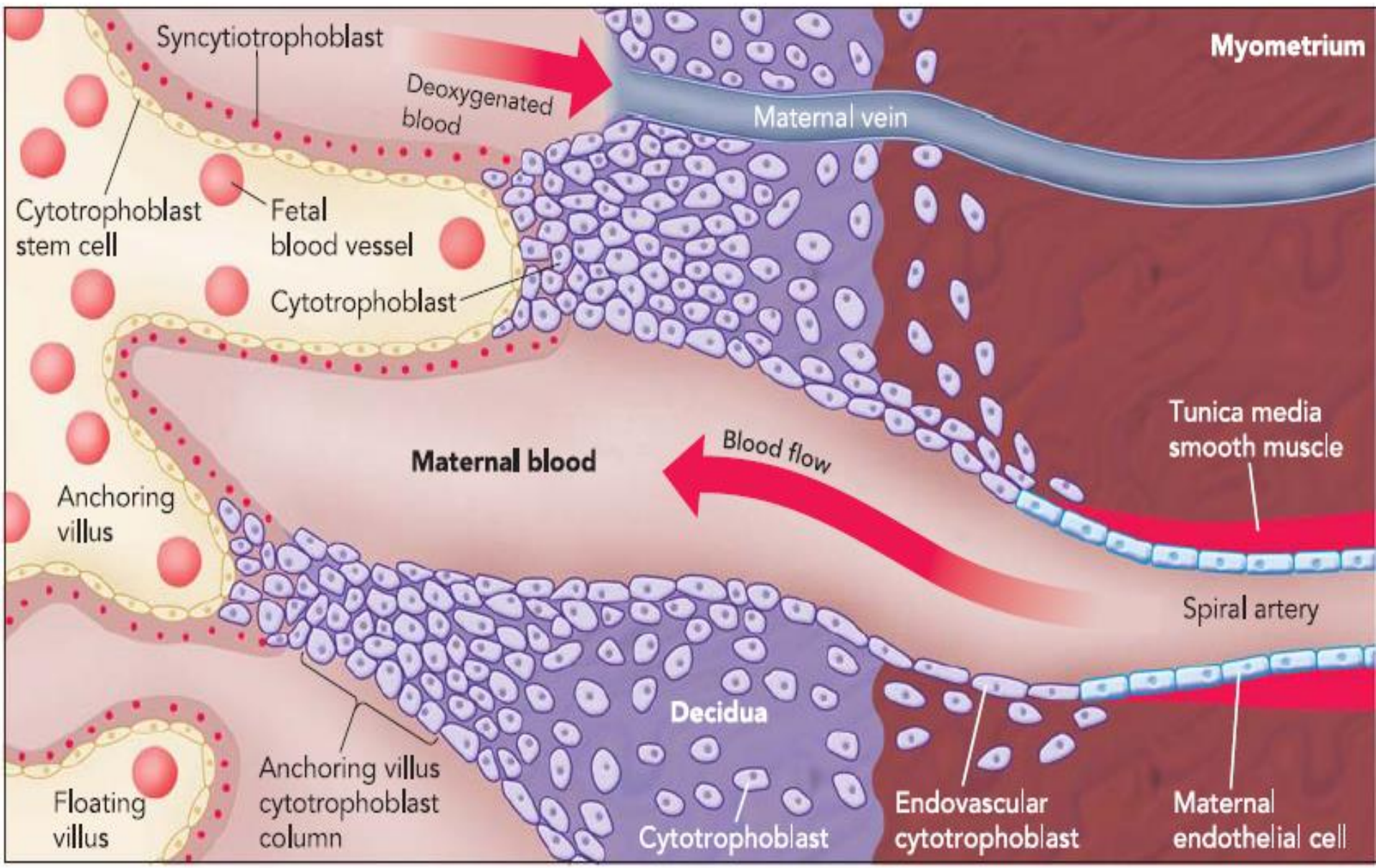
- Plasental iskemi ve hipoksi rol oynamakta
- Yaygın vasküler endotelial disfonksiyon
- Anormal plasentadan salgılanan faktörler

PE Patofizyolojisi

Plasental iskeminin ana nedeni;

- trofoblast invazyonu ve
- uterin ve spiral arterlerin yeniden yapılanması sürecindeki yetersizlik

