

# Preeklampşik Gebelerde Gebelikle İlişkili Plazma Protein-A ve C-Reaktif Protein Düzeyleri

## Pregnancy Associated Plasma Protein A and C-reactive Protein in Pre-Eclamptic Pregnants

Gökhan Utku\*

Sembol Türkmen Yıldırım\*

Müberra Vardar\*

Ekrem Özakın\*\*

Yüksel Gülen Özbanazı\*

Veli Mihmanlı\*\*

Hatice Birgül Ayabakan\*

Hülya Çerçi\*

SB Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

\*Tıbbi Biyokimya, \*\*Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

**Başvuru Tarihi:** 26.02. 2013

**Kabul Tarihi:** 06.06.2013

### ÖZET

**Amaç:** Pre-eklampsi, hipertansiyonun gebeliğe özgü bir formu olup maternal ve plasental kökenli bir multisistem hastalıktır. Gebelik ile ilişkili plazma protein A (PAPP-A), insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-4'ü parçalayan bir metalloproteinazdır. Bu çalışmanın amacı, üçüncü trimester pre-eklampşik ve sağlıklı gebelerde serum PAPP-A düzeylerini ölçerek karşılaştırmak ve doku hasarı ve inflamasyonun bir göstergesi olan (C-reaktif protein) CRP düzeyleri ile olası korelasyonunu araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Pre-eklampsi semptomları olan 27 ve gestasyonel yaş, maternal yaş ve parite açısından benzer 26 sağlıklı gebe çalışmaya dahil edildi. Her iki grup da üçüncü trimesterdeydi. Serum PAPP-A ve CRP düzeyleri sırasıyla kemilüminesans ve nefelometrik yöntemler ile ölçüldü.

**Bulgular:** Sağlıklı gebe grubuyla karşılaştırıldığında, maternal serum PAPP-A ve CRP düzeyleri pre-eklampşik gebelerde artmış olarak bulundu (sırasıyla, ortalama  $\pm$ SD,  $99.63 \pm 64.20$ ;  $64.00 \pm 39.90$  mIU/mL,  $p < 0.05$ ;  $34.66 \pm 25.70$ ;  $10.18 \pm 7.37$  mg/L,  $p < 0.001$ ). Gruplarda serum PAPP-A ile CRP düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı.

**Sonuç:** Pre-eklampşiklerde yükselmiş CRP düzeyleri artmış inflamasyonun göstergesidir. PAPP-A düzeylerinin, pre-eklampsiye yol açtığı düşünülen trofoblastik invazyondaki defekte bağlı oluşan vasküler hasar sonucu artan sitokinlerin PAPP-A gen ekspresyonunu uyarması sonucu yükseldiği düşünülmüştür. Pre-eklampşiklerde sağlıklı gebelere göre CRP düzeylerindeki artışın PAPP-A'dan istatistiksel olarak daha anlamlı bulunması, serum CRP düzeylerinin daha iyi bir tanılal gösterge olabileceğini göstermektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Pre-eklampsi; gebelikle ilişkili plazma protein-A; C-reaktif protein

### ABSTRACT

**Objective:** Pre-eclampsia is a pregnancy specific form of hypertension and a multisystem disorder of maternal and placental origin. Pregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A) is a insulin like growth factor binding protein 4- degrading metalloproteinase. The aim of this study was to measure and

compare serum PAPP-A levels and to investigate a possible correlation between C-reactive protein (CRP), an indicator of tissue damage and inflammation, in third trimester pre-eclamptic and healthy pregnant women

**Materials and Methods:** The study consisted of 27 pregnant women with pre-eclampsia symptoms and 26 healthy pregnant women similar in terms of gestational age, maternal age and parity. Both groups were in the third trimester. Serum PAPP-A and CRP levels were measured by chemiluminescence and nephelometric methods, respectively.

