



Maternal - Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği
Türkiye

Uzman Görüş Derleme

PREEKLAMPSİDE ANJİOJENİK FAKTÖRLERE BAĞLI OLARAK ENDOTELYAL DİSFONKSİYON

Dr Mehmet Armağan Osmanağaoğlu, Dr Ekin Asanoğlu Ekici

Düzenleme Tarihi: 2 Mayıs 2025

ÖZET

Preeklamps, 20. gebelik haftasından sonra, yeni başlayan hipertansiyon ve proteinüri veya yeni başlayan hipertansiyona ek olarak proteinüri ile veya proteinüri olmaksızın önemli end-organ disfonksiyonu olarak tanımlanan sistemik bir hastalıktır. Preeklampsinin patogenezi halen tam olarak bilinmemektedir. Etyolojisinde pek çok neden olmakla birlikte, bozulmuş plasentasyon, tamamlanmamış spiral arterin yeniden şekillenmesi ve endotel hasarı, immün faktörler, mitokondriyal stres, pro- ve antianjiyojenik maddelerin dengesizliği gibi hem maternal hem de plasental vasküler disfonksiyon patogeneizde rol oynamaktadır. Memelilerde gelişim aşamasında, fetüsün oksijen ve besin ihtiyacını karşılama amacıyla gelişmiş bir damar yapısının kurulması için doğru bir anjiyogenez gerekir. Özellikle antianjiyojenik faktörlerin artan üretimi bu düzeni bozarak ortaya endotel disfonksiyonunu çıkarır ve bu durum preeklamps gelişimine yol açar. Bu derlemede, angiogenezde ve antiangiogenezde yer alan moleküller ile endotel disfonksiyonu arasındaki mekanizmalara vurgu yaparak hipertansiyon gelişim nedenlerine yönelik yeni görüş ve hipotezleri vurgulamak istedik.

Preeklampsia, 20. gebelik haftasından sonra, yeni başlayan hipertansiyon ve proteinüri veya yeni başlayan hipertansiyona ek olarak proteinüri ile veya proteinüri olmaksızın önemli end-organ disfonksiyonu olarak tanımlanan sistemik bir hastalıktır (1). Preeklampsinin patogenezi halen tam olarak bilinmemektedir. Etiyolojisinde pek çok neden olmakla birlikte, bozulmuş plasantasyon, tamamlanmamış spiral arterin yeniden şekillenmesi ve endotel hasarı, immün faktörler, mitokondriyal stres, pro-ve antianjiyojenik maddelerin dengesizliği gibi hem maternal hem de plasental vasküler disfonksiyon patogeneizde rol oynamaktadır (2). Preeklampside hipertansiyon, bozulmuş endotelial kontrolüne bağlı olarak tonustan kaynaklanmaktadır. Proteinüri ve ödem artmış vasküler geçirgenlikten dolayı meydana gelir. Kuagülopati de prokuagülanların anormal endotelial ekspresyonunun sonucunda ortaya çıkar. Preeklampside görülen baş ağrısı, görsel semptomlar, epigastrik ağrı, nöbetler ve intrauterin büyüme kısıtlılığı hedef organların (beyin, karaciğer, böbrek ve plasenta gibi) damarlarındaki endotel disfonksiyonu sonucu gelişen belirtilerdir (3).

Preeklampşik kadınlarda endotel disfonksiyonu laboratuvar bulguları ile de kanıtlanabilir. Plazmada fibronektin, faktör VIII antijeni ve trombomodulin konsantrasyonlarında artış görülür (4,5). Bozulmuş vazodilatasyon(6) ve asetilkolin aracılı vazorelaksasyon(7) mevcuttur. Endotel kaynaklı vazodilatörlerin (nitrik oksit ve prostasiklin gibi) üretiminde azalma ve vazokonstriktörlerin (tromboksanlar ve endotelinler gibi) ekspresyonunda artış, anjiyotensin II'ye karşı artmış vasküler reaktivite (8) endotel disfonksiyonunu destekler.

Memelilerde gelişim aşamasında, fetüsün oksijen ve besin ihtiyacını karşılama amacıyla gelişmiş bir damar yapısının kurulması için doğru bir anjiyogenez gerekir. Embriyogenez ile birlikte tomurcuklanmakta olan plasenta kaynaklı pek çok çeşit proanjiyojenik [(vasküler endotelial growth faktör (VEGF), plasental growth faktör (PLGF)] ve antianjiyojenik faktörler [Soluble FMS-like Tyrosine Kinase-1 (sFlt-1)] salgılanır. Tüm bu faktörler arasında ortaya çıkan denge plasantanın normal gelişimi için çok önemlidir. Özellikle antianjiyojenik faktörlerin artan üretimi bu düzeni bozarak ortaya endotel disfonksiyonunu çıkarır ve bu durum preeklampsia gelişimine yol açar (9).

İnsan plasentasındaki trofoblastlar, amniyon, bağ dokusu ve koryonik membranlı doku ve kan damarlarından oluşmaktadır (10). Elektron mikroskobu incelemesinde insan plasental damar duvarının koryonik plak arterler ve miyometriyal arterler gibi plasental olmayan arterlerden oluştuğu, bu plasental arterlerin internal elastik lamina içermediği ve nadir sarkoplazmik retikulum içerdiği gözlemlenmiştir (11). Plasental damarlardaki endotelial hücre tabakası daha incedir ve toplam plasental damarlardaki endotelial hücre sayısı, plasental damarlardakinden daha az görünmüştür. Bu tür farklılıklar bir plasental endotel fonksiyonları için önemli bir anatomik temel oluşturmaktadır.

Gebelik sırasında plasental sirkülasyon, fetal gelişimi garanti altına almak için yüksek akım ve düşük direnç ile karakterize edilir (12). Normal gebelikte, intervillöz kanalı perfüze eden spiral arterler belirgin bir yapısal değişikliklere uğrar (13). Küçük musküler spiral arterlerin kalibrasyonu belirgin şekilde artar ve musküler ve elastik katmanlarını kaybederler. Desidua boyunca miyometriyumun iç üçte birine uzanan bu değişim, intervillöz boşluğun perfüzyonunu artırır ve vazoaaktif ajanların bu dolaşım üzerindeki etkisini azaltır (13). Bu damarların fizyolojik modifikasyonu preeklampitik gebelerde meydana gelmez (14). Birçok spiral arterde yapısal değişiklik yoktur ve değişikliğin meydana geldiği damarlarda nadiren myometriuma uzanır. Ayrıca, desidua damarların çoğu allograft reddinde görülenlere benzer şekilde aterotik değişikliklerle tıkanmıştır (15).

Spiral arterlerin trofoblastik istilasına bağlı olarak spiral arterlerdeki normal fizyolojik değişim, yaklaşık olarak, 20 ila 22. gebelik haftalarında tamamlandığından, preeklampside spiral arter çapı ve erken aterotik değişiklikler sonucunda trofoblastik perfüzyonun azalması preeklampsinin klinik görünümünden çok daha önce ortaya çıkmış olmalıdır (13). Erken gebelik terminasyonu yapılan kadınların plasental yatağında da preeklampsisi insidansına oldukça benzer bir sıklıkta ve parite ile ilişkili olarak değişiklikler bulunur (16).