Normal



Preeclampsia

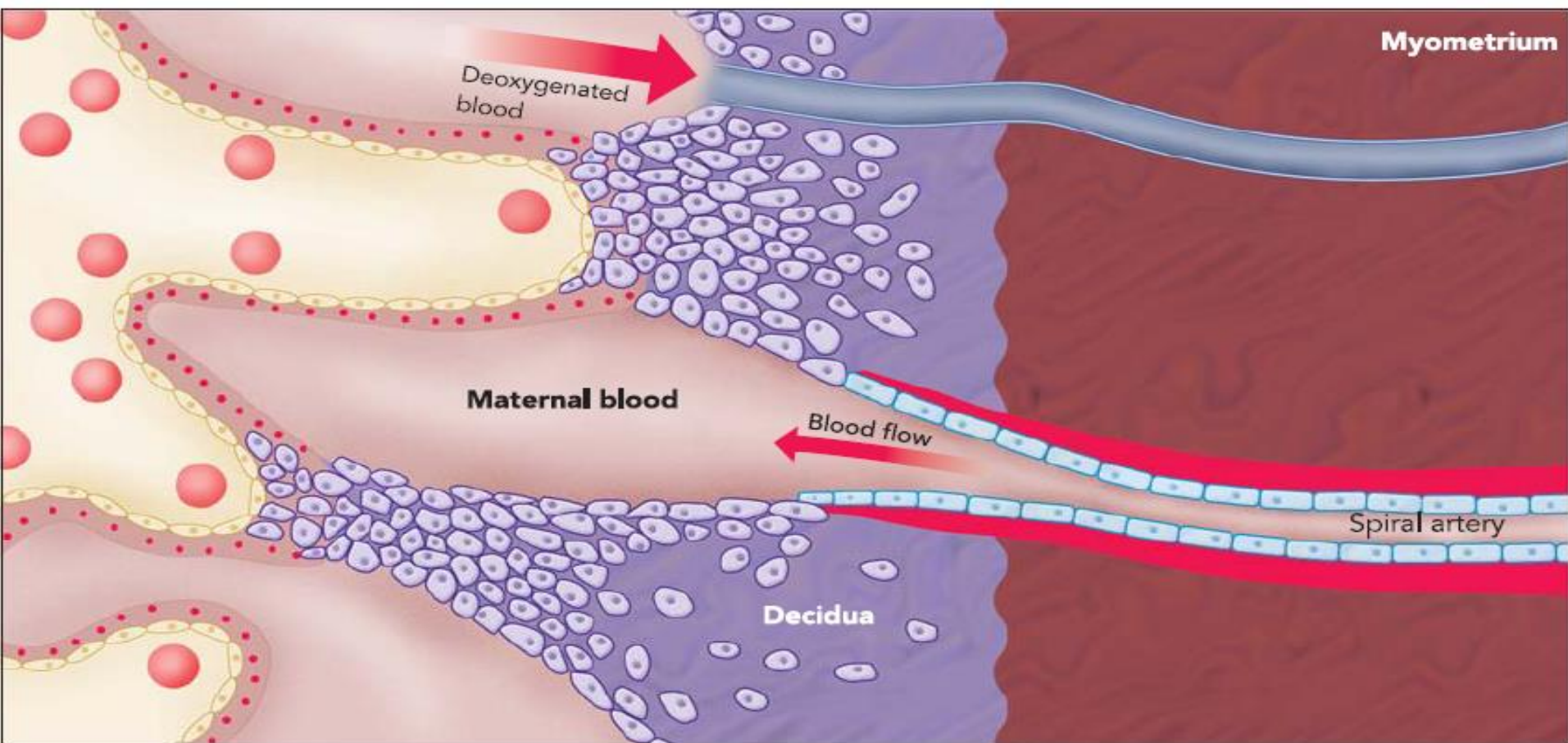
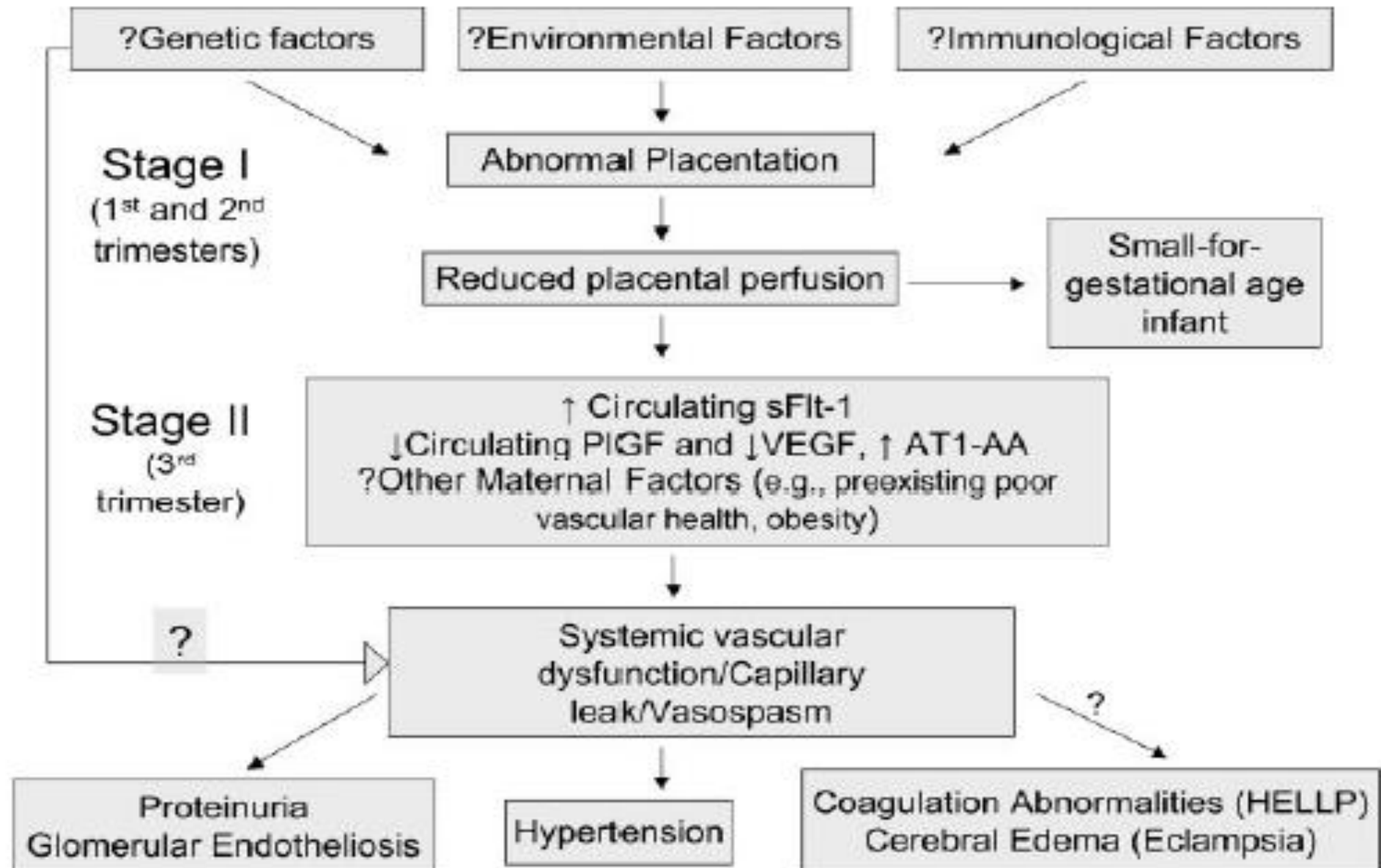


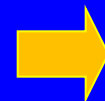
FIGURE 1. Abnormal placentation in preeclampsia

In normal placental development, invasive cytotrophoblasts of fetal origin invade the maternal spiral arteries, transforming them from small-caliber resistance vessels to high-caliber capacitance vessels capable of providing placental perfusion adequate to sustain the growing fetus. During the process of vascular invasion, the cytotrophoblasts differentiate from an epithelial phenotype to an endothelial phenotype, a process referred to as "pseudovasculogenesis" or "vascular mimicry" (top). In preeclampsia, cytotrophoblasts fail to adopt an invasive endothelial phenotype. Instead, invasion of the spiral arteries is shallow, and they remain small caliber, resistance vessels (bottom). Figure adapted from Ref. 50.



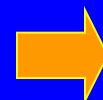
Anjiogenik ve Anti-anjiogenik Faktörler

- **Vasküler endotelyal growth faktör (VEGF-A)**
- **Plasental growth faktör (PlGF)**



Anjiogenik faktörler

- **Soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1)**
(Soluble VEGF reseptör-1; sVEGFR-1)
- **Soluble endoglin (sEng)**



Anti-anjiogenik faktörler

Anjiogenik ve anti-anjiogenik faktörler

Adı	VEGF (VEGF-A)	PIGF (PLGF)	sFlt-1 (sVEGFR-1)	sEng
	<u>Vasküler endotelial growth faktör</u>	<u>Plasental growth faktör</u>	<u>Soluble fms-like tyrosine kinase-1 (soluble vasküler endotelial growth faktör reseptör-1)</u>	<u>Soluble Endoglin</u>
Sentezlendiği yer	<u>Endotel hücreleri</u>	<u>Plasenta ve endotel hücreleri</u>	<u>Plasenta ve endotel hücreleri</u>	<u>Vasküler endotel ve sinsistiotrofoblastlar</u>
Etki mekanizması	<u>VEGFR-1 ve VEGFR-2'ye bağlanır</u>	<u>VEGFR-1'e bağlanır</u>	<u>VEGF-A ve PIGF'ye bağlanır</u>	<u>Transforming growth faktör-β1 (TGF-β1)'e bağlanır</u>
Özelliği	<u>Proanjiogenik ve mitogenik</u>	<u>Anjiogenik VEGF ailesinden</u>	<u>Anti-anjiogenik</u>	<u>Nitrik oksit sentetaz (eNOS) aktivasyonunu engelleyerek anjiogenez ve vasküler tonus regülasyonunu bozar</u>

VEGF ve PlGF

- Kuvvetli anjiogenik
- Endotel hücre proliferasyonu ve migrasyonu üzerinde uyarıcı etkiye sahiptir
- VEGF, VEGFR-1 ve 2'yi uyararak endotelial NO sentezinin artmasını içeren yolu aktive eder

sFlt-1 ve sEng

- sFlt-1; dolaşımdaki VEGF ve PlGF'nin azalmasına neden olur
- sEng; transforming growth faktör- β 1'e (TGF- β 1) bağlanarak endotel hücre disfonksiyonuna neden olur