**Results:** Maternal serum PAPP-A and CRP levels were higher in pre-eclamptic women than healthy pregnant group (mean  $\pm$  SD, 99.63 $\pm$ 64.20; 64.00 $\pm$ 39.90 mIU/mL,  $p < 0.05$ ; 34.66 $\pm$ 25.70; 10.18 $\pm$ 7.37 mg/L,  $p < 0.001$ , respectively). No correlation was found between serum PAPP-A and CRP levels in the study groups.

**Conclusion:** High CRP levels in pre-eclamptics is an indicator for increased inflammation. Elevated PAPP-A levels were thought to be the result of induced expression of PAPP-A gene which is associated with increased cytokines as a result of vascular damage caused by a trophoblastic invasion defect. Statistically higher significance in CRP elevation than PAPP-A in pre-eclamptics compared to healthy pregnant, demonstrates that CRP levels may be a better diagnostic indicator.

**Key Words:** Pre-eclampsia; pregnancy associated plasma protein-A; C-reactive protein

## GİRİŞ

Pre-eklampsi, gebeliğin 20. haftasından sonra yüksek kan basıncı, proteinüri ve ödem ile ortaya çıkan ve maternal ve fetal morbidite ve mortaliteye sebep olabilen gebelik komplikasyonudur (1,2).

Gebelikte spiral arterlerdeki trofoblastik invazyon nedeniyle spiral arterlerin kompliansı gebelikten önceki döneme göre 30 kat daha fazla artar. Bu trofoblastik invazyon 11 ile 22. gebelik haftalarında maksimum olur. Bu invazyonun gelişmesindeki bir defekt aşırı maternal sistemik inflamatuvar yanıtı neden olarak spiral arterlerin kompliansını etkiler. Spiral arterlerin kompliansı gebelikte olması gereken fizyolojik artışı karşılayamaz, yine aşırı inflamatuvar yanıt kötü plasentasyona ve bunların sonucunda pre-eklampsiye sebep olur (3,4).

PAPP-A, gebe serumunda eozinofil majör basic proteinin proformu (proMBP) ile 2:2 kompleks şeklinde yaklaşık 500kDa molekül ağırlığında heterotetramerik formda bir glikoproteindir (5). Gebe olmayan bireylerde 400kDa ağırlığında homodimerik yapıda bulunmuştur (6). Matür PAPP-A polipeptidi 1547 aminoasit ve 14 N-glikozilasyon bölgesi içerir (7). Gebelikte en önemli sentez yeri plasental sinsisyotrofoblastlardır. Maternal

serumda PAPP-A seviyeleri gestasyonel yaşla birlikte sürekli olarak yükselir ve son dönemlerde en yüksek seviyelerine ulaşır (8). Gebe serumunda PAPP-A predominant insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-4 (IGFBP-4) proteinaz olup IGFBP-4'ü spesifik olarak parçalayarak IGFBP-4'e bağlı insülin benzeri büyüme faktörünün (IGF) salıverilmesini sağlar (9). Bir başka deyişle, PAPP-A'nın IGFBP-4'ü proteolitik olarak parçalaması sonucunda reseptör aktivasyonu için mevcut perisellüler IGF düzeyleri artar (10-12) IGF'ler, düz kas hücre proliferasyonu, migrasyonu ve gelişen intimal lezyonlar içindeki canlılığı üzerindeki potansiyel etkileri yoluyla hem akut hem de kronik vasküler hasar yanıtında kritik bir rol oynayan moleküllerdir (13,14). Vasküler hücreler tarafından üretilen IGFBP'ler ise, IGF'nin reseptörleriyle olan etkileşimini kontrol ederek lokal IGF biyoaktivitesini düzenler (15-17). In vitro çalışmalarda IGFBP-4 'ü proteolize eden bir metalloproteinaz olan PAPP-A'nın vasküler hasara hücresel yanıtta rolü olduğu gösterilmiştir (18,19). Dolaşımdaki PAPP-A düzeylerinin yükselmesinin oksidatif stresin önemli rol oynadığı akut koroner sendromların potansiyel olarak değerli bir göstergesi olduğu rapor edilmiş (20-22) ve insan koroner arter düz kas hücrelerinde PAPP-A ekspresyonu

nun sitokinler tarafın dan uyarıldığı gösterilmiştir (23).