Önceleri, preeklampsinin karakteristik özelliği olan kötü perfüze olmuş placentadan üretilen materyallerin sistemik dolaşıma girdiği ve endotel hücre aktivitesini değiştirmesi şeklinde düşünülüyordu. Bu da dolaşımdaki presörlere karşı vasküler duyarlılığı değiştirdiği, pıhtılaşmayı aktive ettiği ve preeklampsinin patofizyolojik değişikliklerine yol açan vasküler bütünlüğü azalttığı öne sürülmüştür. Veriler arttıkça, endotele yönelik hasarın ne toksisite ne de spesifik olmayan yaralanma olduğu, bunun yerine endotel aktivasyonu ile daha iyi karakterize olabileceği giderek daha belirgin hale gelmiştir. Aday moleküller öne sürülmüş ancak kesinleşmemiştir. Sorumlu ajan(lar)ın benzersiz moleküller değil, aşırı miktarlarda bulunan olağan moleküller olması muhtemel görünmektedir. Hipotez, endotel hasarı ve hasara yol açan maddelerin oluşumunda anne yapısının rolünü de içerecek şekilde genişletilmiştir. Bu kavram, azalmış plasental perfüzyonun tek başına maternal sendrom oluşturmak için yeterli olmadığının gözlemlenmesiyle daha gerçekçi bulunmuştur. Büyümesi kısıtlı fetüsleri olan kadınlar sıklıkla preeklampitik değildir. Sadece büyümesi kısıtlı değil, aynı zamanda prematüre doğan bebeklerden alınan plasental yatak biyopsileri, preeklampsinin azalmış plasental perfüzyonundan sorumlu olan desidua damarların fizyolojik yeniden şekillenmesinin başarısız olduğunu göstermektedir. Bu durum, preeklampsinin azalmış plasental perfüzyon ve maternal faktörlerin etkileşimine ikincil olduğu kavramına yol açmıştır. İlginç bir şekilde bu maternal faktörler, obezite, insülin direnci, siyah ırk, hipertansiyon ve yüksek plazma homosistein konsantrasyonu, yaşamın ilerleyen dönemlerinde ateroskleroz için risk faktörleridir (17).

Preeklampitik kadınlardan alınan serumun, bazı in vitro çalışmalarda kordon kanı endotel hücre kültürü çalışmalarında endotel aktivasyonuna neden olduğu görülmüştür (18) Bozulmuş endotel fonksiyonu, preeklampitik bir gebelikten üç yıl sonra brakial arter akım aracılı dilatasyon ile gösterilebilir (19). Preeklampsinin patogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamış olsa da preeklampitik gebelerde vasküler endotelial disfonksiyon iyi bir şekilde belgelenmiştir (20,21). Endotelin vasküler düzenlemede çok önemli bir role sahip olması iyi bilinmektedir. Endotel disfonksiyonunun gestasyonel hipertansiyona neden olduğu teorisi yaygın olarak kabul görmesine rağmen (22), bu teorideki “endotel disfonksiyonu” tanımı net değildir. Maternal endotel disfonksiyonu mu yoksa plasental endotel disfonksiyonu mu ya da her ikisi birden mi kastedilmektedir? Bu netlik eksikliği bazı karışıklıklara neden olmaktadır. Örneğin, bazı araştırmacılar plasental endotelial disfonksiyonun ya plasental iskemiye ya da kimyasalların dolaşıma salınmasına yol açarak maternal endotelial disfonksiyon ve hipertansiyona neden olduğunu düşünmektedir.

Bozulmuş trofoblast invazyonu, preeklampsinin erken dönem patolojik bir bulgusudur (23). Trofoblastların yetersiz invazyonuna yol açan ana faktörler gelişimsel değişiklikler, enflamasyon ile ilişkilidir ve maternal hiperlipidemi, hiperglisemi ve hiperürisemi gibi metabolik hastalıklar, hiperlipidemi ile karakterize maternal obezite, preeklampsisi için risk olarak kabul edilmektedirler (24). Yerleşik CD68+ ve CD14+ hücreleri ve artan proinflatuar interlökin (IL)-1, tümör nekroz faktörü dahil olmak üzere sitokinler (TNF)-a, IL-6 (25) ve artan enflamasyon ile ilişkili olarak plasental disfonksiyon gelişmektedir (26).

Endotel nitrik oksit sentaz (eNOS), gebelikte vasküler adaptasyonun önemli bir aracıdır. Gebelik sırasında, artmış uteroplazental vazodilatasyon, insanlarda, farelerde ve sıçanlarda artan NOS kaynaklı NO tarafından yönlendirilir (27). Artmış uterin arter kalibresi, hem artmış eNOS ekspresyonu, aktivitesi hem de NO biyoyararlanımı ile ilişkilidir (28). eNOS kaybı, eNOS eksikliği olan farelerde kısmen matriks metalloproteinaz aktivasyonunun azalmasının aracılık ettiği gebelik sırasında bozulmuş uterin arter yeniden şekillenmesine yol açar (29). NO biyoyararlanımı ayrıca daha distal uteroplazental dolaşımdaki fizyolojik adaptasyon için de merkezi bir öneme sahiptir. eNOS yeniden şekillenen spiral arterlerde ve sitotrofoblastlar ile sinsityotrofoblastlarda gözlemlenmiştir (30). Bununla birlikte, preeklampside NO donörleri ile NO'yu geri kazanmaya veya artırmaya çalışan basit stratejiler hayal kırıklığı yaratmıştır (31). Bu sonuçların olası bir açıklaması, eNOS ayrılmasının spesifik olarak hedeflenememesi ve sonuç olarak NO/ reaktif oksijen türleri sinyalinin (ROS) değişmesidir. Bugüne kadar, eNOS bağlantısının rolü ve bağlantısız eNOS'un gebelik sırasında uterin arter yeniden şekillenmesi ve vasküler fonksiyon üzerinde nasıl etkili olduğu tam olarak anlaşılamamıştır.

Gelişen plasenta tarafından çeşitli proanjiyojenik (VEGF, PlGF) ve antianjiyojenik faktörler (sFlt-1) salınır ve bu faktörler arasındaki denge normal plasental gelişim için önemlidir. Antianjiyojenik

faktörlerin plasental üretimini artırması bu dengeyi bozar ve preeklampsinin karakteristiği olan sistemik endotelial disfonksiyona neden olur.