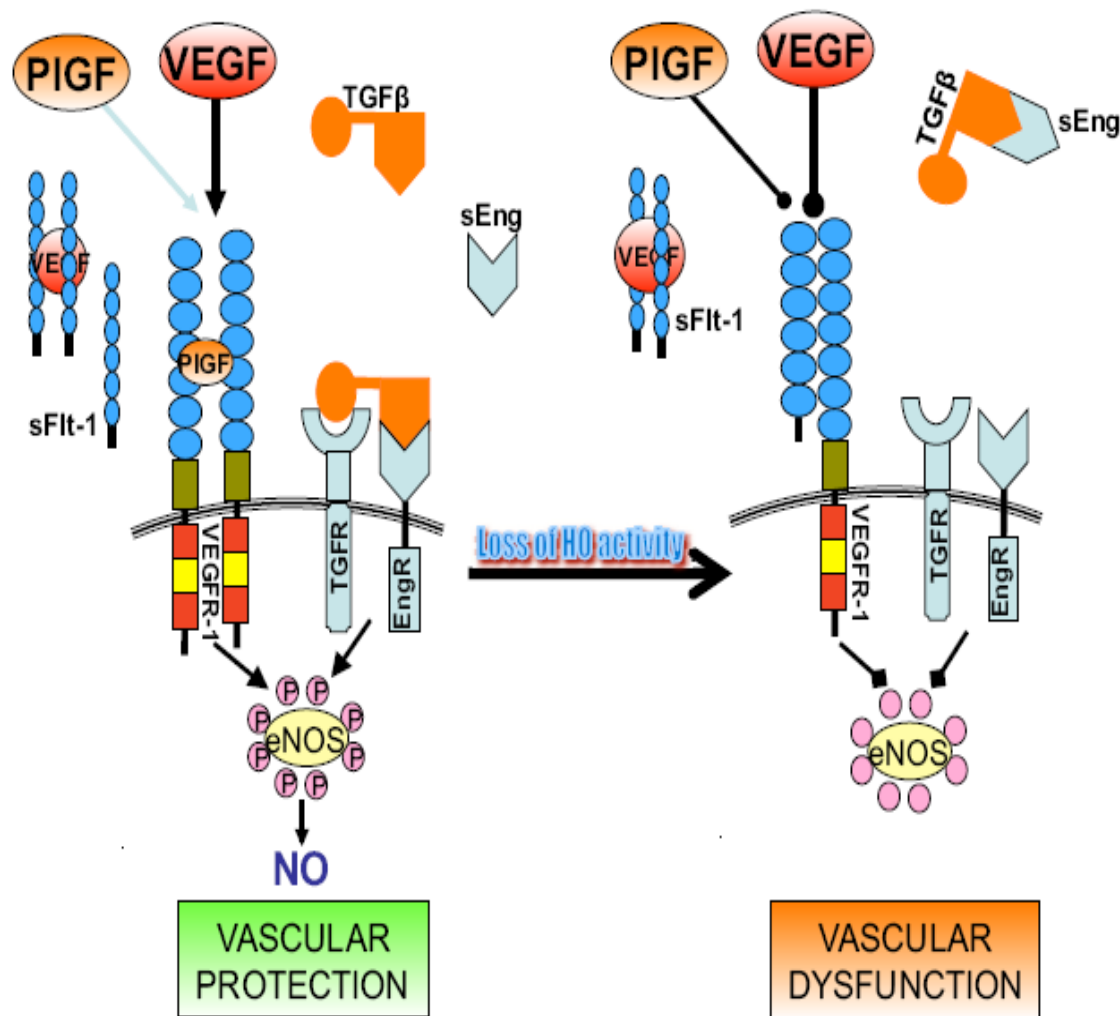
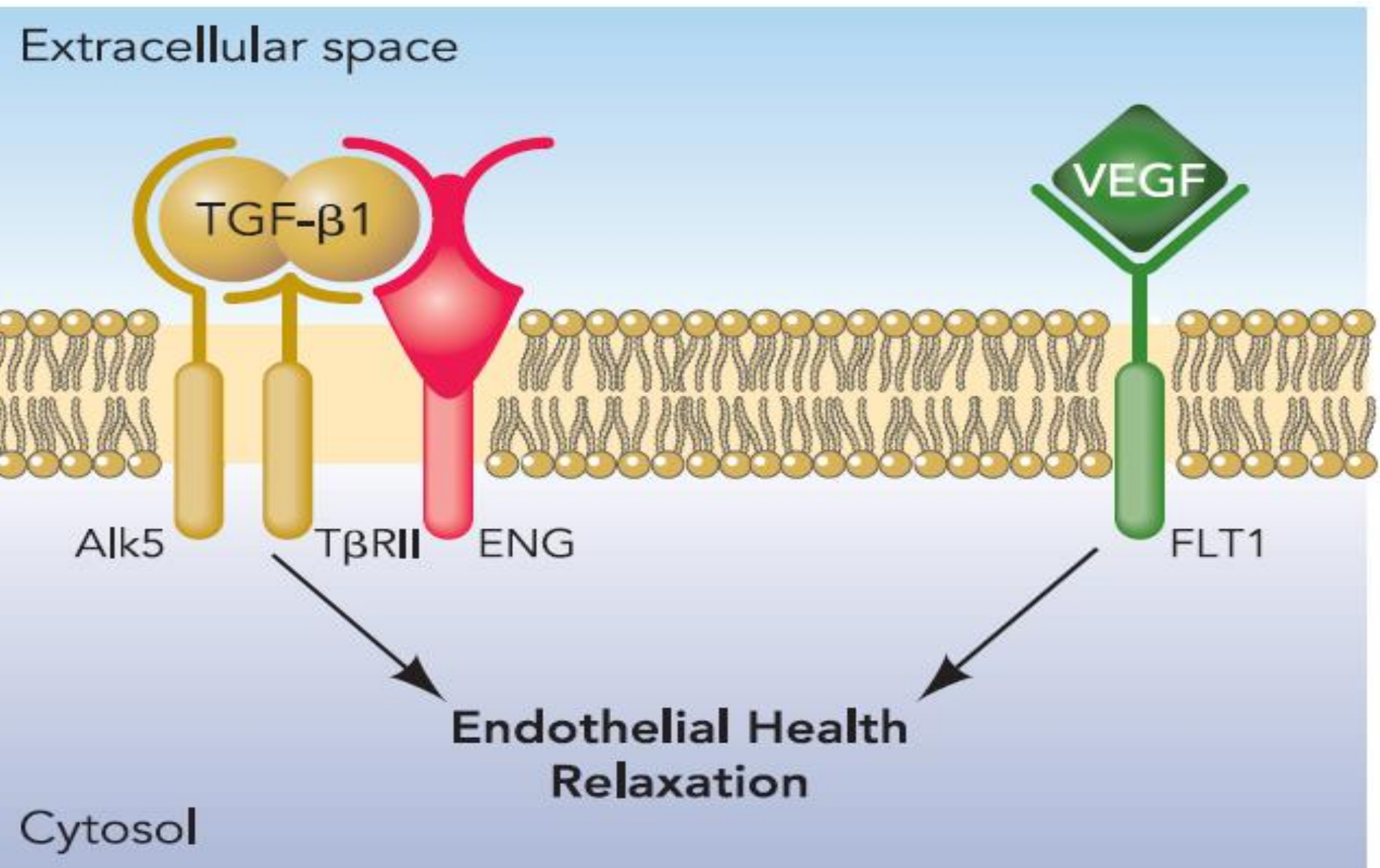


Fig. 1. Vascular dysfunction in preeclampsia: a diagrammatic representation. A functional endothelial monolayer requires VEGF, PlGF and TGFβ for normal endothelial function via activation of nitric oxide (NO). In preeclampsia VEGF protective signal is compromised due to an excess of soluble Flt-1 (sFlt-1), which is compounded by a decrease in the expression of PlGF and a rise in circulating soluble Eng (sEng).