Pre-eklampside plasenta kaynaklı oksidatif streste artış sonucu maternal dolaşımında da oksidatif stres ürünlerinin yükseldiği buna karşılık antioksidan aktivitenin azaldığı gösterilmiştir (24) Plasenta kaynaklı oksidatif stres artışının nedeni ise spiral arter yapılanmasındaki nedeni tam bilinmeyen defektler sonucu ortaya çıkan hipoksi ve iskemi-reperfüzyon tipi vasküler hasardır. Oksidatif stres artışı sonucu ortaya çıkan serbest radikaller lipid peroksidasyonu yanı sıra protein ve DNA hasarına yol açarlar. Lipid peroksidasyonu vazokonstrüktör sitokinlerin salınımına neden olur (25,26).

C-reaktif protein (CRP) bir doku hasarı ve inflamasyon göstergesi olup normalde serumda ortalama 3.8 mg/L'den düşük konsantrasyonda bulunur (27).

Bu çalışmanın amacı, bir IGFBP-4 metalloproteinazı olan serum PAPP-A düzeylerini ve bir akut faz proteini olan serum CRP düzeylerini üçüncü trimesterde bulunan pre-eklampitik ve normotansif gebelerde ölçerek karşılaştırmak ve pre-eklampsi patofizyolojisi ve tanısındaki yerini araştırmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Üçüncü trimesterde bulunan pre-eklampsi tanısı konulmuş 27 gebe çalışma grubunu, yine üçüncü trimesterde bulunan normotansif ve sağlıklı 26 gebe ise kontrol grubunu oluşturdu. Çalışma için SB Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığından etik kurul onayı alındı. Hasta ve kontrol grubu olgularına, alınan örneklerin neden alındığı açıklandı ve araştırmayı kabul edenler çalışma kapsamına alındı.

Kan basıncı ölçümleri, 10 dk dinlenme süresinden sonra, oturur pozisyonda ve sol kol kalp seviyesinde olacak şekilde yapıldı. Kan basıncı 140/90 mmHg altında olanlar normotansif, eşit ve üzerindeki değerlere

sahip olanlar ise hipertansif olarak kabul edildi.

Pre-eklampsi için aşağıdaki tanı kriterleri kullanıldı;

- Kan Basıncı: En az 6 saat ara ile ölçülen iki ayrı değer 140/90 mmHg ve üstünde olması
- Proteinüri: İdrarda >150 mg/gün protein bulunması
- Ödem: 24 saatlik yatak istirahatini takiben >+1'lik ödem varlığı.

PAPP-A ve CRP için antikoagülan içermeyen 10 mL'lik cam tüplere venöz kan örnekleri alındı ve 4000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Serum çalışma anına kadar -80 °C'de saklandı.

Serum PAPP-A tayini, kemilüminesan teknolojinin kullanıldığı solid faz enzim işaretli immünoimetrik yöntem ile Immulite/Immulite1000 analizöründe (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, USA) Immulite PAPP-A kiti (Katalog no: LKPC1) kullanılarak yapıldı. Serum örnekleri ölçümden önce serum fizyolojikle 1/20 oranında dilüe edildi.

Serum CRP ölçümü MININEPH human CRP kiti ile nefelometrik metotla MININEPH cihazında (The Binding Site Group Limited, Birmingham, UK) yapıldı.

## İstatiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra ikili grupların karşılaştırılmasında bağımsız t testi ve frekans analizinde ki-kare kullanıldı.

## BULGULAR

Pre-eklampitik grupta 27 gebenin 12 tanesi primigravid (ilk gebelik), 15 tanesi ise multi-gravid (birden fazla gebelik), kontrol grubunda 26 gebenin 7 tanesi primigravid ve 19 tanesi multigravid şeklinde belirlendi.