Preeklampsili annelerin fetüslerinde bu faktörlerin anormal konsantrasyonları yoktur ve bu, anneleriyle aynı klinik özellikleri (örneğin hipertansiyon, proteinüri) göstermemelerinin nedeni olabilir (32). Anjiyogenezde en etkili büyüme faktörü, VEGF'dir (33). VEGF-A, VEGFB, VEGF-C, VEGF-D, PlGF, VEGF-E (Orf-VEGF) ve Trimeresurus flavoviridis svVEGF'yi içerir. Son 2 üye hariç, VEGF ailesinin 5 geni insanlar da dahil olmak üzere memeli genomlarında bulunmaktadır (33). VEGF ailesi, VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D ve PlGF (34) dahil olmak üzere anjiyojenik süreçler için gereklidir ve önceki çalışmalar PE'de serum VEGF'nin hem arttığını hem de azaldığını göstermiştir (35,36). VEGF-A, etiyopatolojisinde anjiyogenezis düşünülen çalışmalarda en çok çalışılan VEGF ailesi üyesidir. VEGF-A bir dizi farklı hücre tipi tarafından üretilir (örneğin, çeşitli enflamatuvar ve hematopoietik hücreler, endotel hücrelerinin kendileri). Ayrıca vasküler endotel hücreleri üzerinde seçici olarak etkilidir ve hem in vitro hem in vivo anjiyogenezi uyarma yeteneğine sahiptir. Bu nedenle, vasküler endotel hücrelerin uyarılmasında, korunmasında ve büyümesinde aktif rol alır. Hem normal hem de anormal anjiyogenez ile ilişkisi nedeniyle VEGF-A, hem proanjiyojenik hem de antianjiyojenik tedavide etkili olabileceğinden konu ile ilgili çalışmalara spesifiktir (37). VEGF-A, vasküler endotel mitozu uyarır, endotel hücresinin hayatta kalmasına yardım eder, vasküler permeabilitenin kontrolünde vazodilatasyon sağlayarak, histaminden 50.000 kat daha fazla damar dışına sıvı geçişini provoke edebilir (38). VEGF-A bu etkiyi, küçük venüllerin ve kılcal damarların endoteliumunun Src kinaza bağlı bir mekanizma yoluyla fenestrasyon oluşturma yoluyla sağlar (39). Doku plazminojen aktivatörü, ürokinaz plazminojen aktivatörü, kollajenazlar ve matris metaloproteinazların sentezlenmesini artırarak endotelial hücre migrasyonu için gerekli olan ekstrasellüler matriksin bozulmasını sağlar (40,41). Erken gebelikte iki VEGF allelinden birinin eksik olduğu mutasyonların öldürücü olduğu görülmüştür. Anjiyogenez ve kan damarı oluşumu bozulur, bu da birkaç gelişimsel anomaliye yol açar (42).

VEGF, damar büyümesi ve gelişimini uyarda en önemli role sahip, endotel hücresine spesifik bir mitojen iken çözünebilir fms benzeri tirozin kinaz 1 (sFLT-1), VEGF'in naturel oluşan, dolaşımdaki bir antagonistidir (43). Vasküler endotel hücre yüzeyinde selektif olarak eksprese edilen bu iki yüksek afiniteli reseptör tirozin kinaz, reseptörler VEGFR-1 ve VEGFR-2 ile etkileşim gösterir. PlGF, vasküler VEGF ailesinin bir üyesidir ve esas olarak plasentada eksprese edilir; anjiyogenez ile ilişkilidir ve trofoblast büyümesinde ve farklılaşmasında rol oynar. Uterin duvarının ve maternal spiral arterlerin yeterli ekstravillöz trofoblast hücre invazyonu, artan kan akışını sağlamak ve direnci azaltmak için hayati öneme sahiptir; yetersiz utero-plasental gelişim, preeklampsiye ve gebeliğin ilerleyen dönemlerinde büyüme kısıtlamasına yol açabilir (44,45). Normal gebelikte, PlGF konsantrasyonları ilk üç ayda düşüktür ve bundan sonra artar, yaklaşık 30. haftada zirveye ulaşır ve ardından düşüşe geçer.

PlGF'nin, preeklampsinin başlangıcından önce ve klinik fazında kadınlarda azaldığı bulunmuştur (45,46). Plasental büyüme faktörü VEGFR-1 reseptörüne bağlanır (47). Dolaşımda VEGF ve PLGF'nin proanjiyogenik biyolojik aktivitesini onlara bağlanarak ve bu moleküllerin endojen reseptörleri ile etkileşimlerini önleyerek antagonize eden sFlt-1, antianjiyogenik etkinlik sergiler. Plasentada artan sFlt-1 ekspresyonunun preeklampsinin patogeneğinde merkezi bir rol oynadığı görülmektedir (36,46,48). Gebe sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, sFlt-1 uygulaması sonrasında, ratlarda albüminüri, hipertansiyon ve böbreklerde glomerüler endotelyosiz meydana gelmiştir. Bir başka çalışmada ise fare plasentalarında sFlt-1'in transgenik aşırı ekspresyonu, maternal hipertansiyon ve proteinürinin eşlik ettiği bozulmuş spiral arter yeniden düzenlenmesine ve intrauterin büyüme kısıtlamasına neden olmuştur (49). İn vitro olarak, preeklampitik doku kültürlerinde sFlt-1'in dokudan uzaklaştırılması ile endotel fonksiyonunun ve anjiyogenezin normal seviyelere geri geldiği saptanmıştır. Ardından VEGF ve PLGF'ün eksojen uygulaması, fazla sFlt-1 tarafından indüklenen antianjiyogenik durumu proanjiyogenesiz yönüne doğru çevirir. Gebe farelerde sFlt-1'in fazla olması, vasküler endotelial nitrik oksit sentaz aktivitesini engelleyerek anjiyotensin II duyarlılığını dolayısıyla hipertansiyonu indükler (50). Preeklampitik kadınlarda dolaşımdaki sFlt-1 seviyeleri normal tansiyonu olan gebelere nazaran daha fazladır, VEGF ve PLGF ise daha azdır. Bazı araştırmalarda preeklampsi gelişmeden önce serumda PLGF ve VEGF düzeylerinde ciddi düşüşler olduğu belirtilerek preeklampsiyi öngörmede kullanılabileceği ifade edilmiştir (36,51). Gebelikte serum sFlt-1 ile VEGF ve PLGF'yi ölçmek için yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında, sFlt-1'deki değişikliklerin takip edilmesiyle preeklampsi gelişiminin öngörülebildiği bulunmuştur (36). Normotansif ve hipertansif gebeler arasında klinik hastalığın başlamasından beş hafta önce serum sFlt-1 konsantrasyonunda anlamlı bir fark saptanmıştır (36). Başka bir çalışmada, sVEGFR-1 düzeyleri, şiddetli veya erken (<34 hafta) preeklampsisi olan kadınlarda, hafif veya geç preeklampsisi olanlara göre daha yüksek ve sVEGFR-1 konsantrasyonunun, preeklampsi hastalığının şiddetini yansıtmakta olduğu görülmüştür (52). Ayrıca aynı çalışmada, preeklampsiyi öngörme açısından anlamlı olacak şekilde, sVEGFR-1 seviyeleri, preeklampsi olacak hastalarda, klinik hastalığın başlangıcından iki ila beş hafta önce, normotansif kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur (52).

VEGF'de olduğu gibi, özellikle eklampsinin erken evrelerinde serum PlGF de PE'de azalmıştır (53). Çalışmalar ayrıca PE'nin öngörülmesi ve teşhisi için PlGF'nin kullanılmasını önermiştir (45). VEGF'yi inhibe ederek etki eden bir antianjiyogenik faktör olarak ve PlGF sinyalizasyonunda, sFlt-1'in PE'de arttığı bulunmuştur. Plazma (54) ve dolaşımdaki aşırı sFlt1 PE patogeneğine katkıda bulunmuştur (43).