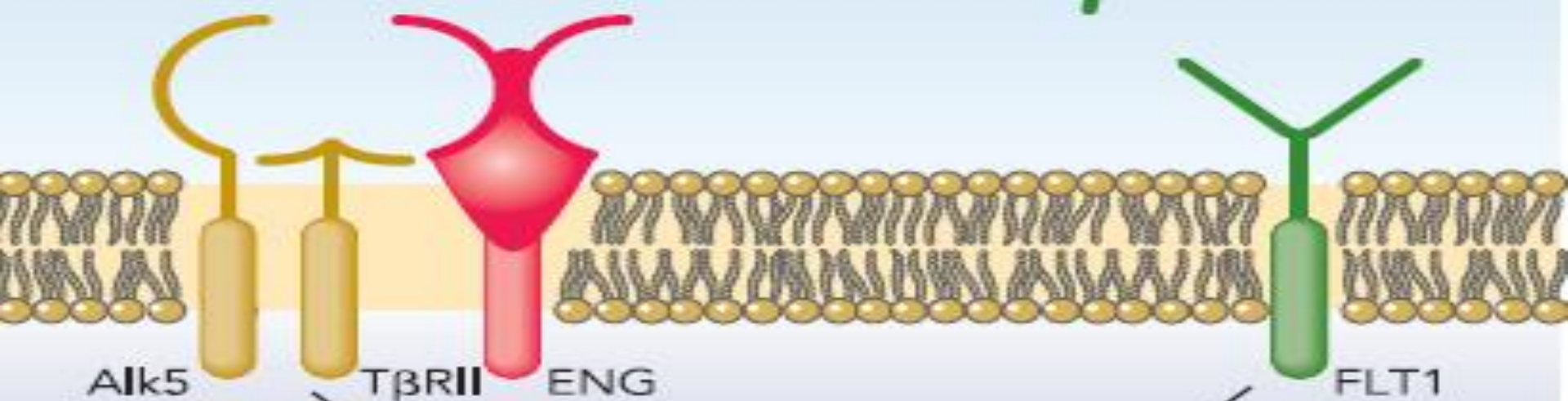
Normal



- Karumanchi SA. *Kidney Int* 2007;71: 959–961.