Çalışmamıza dahil edilen normotansif ve pre-eklampitik gebelerin gebelik haftaları ve

**Tablo 1.** Normotansif ve pre-eklampitik gebelerde, gebelik haftası, yaş, kan basıncı, serum CRP ve PAPP-A değerlerinin karşılaştırılması (ort. ± SD).

Parametre	Normotansif Grup n= 26	Pre-eklampitik Grup n= 27
Gebelik haftası	30.92 ± 2.97	32.30 ± 2.61
Yaş (Yıl)	27.77 ± 5.69	28.96 ± 5.41
Sistolik kan basıncı (mmHg)	110.00 ± 8.00	147.41 ± 7.64 **
Diastolik kan basıncı (mmHg)	70.77 ± 4.84	96.30 ± 8.38**
CRP (mg/L)	10.18 ± 7.37	34.66 ± 25.70***
PAPP-A (mIU/mL)	64.00 ± 39.39	99.63 ± 64.20*

\*p< 0.05; \*\*p< 0.01; \*\*\*p< 0.001

**Tablo 2.** Pre-eklampitik ve normotansif grupların PAPP-A ve CRP düzeylerinin korelasyonu.

	r	P
PAPP-A - CRP (NORMOTANSİF)	-0.352	0.078
PAPP-A - CRP (PREEKLAMPTİK)	-0.226	0.256

yaş dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo 1).

Normotansif ve pre-eklampitik gebelerin diastolik ve sistolik kan basınçları arasında istatistiksel olarak önemli derecede anlamlı fark bulundu (p<0.01)(Tablo 1).

İki grubun PAPP-A değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup, pre-eklampitiklerde PAPP-A değerleri daha yüksek bulundu (p<0.05). İki grubun CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup (p<0.001), pre-eklampitiklerde CRP değerleri daha yüksek idi (Tablo 1).

Pre-eklampitik ve normotansif grupların PAPP-A ve CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmadı (Tablo 2).

## TARTIŞMA

Pre-eklampsisi ve kontrol grupları arasında yaş, gebelik haftası ve parite bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olmaması, her iki grubun tanımlayıcı özellikleri açısından birbirine benzer olduğunu göstermektedir.

Pre-eklampsisi patogenezinde, bozukluğun gelişimi ile en çok ilişkili faktör olarak endotel toksisitesi ile oluşan damar hasarının varlığı öne sürülmüş (2), ancak bu hasarın biyo-

kimyasal mekanizması henüz tam olarak aydınlatılmamıştır.

PAPP-A, IGF bağımlı spesifik bir IGFBP-4 proteinaz olarak tanımlanmıştır (9). IGFBP'ler IGF-1 ve IGF-2'yi bağlar ve hücre yüzey reseptörleri ile ilişkilerini inhibe eder. Bu yüzden IGF aktivitelerini düzenlemede önemli role sahiptirler (28). PAPP-A IGFBP-4'ü parçalar (9), bundan dolayı düşük PAPP-A seviyeleri yüksek IGFBP seviyeleri ve düşük serbest IGF seviyeleri ile ilişkilidir (29). IGF'ler fetal büyümenin regüle edilmesinde anahtar role sahiptir (30). IGF'lerin aynı zamanda trofoblast kültürlerinde glukoz ve aminoasit uptake'ini kontrol ettiği, trofoblastların invazyonunda otokrin ve parakrin kontrolde önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir (31).