Çözünebilir endoglin (sEng) dönüştürücü büyüme faktörü (TGF)-beta için bir koreseptörü olup transmembran glikoproteinidir, vasküler endotel, sinsityotrofoblastların ve invaziv sitotrofoblastların hücre zarlarında da yüksek oranda ifade edilir (55). Serum sEng her iki hastalık sırasında da önemli ölçüde yükselir. Erken ve geç PE ve sFlt1 ile sinerjik olarak hareket edebilir, şiddetli PE'ye yol açar (55). Aşırı

antianjiyojenik faktörler dolaşımının anjiyogenez dengesizliğine neden olduğu ve bunun da anjiyogenez sürecinin yıkımına ve maternal endotelial işlev bozukluğu yarattığı kabul edilir (56). Çözünür endoglin (sEng) olarak adlandırılan, plasentadan türetilen yeni bir çözünür Eng formu, preeklampsinin bir diğer önemli aracısı gibi görünen bir anti-anjiyojenik proteindir (55,57-59). sEng ile sFlt-1 arasındaki kesin ilişki bilinmemekle birlikte, hem sEng hem de sFlt-1'in ayrı mekanizmalar aracılığıyla maternal sendromun patogeneze katkıda bulunduğu anlaşılmaktadır (55,57-59). sEng, klinik belirtilerin başlamasından iki ila üç ay önce preeklampsili hastaların serumlarında yükselir, hastalığın şiddetiyle ilişkilidir ve doğumdan sonra düşer. sFlt-1:PlGF oranının artmasıyla birlikte artan sEng düzeyi, tek başına sFlt-1:PlGF'den daha fazla preeklampsisi geliştirmeyi öngörür. In vivo, sEng vasküler geçirgenliği artırır ve hipertansiyona neden olur. Gebe sıçanlarda, HELLP sendromu ve fetal büyüme kısıtlaması gelişimi de dahil olmak üzere şiddetli preeklampsisi benzeri bir durumu indüklemek için sFlt-1'in vasküler etkilerini güçlendirdiği görülmektedir. sEng, endotel hücrelerinde TGF-beta-1 sinyallemesini inhibe eder ve TGF-beta-1 aracılı eNOS aktivasyonunu ve vazodilatasyonu bloke eder; bu da düzensiz TGF-beta sinyallemesinin preeklampsisi patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Plazma lökosit inhibe edici faktör (LIF), 180 amino asit içeren bir heterodimer ve monomerik glikoproteindir (60,61). LIF interleukin 6 sınıfına ait bir sitokin olup farklılaşmayı inhibe ederek hücre büyümesini etkiler. LIF seviyelerinin azalması ile hücreler farklılaşır. Plazma lökosit inhibe edici faktör, adını miyeloid lösemik hücrelerin terminal farklılaşmasını tetikleme ve böylece büyümelerinin devam etmesini inhibe etme yeteneğinden alır (60,61). LIF reseptörü, uterus, merkezi sinir sistemi, hematopoietik sistem, karaciğer, böbrek, kemik ve vasküler endotel dokuları gibi çeşitli dokularda bulunur.

JAK -STAT sinyal yolu, bir hücredeki proteinler arasındaki etkileşimler zinciridir ve bağışıklık , hücre bölünmesi , hücre ölümü ve tümör oluşumu gibi süreçlerde rol oynar. Yol, hücrenin dışındaki kimyasal sinyallerden gelen bilgileri hücre çekirdeğine iletir ve bunun sonucunda transkripsiyon süreci boyunca genler aktive olur (62). Mitogen-activated protein kinaz (MAPK) kaskadı, hücre çoğalması, farklılaşması ve göçü de dahil olmak üzere çeşitli hücresel işlevlerde yer alan oldukça korunan bir modüldür. Yol, başlangıçta ERK (ekstraselüler sinyalle düzenlenen kinazlar) olarak adlandırılan ve komşu bir proteini fosforlayarak sinyali ileten MAPK (bir "açık" veya "kapalı" anahtar gibi) dahil olmak üzere birçok proteini kapsar. MAPK sinyal yolu, inflamasyon, hücre stres tepkisi, hücre farklılaşması, hücre bölünmesi, hücre çoğalması, metabolizma, hareketlilik ve apoptozis dahil olmak üzere birçok hücresel süreci düzenlemede esastır. MAPK yolunun kanser, bağışıklık bozuklukları ve nörodejeneratif hastalıklardaki rolü iyi bilinmektedir (72-79). PI3K-Akt Yolu, hücre dışı sinyallere yanıt olarak metabolizmayı, çoğalmayı, hücre sağ kalımı, büyümeyi ve anjiogenezi destekleyen bir hücre içi sinyal iletilişim yoludur. Bu, bir dizi alt akış substratının serin ve/veya treonin fosforilasyonu yoluyla aracılık edilir. Fosfoinozotid 3-kinaz (PI3K)/Akt ve mitogen aktive protein kinaz (MAPK) sinyal

yolları, mitozu uyarak hücrelerin çoğalmasına yol açar ve ayrıca apoptozis inhibiyonunda rol oynar ve her ikisi de normal hücre büyümesinde çok önemlidir (72-79).LIF, JAK/STAT, MAPK, PI3K sinyal yolları aracılığıyla kendi reseptörüne bağlandıktan sonra biyolojik etkinliklerini gösterir (62, 72-79). Bu sitokin başlangıçta miyeloid lösemi hücreleri için bir inhibitör faktör olarak tanımlanmıştır (63).

LIF ile ilgili çeşitli çalışmalar uterusu embriyo implantasyonu sürecinde de etkili olduğunu göstermiştir. LIF geni susturulmuş farelerde blastosistin uterusu implantasyon işlemi gerçekleşmez (64). Ayrıca infertil kadınlarda endometriumda üretilen LIF miktarı fertil kadınlara oranla daha düşüktür (65). Tüm bu kanıtlar, plazma lökosit inhibe edici faktörün embriyo implantasyonunun birçok aşamasında işlevi olduğunu göstermektedir. Plazma lökosit inhibe edici faktör, epitel büyüme faktörünün sentezini artırarak implantasyon genlerinin ekspresyonunu başlatır, böylece endometriyal implantasyon süreci için gerekli hazırlıkların yapılmasını sağlar. Ayrıca, erken gebelik sırasında LIF, immunolojik hücrelerin uterusu implantasyon bölgesine çağrılmasını etkileyerek immün yanıtların düzenlenmesinde önemli bir rol oynar (66,67).

Kan damarlarının iç duvarı, endotel hücrelerinden oluşan vasküler endotel tarafından kaplanmıştır. Vasküler endotel, kanın içeriğini düz kas dokusundan ve damar duvarlarındaki kollajenden mekanik olarak ayırır (68). Diyabet, kardiyovasküler hastalık, şiddetli viral enfeksiyonlar, kronik böbrek yetmezliği ve kanser metastazı gibi birçok hastalığın patogeneğinde endotel disfonksiyonu bulunmaktadır (69). Preeklampsinin ana özelliği, fetal kaynaklı faktörlere bağlı olarak maternal endotele verilen hasar olarak kabul edilmektedir (70). Endotel hücreleri normalde nitrik oksit (NO), endotel kaynaklı hiperpolarize edici faktör ve prostasiklin gibi vazodilatör faktörlerin ve tromboksan A2, endothelin-1 gibi vazokonstriktör faktörlerin sentezi yoluyla damar tonusunun düzenlenmesini sağlar (71).

Preeklampsili gebeliklerde LIF reseptörü düzeylerinde bir artış olduğu bilinmektedir. Geçmiş çalışmalara göre, LIF'in JAK/STAT3 sinyal yolu ve MMP-14'ün (Matriks metalloproteinaz-14) ekspresyonunda artış yoluyla LIF reseptörüne bağlanması, endoglin (antianjiyojenik) salınımını artırır. MMP-14'ün görevi; hücre dışı matrikste jelatin, fibronektin ve laminin dahil olmak üzere proteinlerin parçalanmasıdır. Artan MMP-14 ekspresyonuna bağlı olarak artan endoglin seviyeleri, vasküler endotel hücrelerinin disfonksiyonunda rol oynamaktadır (72,73).