Preeclampsia

Extracellular space



**Endothelial Dysfunction
Impaired Relaxation**

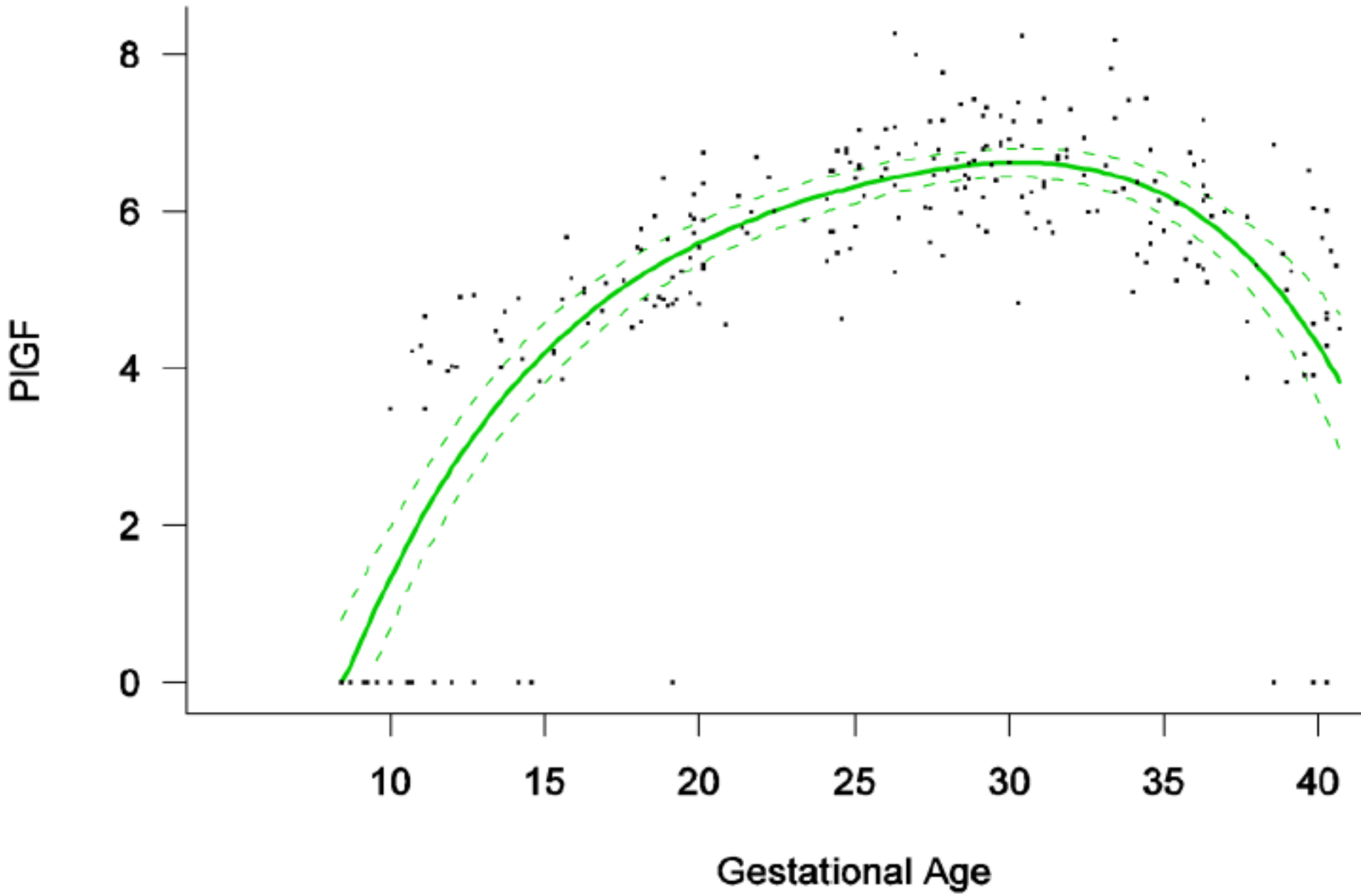
Cytosol

Gebelikte Angiogenik ve Anti-angiogenik Faktörler

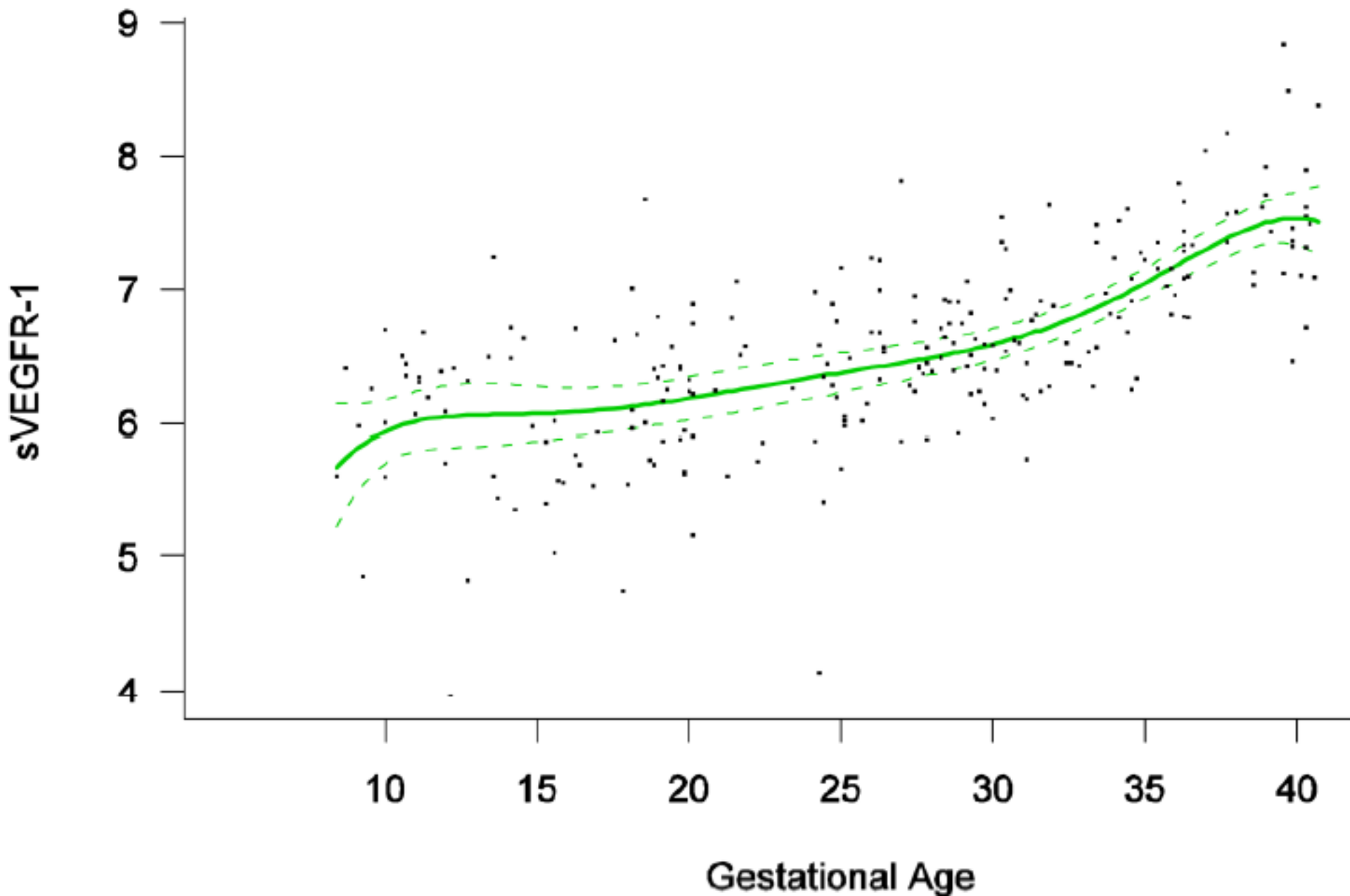
- PIGF; ilk 2 trimesterde sabit bir şekilde artmakta, 29-32 haftada peak yapmakta ve sonra azalmakta
- sFlt-1 ve sEng ilerleyen gestasyon haftası ile birlikte artmakta

Romero R, et al. J Matern Fetal Neonatal Med. 2008;21(1):9-23.

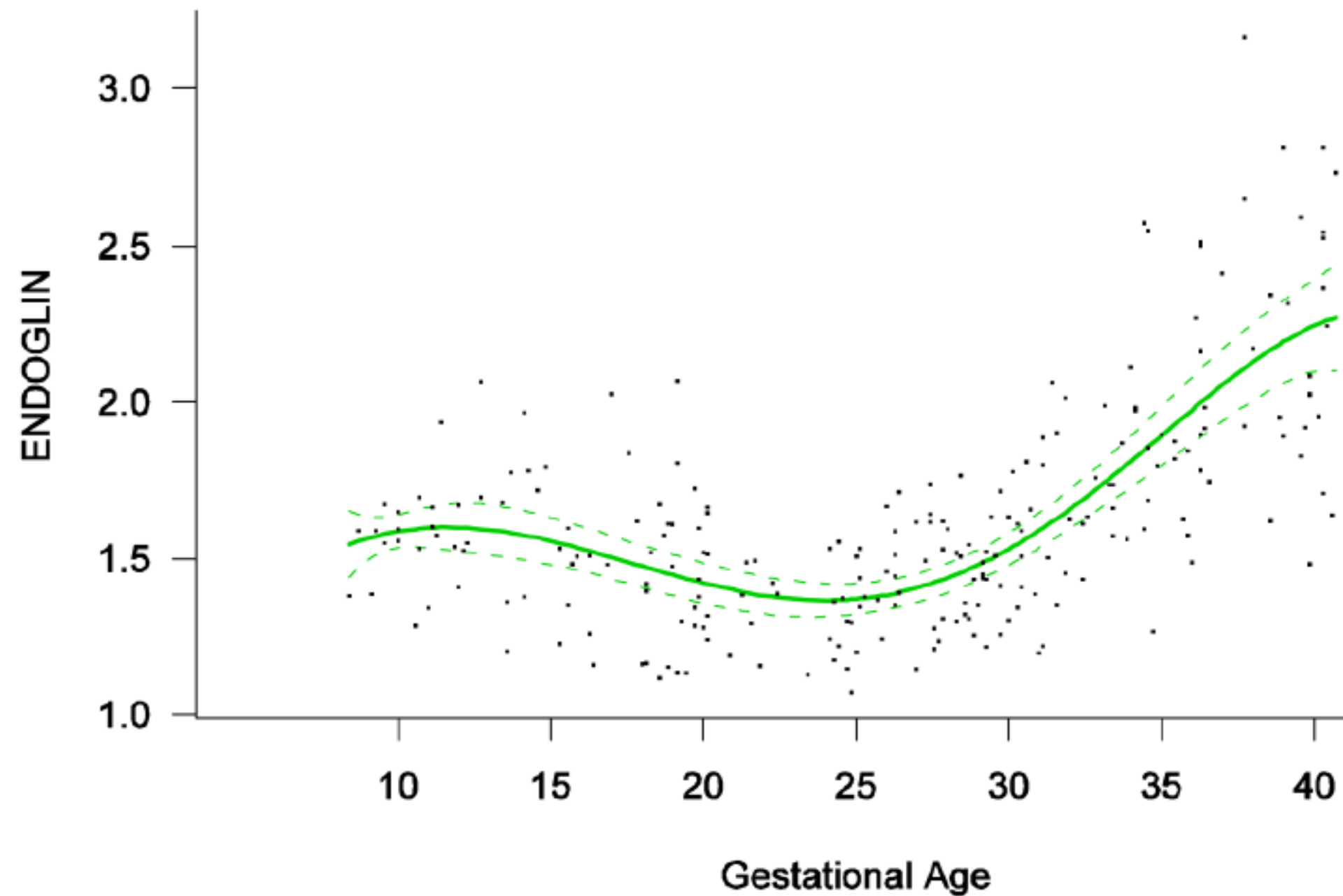
Normal Pregnancy



Normal Pregnancy



Normal Pregnancy



Preeklampsi ve Anjiogenik Faktörler

- Yaklaşık 10 yıldır çalışılmakta
- İlk olarak ratlarda sFlt-1'in hipertansiyon, proteinüri ve renal hasara yol açtığı ve preeklampsi benzeri semptomlara neden olduğu gözlemlenmiş*

*Maynard SE, et al. J Clin Invest 2003;111:649-658

Preeklampsi ve Anjiogenik Faktörler

- Kanser tedavisi için VEGF antagonist (bevacizumab) tedavisi alanlarda hipertansiyon ve proteinüri izlenmiş

Kabbinavar F, et al. J Clin Oncol 2003;21:60-65.

Yang JC, et al. N Engl J Med. 2003;349:427-34.