Maternal endotelial disfonksiyonun pre-eklampside hayatı tehdit eden semptomların sebebi olduğu düşünülmektedir (32,33). Bununla birlikte pre-eklampsinin asıl kaynağının yetersiz trofoblast invazyonunun vaskülogenez ve oksijen ihtiyacına etkileri ile plasenta olabileceği şeklinde araştırma sonuçları vardır (34). Plasenta kaynaklı faktörlere ilişkin, literatürlerde sınırlı sayıda ve birbiri ile çelişen bazı çalışmalar mevcuttur. Plasenta kaynaklı faktörlerden PAPP-A'nın pre-eklampsideki plazma konsantrasyonu konusunda yapılan ilk araştırma Lin ve arkadaşlarına aittir (35). Lin ve arkadaşları araştırmalarında, pre-eklampsisi olgularında plazma PAPP-A konsantrasyonlarını yüksek

bulduklarını rapor ettiler. Daha sonra Klopper ve arkadaşları, yüksek PAPP-A düzeylerinin pre-eklampsinin ağır formunda en belirgin olduğunu, yüksek PAPP-A düzeylerinin hipertansiyon ve albuminürinin ortaya çıkışına öncülük ettiğini bildirdiler (36).

Smith ve arkadaşları yaptıkları çalışmada gestasyonun 8-14. haftalarındaki PAPP-A konsantrasyonlarının ilerleyen gebelik dönemlerinde olumsuz perinatal sonuçlar için oldukça prediktif olduğunu göstermişlerdir (29). Düşük serum PAPP-A değerlerine sahip olan gebelerin (<5. persentil) gebeliğin ilerleyen dönemlerinde intrauterin gelişme geriliği, ileri dereceli prematür doğum, orta dereceli prematür doğum, pre-eklampsi ve ölü doğum için yüksek riske sahip olduklarını bulmuşlardır.

Bersinger ve arkadaşları 14 normal ve 13 pre-eklampitik gebenin plasenta dokularında yaptıkları çalışmada PAPP-A ve inhibin A değerlerini pre-eklampitik gebelerde, normal gebelere göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlar, buna dayanarak plasental dokunun PAPP-A ve inhibin A'nın serum paterini yansıttığını ve plasentanın pre-eklampside serumda yükselen bu proteinin kaynağı olduğunu belirtmişlerdir (34).

Bersinger ve arkadaşları daha sonra yaptıkları başka bir çalışmada 19 normal gebe ile 19 pre-eklampitik gebede serum PAPP-A, plasental spesifik beta1glikoprotein (SP1), inhibin A, aktivin A ve soluble E-selektin (sE-selektin) düzeylerini karşılaştırmışlar, PAPP-A, inhibin A, aktivin A ve soluble sE-selektinin maternal serum düzeylerini pre-eklampitik gebelerde normotansif gebelere göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır (37).

CRP sistemik inflamasyonun sensitif bir göstergesidir (38). CRP IL-6 ve tümör nekroz faktör- 'y (TNF- ) da içeren proinflamatuvar sitokinlere cevap olarak üretilen bir akut faz reaktanıdır (39,40). Sağlıklı gebelerde, gebe olmayan sağlıklı kadınlara göre serum CRP düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir (41).

Teran ve arkadaşları 26 normotansif gebe, 25 pre-eklampitik gebe ve 21 normotansif gebe olmayan kadında yaptıkları çalışmada CRP, TNF- ve IL-6 serum değerlerini karşılaştırmışlar, pre-eklampitik gebelerde CRP, TNF- ve IL-6 serum değerlerini normotansif gebelere ve normotansif gebe olmayan kadınlara kıyasla anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır (41). Teran ve arkadaşlarına göre pre-eklampside endotel fonksiyon bozulmasının altında yatan olası mekanizma CRP, TNF- ve IL-6 konsantrasyonlarındaki yükselme ile bağlantılıdır (41).

Tjoa ve arkadaşları gestasyonun 10-14. haftalarındaki 107 gebede plazma CRP düzeylerini ölçmüş ve gebeliğin ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkan intrauterin gelişme geriliği ve pre-eklampsi riski açısından değerlendirmişlerdir (42). İntrauterin gelişme geriliği ve pre-eklampsi gelişen gebelerde CRP düzeylerini komplikasyonsuz gebelere kıyasla anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır.