JAK/STAT yolu, plazma lökosit inhibe edici faktör tarafından aktive edilen yollardan biridir (74). Bu yolda SOCS-3, enflamasyonu engelleyici olarak etki eder ve 130 gp ve JAK'a bağlanarak JAK/STAT3 yolunun aktivasyonunu engeller (75). STAT3'ün sürekli fosforilasyonu, endotel hücrelerinin yüzeyinde ICAM-1 (hücre içi adezyon molekülü) ve VCAM-1 (vasküler hücre adezyon molekülü) anormal ekspresyonuna, lökosit uyarılmasına ve enflamasyonun indüklenmesine yol açar (76). JAK/STAT3

yolunun aktivasyonu ile aktive olan Rho A, eNOS inhibisyonu yaparak NO ekspresyonunu azaltır. Bu şekilde vazorelaksasyon azalır. LIF tarafından aktive edilen başka bir yol ise, hücrenin hayatta kalması ve anjiogenez dâhil olmak üzere çeşitli işlemlerde yer alan PI3K/AKT yoludur. LIF'in LIFR'ye MAPK yoluyla bağlanması dolaylı olarak JAK/STAT ve PI3K/AKT yollarını aktive eder (77). Hipoksi ile PI3K/AKT yolu aktivasyonu, HIF-1α'nın (hipoksi ile indüklenebilir faktör 1-alfa) ekspresyonunda artış yoluyla endotel hücrelerinde VEGF ve nitrik oksit ekspresyonunu da artırır. Böylece vasküler geçirgenliği ve anjiyogenezi düzenler (78).

Preeklampside VEGF gibi anjiyojenik faktörler ve nitrik oksit gibi damar genişletici faktörler endotel disfonksiyonuna bağlı olarak azalmaktadır. PI3K/AKT yolunun aktivasyonu ise bu faktörlerin salınımını artırır (78). Endotel hücrelerindeki NF-κB (nükleer faktör kappa b) yolu, endotel hücrelerinin yüzeyinde E-selektin, ICAM-1 ve VCAM-1 gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırarak enflamasyonun artırılmasına katkıda bulunur. Böylece plazma lökosit inhibe edici faktör, PI3K/AKT yolu ile NF-κB yolunu aktive ederek enflamasyon ve endotel disfonksiyonuna neden olur (79).

Preeklampsili kadınlarda SOCS3'ün azalması, artan ICAM-1 ve VCAM-1 ekspresyonu, artmış enflamatuvar sitokinler, endotel hücrelerinde artan nötrofiller hastalıkta gelişen maternal endotel disfonksiyonu ile sonuçlanır. Tüm bu süreçler maternal dokularda preeklampsinin neden olduğu sistemik bir enflamatuvar yanıt meydana getirir ve bu da endotel disfonksiyonuna yol açar (79-81). Literatür incelendiğinde bir çalışmada, preeklampsili gebelerin kan dolaşımındaki enflamatuvar sitokinler, kemokinler, adezyon molekülleri ve SOCS3 ile ortalama kan basıncı arasında sıkı bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür (82). Vasküler endotelial büyüme faktörü ile plazma lökosit inhibe edici faktör, JAK/STAT yolu aracılığıyla etki ederek apoptoz inhibisyonu yapar, dolayısıyla trofoblast invazyonunu ve farklılaşmasını etkiler (83). İnterlökin sitokin ailesinin bir üyesi olan LIF, STAT3 aracılığıyla sinyal gönderir. VEGF de, antiapoptotik etkileşim için STAT3 ve STAT5'i kullanır (84,85).

VEGF, STAT'ları VEGF reseptörü-2 aracılığıyla aktive eder (86). Son zamanlarda VEGF/JAK2/STAT5 sinyal ekseninin hücre hipoksisine direnç göstermede etkili olabileceği belirtilmiştir (85). Geçmiş çalışmalarda hem insan sitotrofoblast hücrelerinde hem de in vitro diferansiyel sinsityotrofoblast hücrelerinde LIF ve VEGF ekspresyonunu doğrulanmıştır (84,87). Endotel hücrelerde JAK/STAT3, MAPK ve PI3K/AKT yollarını aktive etmedeki rolü göz önüne alındığında, LIF'in preeklampside endotel disfonksiyonunu ve enflamatuvar yanıtları artırıcı rol oynayabileceği belirtilmiştir (82).

SONUÇ

Preeklampsia patogenezinde rol oynayan anjiyogenik faktörlerin etkileri günümüzde dahil tam olarak anlaşılamamıştır. Plasenta tarafından artan sFlt-1 üretiminin tetikleyicileri tam olarak bilinmemesine rağmen plasental iskeminin tetikleyici olarak rol oynaması en başta düşünülmesi gereken bir durumdur.

Artan sFlt-1 salgılanmasının preeklampside erken plasental gelişimsel anormalliklerden mi yoksa başka bir faktörün neden olduğu plasental iskemiye ikincil bir yanıttan mı sorumlu olduğu da bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalar, sFlt-1'in abartılı bir oksidatif stres durumuna yol açtığını, bunun da villöz anjiyogenezi olumsuz etkilediğini ve anjiyotensin II gibi vazopressörlere duyarlılığı artırdığını ileri sürülmektedir. Bu veriler, anormal anti-anjiyojenik duruma ikincil endotel disfonksiyonunun vazopressör duyarlılığına ve hipertansiyona yol açan birincil olay olabileceğini düşündürmektedir (88). Glomerüler endoteliozis GFR'de ve böbreğe giden kan akışında orta düzeyde azalmalara yol açması karşıt düzenleyici sistemlerin de rol oynadığının bir göstergesi olabilir (88). Genetik faktörler ve çoğul gebelikte olduğu üzere plasenta boyutu da aşırı sFlt-1 üretiminde rol oynayabilir (89).

Serumda sFlt-1:PlGF oranının ölçümü, preeklampsisi şüphesi olan hastalarda preeklampsiyi dışlamak veya ekarte etmek için yararlı bir test gibi görünmektedir (90,91). Gebe hipertansif hastalarda, yüksek plazma sFlt-1:PlGF, şiddetli preeklampsisi nedeniyle iki hafta içinde doğum yapma riski taşıyanları belirler (92,93).