Kesitsel (Cross-sectional) Çalışmalar

- Hayvan çalışmaları
- Doğumda
- Erken ve geç ortaya çıkan PE'de
- Hafif ve şiddetli PE'de
- İkinci trimesterde uterin arter Doppleri bozuk olan hastalarda PE prediktivitesinde
- İlk trimesterde PE prediktivitesinde

Kesitsel (Cross-sectional) Çalışmalar

- VEGF, PlGF, sFlt-1, sEng düzeyleri
- sFlt-1/PlGF
- (sFlt-1+sEng)/PlGF (anti-anjiogenik oran)
- sEng/TGF- β 1
- sFlt-1+sEng/PlGF+TGF- β 1 oranları kullanılmakta

Angiogenik ve Anti-angiogenik Faktörler

- Solüble formlar, fetal dolaşım veya amniyotik sıvıda artmamakta
- Maternal kandaki düzeyleri doğumdan sonra düşmekte
- VEGF; PlGF'den daha yüksek oranda sFlt-1'e bağlanmakta
- Serumdaki düzeyi tespit edilememekte
- PE prediktivitesinde şu an kullanılmamakta

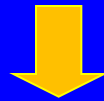
Preeklampsi ve Anjiogenik Faktörler

- Çok sayıda çalışma var
- Çalışmaların sonuçları birbirinden farklı
- Bazı çalışmalarda serumda, bazılarında ise plazmada araştırılmış
- Faktör düzeyleri geniş bir aralıkta yer almakta
- Sonuçlar median olarak verilmekte
- Standardizasyon yapılması zor olmakta
- Farklı cut-off değerleri ve odds ratio'ları mevcut

Preeklampsi ve Anjiogenik Faktörler

Preeklampside;

- VEGF ve PlGF





- sFlt-1 ve sEng



Foidart JM. J Reprod Immunol. 2009;82(2):106-11.

Masuyama H. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(7):2672-9.

Preeklampsi ve Anjiogenik Faktörler

- sFlt-1 kontrol grubundan farklı değil
- Eng preeklampsi grubunda 
- PlGF preeklampsi grubunda 
- sFlt'nin sınırlı tanısal değeri var

Srinivas SK, et al. J Matern Fetal Neonatal Med. 2010;23(11):1294-300.

Erken ortaya çıkan preeklampsi

- Fetal ve neonatal morbidite ve mortalite daha fazla
- Plasental anjiogenez azalır
- Plasental kan akımı azalır

Geç ortaya çıkan preeklampsi

- Fetal ve neonatal morbidite ve mortalite daha az
- Plasental anjiogenezisde değişiklik yok veya artar ya da damar rezistansı azalır
- Normal plasental kan akımı var

Erken ve Geç Ortaya ıkan PE

- Erken ortaya çıkan PE’de PIGF azalması ve sFlt-1 ve sEng artışı daha belirgin

Diab AE. Int J Gynaecol Obstet. 2008;102(2):146-51.

Wilkström AK. Obstet Gynecol 2007;109(6):1368-74.

Erken ve Geç Ortaya Çıkan PE

- Erken ve geç ortaya çıkan PE'de sFlt-1 düzeyinin median değerleri kontrol grubundan sırasıyla 43x ve 3x fazla, PlGF düzeyinin 21x ve 5x düşük

Wilkström AK. *Obstet Gynecol* 2007;109(6):1368-74.

Hafif ve Şiddetli PE

- Şiddetli PE'de hafif PE'ye göre artmış bulunan sFlt-1'nin, bu olayda potansiyel olarak görev alan bir faktör olduğu öne sürülmekte

Hafif ve Şiddetli PE

- sEng düzeyi erken ortaya çıkan ve şiddetli preeklampside daha yüksek

Romero R. J Matern Fetal Neonatal Med. 2008;21(1):9-23.

Kim YN. Prenat Diagn. 2009;29(5):464-70.

ORIGINAL ARTICLE

Comparison of angiogenic and anti-angiogenic factors in maternal and umbilical cord blood in early- and late-onset pre-eclampsia

Selda Demircan Sezer¹, Mert Küçük¹, Çiğdem Yenisey², Hasan Yüksel¹, Ali Rıza Odabaşı¹, Münevver Kaynak Türkmen³, Bilin Çetinkaya Çakmak⁴ & İmran Kurt Ömürlü⁵

- PE ‘de sEng daha yüksek, VEGF, PlGF ve sFlt-1 düzeylerinde anlamlı fark yok
- Erken ve geç ortaya çıkan PE’de hiçbir faktörde fark gözlenmedi

İkinci Trimesterde Uterin Arter Doppleri Bozuk Gebelerde

- sFlt-1 daha yüksek, PIGF daha az
- Fark erken PE ve IUGR'da daha belirgin
- sFlt-1/PIGF oranı; % 98 sensitif, % 95 spesifik, pozitif prediktif değeri % 93

Diab AE. Int J Gynaecol Obstet. 2008;102(2):146-51.

Preeklampsi Belirteci Olarak Anjiogenik ve Anti-anjiogenik Faktörler

Hastalık ortaya çıkmadan haftalar önce;

- sFlt-1 ve sEng'in yükseldiği,
- sFlt-1/PlGF, (sFlt-1+sEng)/PlGF (anti-anjiogenik oran) oranlarının PE belirteci olarak kullanılabileceği bildirilmekte

Diab AE. Int J Gynaecol Obstet. 2008;102(2):146-51.

Staff AC. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2009;143(1):29-33.

Preeklampsi Belirteci Olarak Anjiogenik ve Anti-anjiogenik Faktörler

Risk taşıyan grupta

- 22-26 haftada sFlt-1/PlGF yüksek prediktivite

Moore Simas TA, et al. Am J Obstet Gynecol 2007;197:244-248.

Preeklampsi Belirteci Olarak Anjiogenik ve Anti-anjiogenik Faktörler

ODDS ORANLARI:

- sFlt-1: 6.9
- sEng:7.1
- sFlt-1/PIGF: 6.8
- sEng/TGF- β 1: 38.8
- sFlt-1+sEng/PIGF+TGF- β 1: 74.8

Yanlış pozitiflik oranı; sEng:%41, sFlt-1: %45

PE'de Gebelik Süresince Anjiogenik ve Anti-anjiogenik Faktör Düzeyleri

- sFlt-1 ve sEng 17-20 haftalarda anlamlı olarak artıyor*

*Rana S, et al. Hypertension 2007;50:137-142.

- PE gelişmeden 5-10 hafta önce anti-anjiogenik faktör düzeyleri artıyor**

**Levine RJ, et al. N Engl J Med 2004;350:672-683.

**Chaiworapongsa T, et al. J Matern Fetal Neonatal Med 2005;17:3-18.

PE'de Gebelik Süresince Anjiogenik ve Anti-anjiogenik Faktör Düzeyleri

NIH Public Access

Author Manuscript

J Matern Fetal Neonatal Med. Author manuscript; available in PMC 2008 November 25.

Published in final edited form as:

J Matern Fetal Neonatal Med. 2008 January ; 21(1): 9–23. doi:10.1080/14767050701830480.