Qiu ve arkadaşları 13 haftalık 851 gebede yaptıkları prospektif kohort çalışmasında CRP serum düzeyleri ile gebeliğin ilerleyen dönemlerinde gelişebilen pre-eklampsi riski arasındaki ilişkiyi araştırmışlar, 13. haftadaki serum CRP seviyelerini ilerleyen dönemlerde pre-eklampsi gelişen gebelerde, gebeliğin tamamını normotansif geçiren gebelere göre anlamlı derecede yüksek saptamışlardır (43).

Wolf ve arkadaşları gebeliğin ilerleyen dönemlerinde gestasyonel hipertansiyon gelişen 51 gebenin ve 102 normotansif gebenin ilk trimesterde serum CRP ve seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeylerini ölçmüşlerdir(44). Pre-eklampitik gebelerde SHBG düzeylerini normotansif gebelere göre anlamlı derecede düşük bulmuşlar ancak CRP düzeylerinde iki grup arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır (44).

Savidou ve arkadaşları, gebeliklerinin 23-25. haftalarında olan, uterin arter doppler ultrasonografi sonuçları normal bulunan 45

ve anormal bulunan 45 kadında yaptıkları kesitsel çalışmada preeklampsi gelişen ve gelişmeyen gebelerde serum CRP düzeylerini kemilüninesans yöntem ile ölçmüşlerdir (45). Serum CRP düzeyleri açısından, erken doğum yapanlarla gebeliğin 34. haftasından sonra doğum yapanlar arasında; pre-eklampsi gelişenlerle gelişmeyenler arasında ve intra-uterin gelişme geriliği mevcut bebek doğuranlarla normal bebek doğuranlar arasında fark bulamadıklarını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda üçüncü trimesterde bulunan pre-eklampsili gebelerin serum PAPP-A düzeylerini normotansif gebelere göre anlamlı derecede yüksek bulduk. Ayrıca serum CRP düzeylerini tüm sağlıklı gebelerde, literatür bilgileri (41) ile uyumlu olarak, referans aralığının üzerinde saptadık. Bulgularımız Bersinger (37), Lin (35), Klopper (36) ve arkadaşlarının bulguları ile uyumlu, Smith (29) ve arkadaşlarınınki ile uyumsuzdur. Pre-eklampsinin, kompleman ve lökositlerin aktivasyonu ve interlökin-6'yı (IL-6) da içeren çeşitli sitokinlerin artması ile jeneralize bir intravasküler inflamatuvar reaksiyonla bağlantılı olduğunu gösteren çalışmalarla (46,47) uyumlu olarak bulgularımız, preeklampside artan sitokinlerin PAPP-A gen ekspresyonunu uyardığını, artan PAPP-A düzeylerinin de, düz kas hücre proliferasyonu, migrasyonu ve gelişen intimal lezyonlar içindeki canlılığı üzerindeki potansiyel etkileri yoluyla hem akut hem de kronik vasküler hasar yanıtında kritik bir rol oynayan serbest IGF moleküllerini artırarak preeklampsi patolojisine katkıda bulunduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda pre-eklampsili gebelerin serum CRP düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulduk. Bulgularımız Teran (41), Tjoa (42), Qui (43) ve arkadaşlarının çalışmaları ile paralellik göstermekte ancak, Wolf (44), Savvidou (45) ve arkadaşlarının bulguları ile çelişmektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda serum PAPP-A ve CRP düzeylerinin üçüncü trimester pre-eklampsi gebelerde anlamlı derecede yüksek