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki 18 merkezde yapılan geniş bir prospektif çalışma, bu semptomatik popülasyonda sFlt-1:PlGF'nin prognoz açısından yararlı olduğunu doğrulamış ve iki hafta içinde şiddetli özellikler gösteren preeklampsiyi tahmin etmede diğer tüm standart bakım testlerinden daha iyi performans gösterdiğini belirlemişlerdir (93). Bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak, 2023 yılında Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), 23+0 ila 34+6 gebelik haftaları arasında tekil gebelikleri olan ve gebelikte hipertansif bozukluk (preeklampsisi, preeklampsisi ile birlikte veya birlikte olmayan kronik hipertansiyon veya gebelik hipertansiyonu) nedeniyle hastaneye kaldırılan gebe hastaların risk değerlendirmesine yardımcı olmak ve şiddetli özelliklere sahip preeklampsiyeye ilerlemeyi tahmin etmek amacıyla sFlt-1:PlGF kullanımını onaylamıştır (94). Terimde (yani ≥ 37 hafta) preeklampsili hastalarda, anormal bir anjiyojenik profil (sFlt-1:PlGF) ayrıca aşırı inflamatuvar profilleri olan ve olumsuz sonuçlar açısından daha yüksek risk altında olanları da belirler (95,96). Gelecekte, aferez veya sFlt-1 seviyelerini düşüren veya PlGF seviyelerini yükselten ilaçlar preeklampsiyi önlemek veya tedavi etmek için yararlı olabilir (97-101). Düşük doz aspirin tedavisi, ilk üç aylık dönemde ölçülen düşük PlGF seviyelerine sahip bireylerde preeklampsiyi önlemede etkili olduğu gösterilmiştir (102). Hücre kültürü çalışmaları, aspirinin sFlt-1 üretimini inhibe edebileceğini ve preeklampsili hastaların plasentalarında gözlemlenen anjiyojenik dengesizliği tersine çevirebileceğini gösterilmiştir (103). sFlt-1'e karşı RNA interferans tedavileri, preeklampsinin insan olmayan primat modellerinde de umut vadetmektedir (104).

Kaynaklar

1. Gestasyonel Hipertansiyon ve Preeklamps: ACOG Uygulama Bülteni, Sayı 222. Obstet Gynecol 2020; 135:e237.
2. Opichka MA, Rappelt MW, Gutterman DD, Grobe JL, McIntosh JJ. Vascular Dysfunction in Preeclampsia. Cells. 2021;10(11):3055.
3. Taylor RN, Crombleholme WR, Friedman SA, Jones LA, Casal DC, Roberts JM. High plasma cellular fibronectin levels correlate with biochemical and clinical features of preeclampsia but cannot be attributed to hypertension alone. Am J Obstet Gynecol. 1991;165(4 Pt 1):895-901.
4. McCarthy AL, Woolfson RG, Raju SK, Poston L. Abnormal endothelial cell function of resistance arteries from women with preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 1993;168(4):1323-30.
5. Pascoal IF, Lindheimer MD, Nalbantian-Brandt C, Umans JG. Preeclampsia selectively impairs endothelium-dependent relaxation and leads to oscillatory activity in small omental arteries. J Clin Invest. 1998;101(2):464-70.
6. Roberts JM, Edep ME, Goldfien A, Taylor RN. Sera from preeclamptic women specifically activate human umbilical vein endothelial cells in vitro: morphological and biochemical evidence. American journal of reproductive immunology (New York, NY:1989). 1992;27(3-4):101-8.
7. Chambers JC, Fusi L, Malik IS, Haskard DO, De Swiet M, Kooner JS. Association of maternal endothelial dysfunction with preeclampsia. Jama. 2001;285(12):1607-12
8. Zhou CC, Zhang Y, Irani RA, Zhang H, Mi T, Popek EJ, et al. Angiotensin receptor agonistic autoantibodies induce pre-eclampsia in pregnant mice. Nature medicine. 2008;14(8):855-62.
9. Zera CA, Seely EW, Wilkins-Haug LE, Lim KH, Parry SI, McElrath TF. The association of body mass index with serum angiogenic markers in normal and abnormal pregnancies. Am J Obstet Gynecol. 2014;211(3):247.e1-7.
10. Benirschke, K. (1998) Remarkable placenta. Clin. Anat. 11, 194–205.
11. Sweeney, M. et al. (2006) Ultrastructural features of smooth muscle and endothelial cells of isolated isobaric human placental and maternal arteries. Placenta 27, 635–647.
12. Sun, X. et al. (2020) Doppler ultrasound and photoplethysmographic assessment for identifying pregnancy-induced hypertension. Exp. Ther. Med. 19, 1955–1960.
13. Pijnenborg R, Robertson WB, Brosens I, Dixon G: Review article: Trophoblast invasion and the establishment of haemochorial placentation in man and laboratory animals. Placenta 1981;2:71-92.
14. Robertson WB, Khong TY, Brosens I, et al: The placental bed biopsy: review from three European centers. Am J Obstet Gynecol 1986;155:401-412.
15. Zeek PM, Assali NS: Vascular changes in the decidua associated with eclamptogenic toxemia. Am J Clin Pathol 1950;20:1099.
16. Lichtig C, Deutsch M, Brandes J: Immunofluorescent studies of the endometrial arteries in the first trimester of pregnancy. Am J Clin Pathol 1985;83:633-636.
17. Roberts JM. Endothelial dysfunction in preeclampsia. Semin Reprod Endocrinol. 1998;16(1):5-15.
18. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. Nature medicine. 2003;9(6):669-76.
19. Haggstrom M. Medical gallery of mikael haggstrom 2014. WikiJournal of Medicine. 2014;1(2):1-53.

20. Boeldt, D.S. and Bird, I.M. (2017) Vascular adaptation in pregnancy and endothelial dysfunction in preeclampsia. *J. Endocrinol.* 232, R27–R44.
21. Possomato-Vieira, J.S. and Khalil, R.A. (2016) Mechanisms of endothelial dysfunction in hypertensive pregnancy and preeclampsia. *Adv. Pharmacol.* 77, 361–431.
22. He, X. et al. (2013) LncRNAs expression in preeclampsia placenta reveals the potential role of LncRNAs contributing to preeclampsia pathogenesis. *PLoS One* 8, e81437,
23. Lopez-Jaramillo, P. et al. (2018) Obesity and preeclampsia: common pathophysiological mechanisms. *Front. Physiol.* 9, 1838.
24. Spradley, F.T. et al. (2015) Increased risk for the development of preeclampsia in obese pregnancies: weighing in on the mechanisms. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 309, R1326–R1343
25. Challier, J.C. et al. (2008) Obesity in pregnancy stimulates macrophage accumulation and inflammation in the placenta. *Placenta* 29, 274–281
26. Myatt, L. and Maloyan, A. (2016) Obesity and placental function. *Semin. Reprod. Med.* 34, 42–49
27. S.L. Miller, G. Jenkin, D.W. Walker, Effect of nitric oxide synthase inhibition on the uterine vasculature of the late-pregnant ewe, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 180 (5) (1999) 1138–1145.
28. J.A. Sullivan, M.A. Grummer, F.X. Yi, I.M. Bird, Pregnancy-enhanced endothelial nitric oxide synthase (eNOS) activation in uterine artery endothelial cells shows altered sensitivity to Ca²⁺, U0126, and wortmannin but not LY294002–evidence that pregnancy adaptation of eNOS activation occurs at multiple levels of cell signaling, *Endocrinology* 147 (5) (2006) 2442–2457.
29. O.W. van der Heijden, Y.P. Essers, G. Fazzi, L.L. Peeters, J.G. De Mey, G.J. van Eys, Uterine artery remodeling and reproductive performance are impaired in endothelial nitric oxide synthase-deficient mice, *Biol. Reprod.* 72 (5) (2005) 1161–1168.
30. F. Lyall, J.N. Bulmer, H. Kelly, E. Duffie, S.C. Robson, Human trophoblast invasion and spiral artery transformation: the role of nitric oxide, *Am. J. Pathol.* 154 (4) (1999) 1105–1114.
31. S. Meher, L. Duley, Nitric oxide for preventing pre-eclampsia and its complications, *Cochrane Database Syst. Rev.* 2 (2007). CD006490.
32. Personel AC, Braekke K, Johnsen GM, ve diğerleri. Preeklampside fetal ve maternal serumda ve amniyon sıvısında dolaşan çözünür endoglin (CD105) konsantrasyonları. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197:176.e1.
33. Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2005;23(5):1011-27.
34. Irani, M. et al. (2017) Vitamin D Decreases serum VEGF correlating with clinical improvement in vitamin D-deficient women with PCOS: a randomized placebo-controlled trial. *Nutrients* 9, 334 PMID: 28350328
35. Tsatsaris, V. et al. (2003) Overexpression of the soluble vascular endothelial growth factor receptor in preeclamptic patients: pathophysiological consequences. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88, 5555–5563
36. Celik, H. et al. (2013) Vascular endothelial growth factor and endothelin-1 levels in normal pregnant women and pregnant women with pre-eclampsia. *J. Obstet. Gynaecol.* 33, 355–358.
37. Eliceiri BP, Paul R, Schwartzberg PL, Hood JD, Leng J, Cheresch DA. Selective requirement for Src kinases during VEGF-induced angiogenesis and vascular permeability. *Molecular cell.* 1999;4(6):915-24.