A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble VEGF receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small-for-gestational-age neonate

Roberto Romero, MD^{1,2}, Jyh Kae Nien, MD¹, Jimmy Espinoza, MD^{1,3}, David Todem, PhD⁴, Wenjiang Fu, PhD⁴, Hwan Chung, PhD⁴, Juan Pedro Kusanovic, MD¹, Francesca Gotsch, MD¹, Offer Erez, MD¹, Shali Mazaki-tovi, MD³, Ricardo Gomez, MD⁵, Sam Edwin, PhD¹, Tinnakorn Chaiworapongsa, MD³, Richard J. Levine, MD⁶, and Ananth Karumanchi, MD⁷

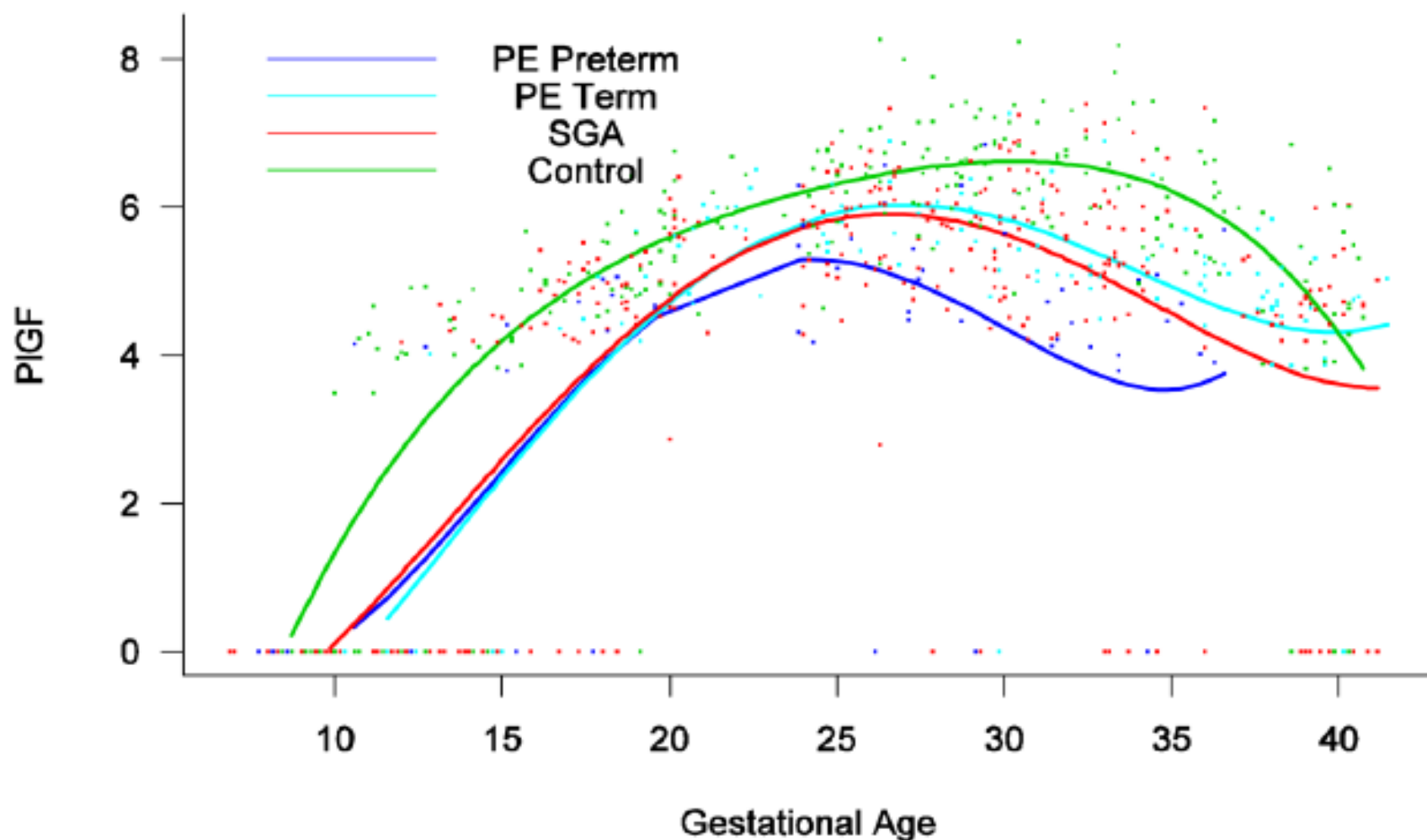


Figure 6.

Forward analysis of the maternal plasma concentration of placental growth factor (PlGF) in patients with normal pregnancies and those with pregnancy complications. Patients destined to develop PE (term or preterm) and those who delivered an SGA neonate had lower plasma concentration of PlGF throughout gestation than controls. These differences were statistically significant at ten weeks of gestation for SGA and term PE and at 11 weeks for preterm PE.

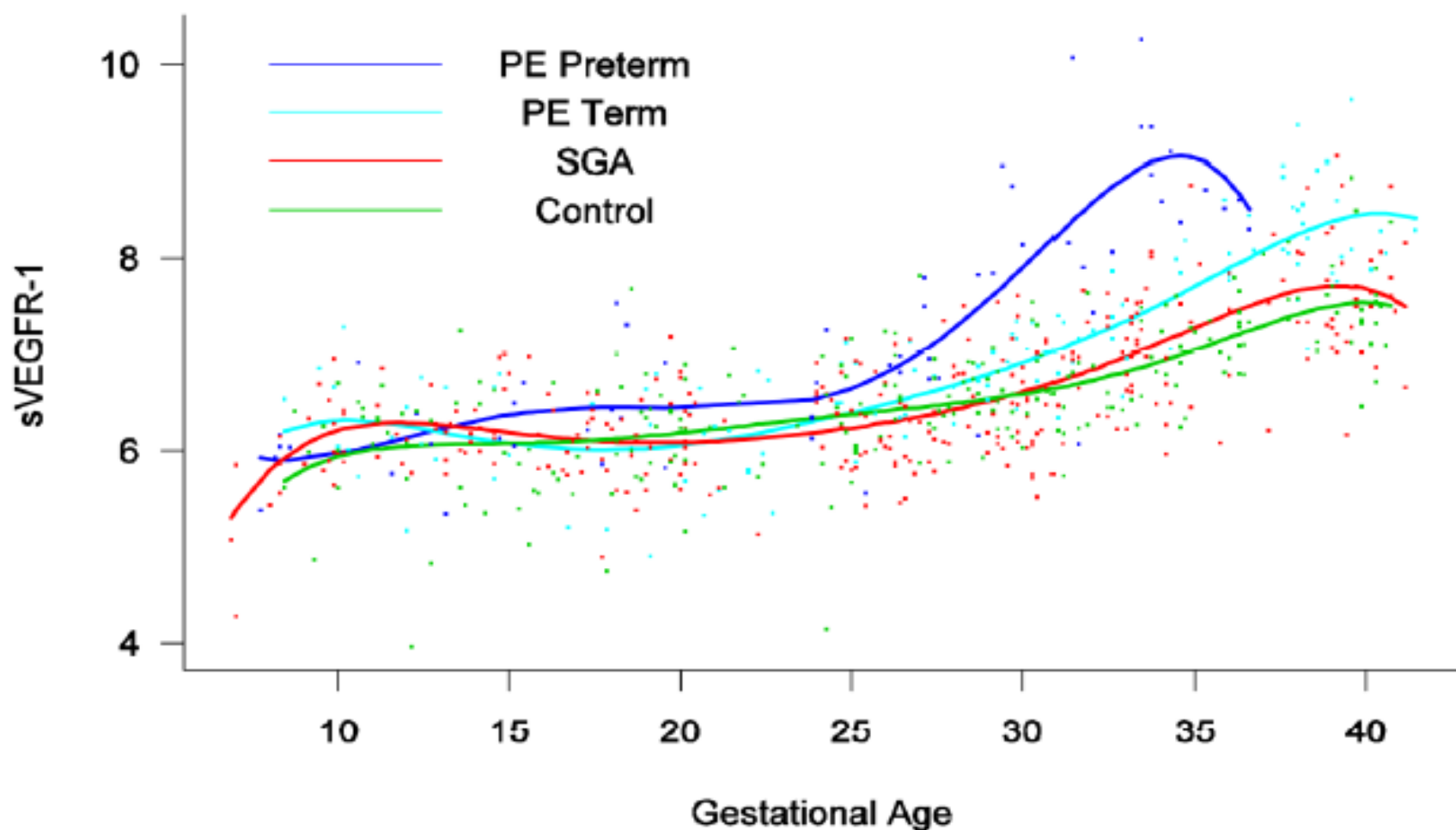


Figure 8.

Forward analysis of the maternal plasma concentration of soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sVEGFR-1) in patients with normal pregnancies and those with pregnancy complications. Patients destined to develop preterm term and term PE had a significantly higher plasma concentrations of sVEGFR-1 at 26 and 29 weeks of gestation, respectively, than controls. However, there was no difference in the increment of sVEGFR-1 between control patients and those who delivered an SGA neonate.

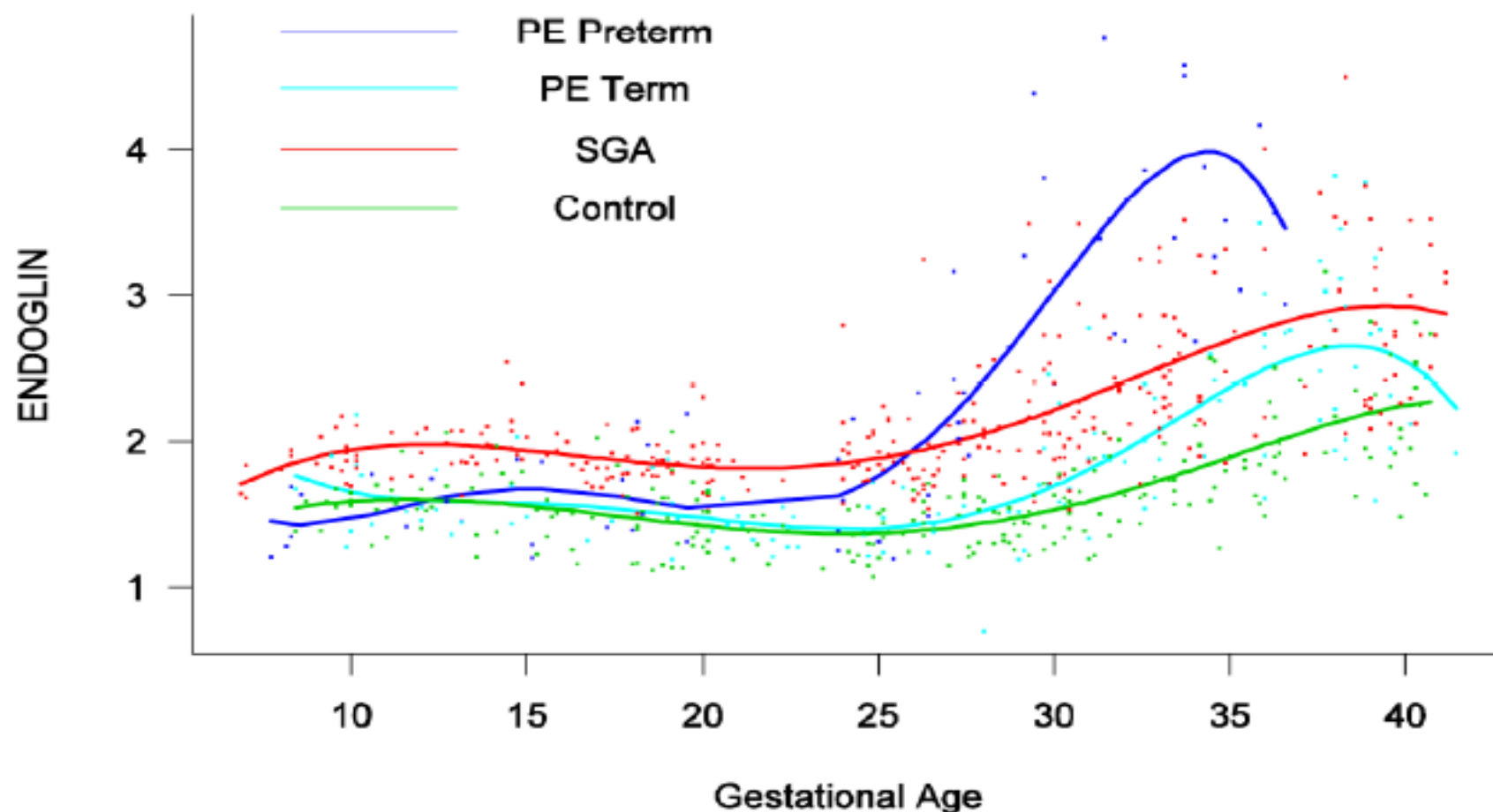


Figure 4.

Forward analysis of the maternal plasma concentration of endoglin soluble (s-Eng) in patients with normal pregnancies and those with pregnancy complications. Patients who delivered an SGA neonate had a significantly higher plasma concentration of s-Eng from ten weeks of gestation onwards than controls ($p < 0.0001$). The increment in plasma s-Eng in patients destined to develop preterm PE surpassed that of patients with normal pregnancies at 13 weeks and became significant at 23 weeks. In patients destined to develop PE at term, the maternal plasma concentration of s-Eng became significantly higher than that of normal patients at 30 weeks.

PE'de Gebelik Süresince Anjiogenik ve Anti-anjiogenik Faktör Düzeyleri

- PlGF düzeyi preterm PE gelişmeden 20, term PE gelişmeden 12 hafta önce azalıyor
- sFlt-1 (sVEGFR-1) düzeyi preterm PE'de 7, term PE'de 11 hafta önce yükselmeye başlıyor
- s-Eng düzeyi preterm ve term PE'de 10 hafta önce yükselmeye başlıyor

İlk Trimesterde Preeklampsi Prediksiyonu

İlk Trimesterde Preeklampsi Prediksiyonu

İlk trimesterde  sFlt-1  SGA
Preterm doğum
Ölü doğum

Smith GC, et al. Obstet Gynecol 2007; 109:1316-1324.

İlk Trimesterde Preeklampsi Prediksiyonu

- PIGF azalması sFlt-1 artışından daha önce oluyor (10-12. haftada)
- PE gelişmesi ile daha çok ilişkili

Smith GC, et al. Obstet Gynecol 2007; 109:1316-1324.

Hypertension

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

American Heart
Association® 

Learn and Live™

First-Trimester Prediction of Hypertensive Disorders in Pregnancy

Leona C.Y. Poon, Nikos A. Kametas, Nerea Maiz, Ranjit Akolekar and Kypros H. Nicolaides

Hypertension 2009;53;812-818; originally published online Mar 9, 2009;

- Maternal öykü
- MAP
- Uterin arter PI
- PAPP-A
- PIGF düzeyleri kombinasyonu

Gebeye Özel Preeklampsi Geliştirme Riski

Bu kombinasyon ile (% 5 yanlış pozitiflik oranı);

- Erken PE % 90
- Geç PE % 45 tanınabilmekte

Akolekar R, Prenat Diagn. 2011;31(1):66-74.

Günümüzde
preeklampsiyi
öngörmede PIGF kitleri
kullanılmakta



Özet

- Hipoksik plasentanın artmış miktarda sFlt-1 ve sEng sentezlediği ve salgıladığı düşünülmekte
- PE'de anjiogenik faktörler olan VEGF ve PlGF azalmakta, sFlt-1 ve sEng artmakta
- Erken ortaya çıkan ve şiddetli PE'de bu değişiklikler daha fazla
- Preeklampsi prediksiyonunda anjiogenik ve anti-anjiogenik faktörler önem kazanmakta

Sonuç

- Yüksek riskli hastaların erken belirlenmesi ile gebelik sonuçları üzerinde olumlu etki sağlanabilir
- Anjiogenik faktörlerin gebeliğin erken dönemlerinde tedavide kullanılması ile vasküler endotelyal disfonksiyon ve PE önlenabilir

Teşekkürler