38. Pepper MS, Montesano R. Proteolytic balance and capillary morphogenesis. *Cell differentiation and development : the official journal of the International Society of Developmental Biologists*. 1990;32(3):319-27.
39. Zucker S, Mirza H, Conner CE, Lorenz AF, Drews MH, Bahou WF, et al. Vascular endothelial growth factor induces tissue factor and matrix metalloproteinase production in endothelial cells: conversion of prothrombin to thrombin results in progelatinase A activation and cell proliferation. *International journal of cancer*. 1998;75(5):780-6.
40. Ferrara N, Carver-Moore K, Chen H, Dowd M, Lu L, O'Shea KS, et al. Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene. *Nature*. 1996;380(6573):439-42.
41. Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature*. 2011;473(7347):298-307.
42. Hagberg CE, Mehlem A, Falkevall A, Muhl L, Fam BC, Ortsäter H, et al. Targeting VEGF-B as a novel treatment for insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. 2012;490(7420):426-30.
43. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest*. 2003;111(5):649-58.
44. Goldman-Wohl D., Yagel S. Trofoblast invazyonunun düzenlenmesi: normal implantasyondan preeklampsiye. *Mol. Hücre. Endokrinol*. 2002;187(1):233–238. Chau K., Hennessy A., Makris A. Plasental büyüme faktörü ve preeklampsi. *J. Hum. Hypertens*. 2017;31(12):782–786.
45. Chau K., Hennessy A., Makris A. Plasental büyüme faktörü ve preeklampsi. *J. Hum. Hypertens*. 2017;31(12):782–786.
46. Levine RJ, Maynard SE, Qian C., Lim KH, England LJ, Yu KF, ve diğerleri. Dolaşımdaki anjiyojenik faktörler ve preeklampsi riski. *N. Engl. J. Med*. 2004;350(7):672–683.
47. Vuorela P, Helske S, Hornig C, Alitalo K, Weich H, Halmesmäki E. Amniotic fluid--soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 in preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2000;95(3):353-7.
48. Vogtmann R, Heupel J, Herse F, Matin M, Hagmann H, Bendix I, et al. Circulating Maternal sFLT1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1) Is Sufficient to Impair Spiral Arterial Remodeling in a Preeclampsia Mouse Model. *Hypertension*. 2021;78(4):1067-79.
49. Taylor RN, Grimwood J, Taylor RS, McMaster MT, Fisher SJ, North RA. Longitudinal serum concentrations of placental growth factor: evidence for abnormal placental angiogenesis in pathologic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(1):177-82.
50. 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(6):1541-7; discussion 7-50.
51. Yue X, Wu L, Hu W. The regulation of leukemia inhibitory factor. *Cancer cell & microenvironment*. 2015;2(3).
52. Nicola NA, Babon JJ. Leukemia inhibitory factor (LIF). *Cytokine & growth factor reviews*. 2015;26(5):533-44.
53. Ramma, W. et al. (2012) The elevation in circulating anti-angiogenic factors is independent of markers of neutrophil activation in preeclampsia. *Angiogenesis* 15, 333–340

54. Levine, R.J. et al. (2009) Pre-eclampsia, soluble fms-like tyrosine kinase 1, and the risk of reduced thyroid function: nested case-control and population based study. *BMJ* 339, b4336
55. Venkatesha, S. et al. (2006) Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat. Med.* 12, 642–649
56. Myatt, L. and Roberts, J.M. (2015) Preeclampsia: syndrome or disease? *Curr. Hypertens Rep.* 17, 83.
57. AbdAlla S, Lothar H, el Massiery A, Quitterer U. Increased AT(1) receptor heterodimers in preeclampsia mediate enhanced angiotensin II responsiveness. *Nat Med* 2001; 7:1003.
58. Luft FC. Soluble endoglin (sEng) joins the soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt) receptor as a pre-eclampsia molecule. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:3052.
59. Levine RJ, Lam C, Qian C, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med* 2006; 355:992.
60. Jahanbin K, Ghafourian M, Rashno M. Effect of different concentrations of leukemia inhibitory factor on gene expression of vascular endothelial growth factor-A in trophoblast tumor cell line. *International Journal of Fertility & Sterility.* 2020;14(2):116.
61. Kondera-Anasz Z, Sikora J, Mielczarek-Palacz A. Leukemia inhibitory factor: an important regulator of endometrial function. *American Journal of Reproductive Immunology.* 2004;52(2):97-105.
62. Hilton DJ, Nicola NA. Kinetic analyses of the binding of leukemia inhibitory factor to receptor on cells and membranes and in detergent solution. *Journal of Biological Chemistry.* 1992;267(15):10238-47.
63. L. Stewart C. Leukaemia inhibitory factor and the regulation of pre-implantation development of the mammalian embryo. *Molecular reproduction and development.* 1994;39(2):233-8.
64. Wu M, Yin Y, Zhao M, Hu L, Chen Q. The low expression of leukemia inhibitory factor in endometrium: possible relevant to unexplained infertility with multiple implantation failures. *Cytokine.* 2013;62(2):334-9.
65. Zheng Q, Dai K, Cui X, Yu M, Yang X, Yan B, et al. Leukemia inhibitory factor promote trophoblast invasion via urokinase-type plasminogen activator receptor in preeclampsia. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2016;80:102-8.
66. Salleh N, Giribabu N. Leukemia inhibitory factor: roles in embryo implantation and in nonhormonal contraception. *The Scientific World Journal.* 2014;2014.
67. Krüger-Genge A, Blocki A, Franke R-P, Jung F. Vascular endothelial cell biology: an update. *International journal of molecular sciences.* 2019;20(18):4411.
68. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, Nishigaki Y, Sakthisekaran D, Sethi G, et al. The vascular endothelium and human diseases. *International journal of biological sciences.* 2013;9(10):1057.
69. Germain AM, Romanik MC, Guerra I, Solari S, Reyes MaS, Johnson RJ, et al. Endothelial dysfunction: a link among preeclampsia, recurrent pregnancy loss, and future cardiovascular events? *Hypertension.* 2007;49(1):90-5.
70. Sandoo A, Veldhuijzen van Zanten JJ, Metsios GS, Carroll D, Kitas GD. The endothelium and its role in regulating vascular tone. *The open cardiovascular medicine journal.* 2010;4(1).
71. Li H, Yao J, Chang X, Wu J, Duan T, Wang K. LIFR increases the release of soluble endoglin via the upregulation of MMP14 expression in preeclampsia. *Reproduction.* 2018;155(3):297-306.
72. Haybar H, Shahrabi S, Rezaeeyan H, Shirzad R, Saki N. Endothelial cells: from dysfunction mechanism to pharmacological effect in cardiovascular disease. *Cardiovascular Toxicology.* 2019;19:13-22.

73. Heinrich PC, Behrmann I, Haan S, Hermanns HM, Müller-Newen G, Schaper F. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochemical journal*. 2003;374(1):1-20.
74. Kershaw NJ, Murphy JM, Liao NP, Varghese LN, Laktyushin A, Whitlock EL, et al. SOCS3 binds specific receptor–JAK complexes to control cytokine signaling by direct kinase inhibition. *Nature structural & molecular biology*. 2013;20(4):469-76.
75. Chen Q, Lv J, Yang W, Xu B, Wang Z, Yu Z, et al. Targeted inhibition of STAT3 as a potential treatment strategy for atherosclerosis. *Theranostics*. 2019;9(22):6424.
76. Cain RJ, Vanhaesebroeck B, Ridley AJ. The PI3K p110 α isoform regulates endothelial adherens junctions via Pyk2 and Rac1. *Journal of Cell Biology*. 2010;188(6):863-76.
77. Karar J, Maity A. PI3K/AKT/mTOR pathway in angiogenesis. *Frontiers in molecular neuroscience*. 2011;4:51.
78. Zhang Z, Yao L, Yang J, Wang Z, Du G. PI3K/Akt and HIF-1 signaling pathway in hypoxia-ischemia (Review). *Mol Med Rep*. 2018 Oct;18(4):3547-3554.
79. Kumar S, Singhal V, Roshan R, Sharma A, Rembhotkar GW, Ghosh B. Piperine inhibits TNF- α induced adhesion of neutrophils to endothelial monolayer through suppression of NF- κ B and I κ B kinase activation. *European journal of pharmacology*. 2007;575(1-3):177-86.
80. Wang Y, Dong Q, Gu Y, Groome LJ. Up-regulation of miR-203 expression induces endothelial inflammatory response: Potential role in preeclampsia. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2016;76(6):482-90.
81. Szarka A, Rigó J, Lázár L, Bekő G, Molvarec A. Circulating cytokines, chemokines and adhesion molecules in normal pregnancy and preeclampsia determined by multiplex suspension array. *BMC immunology*. 2010;11:1-9.
82. Abdolalian M, Ebrahimi M, Aghamirzadeh M, Eshraghi N, Moghaddasi M, Eslamnik P. The role of leukemia inhibitory factor in pathogenesis of pre-eclampsia: molecular and cell signaling approach. *Journal of Molecular Histology*. 2021;52(4):635-42.
83. Poehlmann TG, Fitzgerald JS, Meissner A, Wengenmayer T, Schleussner E, Friedrich K, et al. Trophoblast invasion: tuning through LIF, signalling via Stat3. *Placenta*. 2005;26:S37-S41.
84. Bartoli M, Gu X, Tsai NT, Venema RC, Brooks SE, Marrero MB, et al. Vascular endothelial growth factor activates STAT proteins in aortic endothelial cells. *Journal of Biological Chemistry*. 2000;275(43):33189-92.
85. Chung I, Yelian F, Zaher F, Gonik B, Evans M, Diamond MP, et al. Expression and regulation of vascular endothelial growth factor in a first trimester trophoblast cell line. *Placenta*. 2000;21(4):320-4.
86. Szukiewicz D, PYZLAK M, STANGRET A, BIALOSZEWSKI D, MASLINSKI S. Leukemia Inhibitory Factor (LIF) and Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) diminish intensity of apoptosis in hypoxic human trophoblast: first-trimester versus term trophoblast cultures. *Recent Advances in Clinical Medicine*, WSEAS Press. 2010:145-50.
87. Charkiewicz K, Jasinska E, Goscik J, Koc-Zorawska E, Zorawski M, Kuc P, et al. Angiogenic factor screening in women with mild preeclampsia–New and significant proteins in plasma. *Cytokine*. 2018;106:125-30.
88. Burke SD, Zsengellér ZK, Khankin EV, et al. Soluble fms-like tyrosine kinase 1 promotes angiotensin II sensitivity in preeclampsia. *J Clin Invest* 2016; 126:2561.

89. Buhl KB, Friis UG, Svenningsen P, et al. Urinary plasmin activates collecting duct ENaC current in preeclampsia. *Hypertension* 2012; 60:1346.
90. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med* 2016; 374:13.
91. Bian X, Biswas A, Huang X, et al. Short-Term Prediction of Adverse Outcomes Using the sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1)/PlGF (Placental Growth Factor) Ratio in Asian Women With Suspected Preeclampsia. *Hypertension* 2019; 74:164.
92. Rana S, Powe CE, Salahuddin S, et al. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation* 2012; 125:911.
93. Thadhani R, Lemoine E, Rana S, et al. Circulating Angiogenic Factor Levels in Hypertensive Disorders of Pregnancy. *NEJM Evid* 2022; 1:EVIDoa2200161.
94. Re: DEN220027. US Food and Drug Administration (FDA) approval letter. May 18, 2023. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf22/DEN220027.pdf (Accessed on September 01, 2023).
95. Moses J, Sandberg K, Winberry G, et al. Clinical Practice Survey of Repeat Endoscopy in Pediatric Inflammatory Bowel Disease in North America. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2021; 73:61.
96. Chaiworapongsa T, Romero R, Gomez-Lopez N, et al. Preeclampsia at term: evidence of disease heterogeneity based on the profile of circulating cytokines and angiogenic factors. *Am J Obstet Gynecol* 2024; 230:450.e1.
97. Thadhani R, Kisner T, Hagmann H, et al. Pilot study of extracorporeal removal of soluble fms-like tyrosine kinase 1 in preeclampsia. *Circulation* 2011; 124:940.
98. Kumasawa K, Ikawa M, Kidoya H, et al. Pravastatin induces placental growth factor (PGF) and ameliorates preeclampsia in a mouse model. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108:1451.
99. Rana S, Rajakumar A, Geahchan C, et al. Ouabain inhibits placental sFlt1 production by repressing HSP27-dependent HIF-1 α pathway. *FASEB J* 2014; 28:4324.
100. Thadhani R, Hagmann H, Schaarschmidt W, et al. Removal of Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1 by Dextran Sulfate Apheresis in Preeclampsia. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27:903.
101. Matin M, Mörgelin M, Stetefeld J, et al. Affinity-Enhanced Multimeric VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) and PlGF (Placental Growth Factor) Variants for Specific Adsorption of sFlt-1 to Restore Angiogenic Balance in Preeclampsia. *Hypertension* 2020; 76:1176.
102. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, et al. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50:492.
103. Li C, Raikwar NS, Santillan MK, et al. Aspirin inhibits expression of sFLT1 from human cytotrophoblasts induced by hypoxia, via cyclo-oxygenase 1. *Placenta* 2015; 36:446.
104. Salahuddin S, Wenger JB, Zhang D, et al. KRYPTOR-automated angiogenic factor assays and risk of preeclampsia-related adverse outcomes. *Hypertens Pregnancy* 2016; 35:330.