bulunması, pre-eklampsinin, gebelikte meydana gelen kalıcı ve yaygın sistemik inflamasyon sonucu oluşan maternal endotelial disfonksiyon nedeni ile ortaya çıktığını öne süren hipotezi desteklemektedir. Bu inflamatuvar yanıtı tetikleyen ya da inflamasyonun tetiklemesi sonucu ekspresyonu artarak muhtemelen sinsityotrofoblastların apoptozisi yoluyla plasentadan maternal dolaşıma geçen faktörlerden biri de PAPP-A'dır. Ancak gerek PAPP-A gerekse CRP'nin pre-eklampsinin patofizyolojisindeki rollerini aydınlatılabilmek için, doku düzeyinde yapılması gereken ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır. Bununla birlikte bulgularımız, serum PAPP-A ve CRP düzeylerinin diğer klinik ve laboratuvar bulgularına ilaveten pre-eklampsinin tanısında bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Chesley LC. History and epidemiology of pre-eclampsia-eclampsia. Clin Obstet Gynecol 1984; 27 (4): 801-20.
2. Cararach V, Bellart J, Comino R, Gratacos E, Iglesias M, Perales A. documentos de Cosenso SEGO. Grupo estados hipertensivos del embarazo. SEGO 1998(6); p:45-78.
3. Robertson WE, et al. Uteroplacental vascular pathology. European Journal Obstet Gynecol Reprod Biol 1975; 5( 1-2); 47-65.
4. Pjinenborg P, Et al. Uteroplacental arterial changes related to intersititial trophoblast migration in early human pregnancy. Placenta 1983; 4(4); 397-413.
5. Oxvig C, Sand O, Kristensen T, Gleich GJ, Sottrup-Jensen L. Circulating human pregnancy associated plasma protein A is disulfidebridge to the proform of eosinophil major basic protein. J Biol Chem 1993; 268(17): 12243-6.
6. Overgaard MZ, Haaning J, Boldt HB, Olsen IM, Laursen LS, Christiansen M, et al. Expression of recombinant human pregnancy-associated plasma protein A and identification of the proform of eosinophil major protein as its physiological inhibitor. J Biol Chem 2000; 275(40): 31126-33.
7. Bode W, Grams F, Reinemer P, Gomis-Ruth FX, Baumann U, McKay DB, Stockler W. The metzincin superfamily of zinc-peptidases. Adv Exp Med Bio 1996; 89; 1-11.
8. Smith R, Bischof P, Huhes G, Klopper A. Studies on pregnancy associated plasma protein A in third trimester of pregnancy. Brit J Obstet Gynaecol 1979; 86(11): 882-7.

9. Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT, Sottrup-Jensen L, Gleich GJ, Hays LG, Yates JR, Conover ChA. The insulin like growth factor (IGF) dependent IGF binding protein -4 protease secreted by human-fibroblasts is pregnancy associated plasma protein A. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96(6): 3149-53.
10. Byun D, Mohan S, Yoo M, Sexton C, Baylink DJ, and Qin X. Pregnancy-associated plasma protein-A accounts for the insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-4 (IGFBP-4) proteolytic activity in human pregnancy serum and enhances the mitogenic activity of IGF by degrading IGFBP-4 in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(2): 847-54
11. Conover CA, Durham SK, Zapf J, Masiarz FR, and Kiefer MC. Cleavage analysis of insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF-binding protein-4 proteolysis and expression of protease-resistant IGF binding protein-4 mutants. *J Biol Chem* 1995; 270(9): 4395-400.
12. Ortiz CO, Chen BK, Bale LK, Overgaard MT, Oxvig C, and Conover CA. Transforming growth factor-regulation of the insulin-like growth factor binding protein-4 protease system in cultured human osteoblasts. *J Bone Miner Res* 2003;18(6): 1066-72.
13. Bayes-Genis A, Conover CA, and Schwartz RS. The insulin-like growth factor axis: a review of atherosclerosis and restenosis. *Circ Res* 2000; 86(2): 125-30.
14. Delafontaine P, Song YH, and Li Y. Expression, regulation, and function of IGF-1, IGF-1R, and IGF-1 binding proteins in blood vessels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24(3): 435-44.
15. Duan C and Clemmons DR. Differential expression and biological effects of insulin-like growth factor-binding protein-4 and -5 in vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 1998; 273(27): 16883-42.
16. Gustafsson T, Andersson P, and Arnqvist HJ. Different inhibitory actions of IGFBP-1, -2 and -4 on IGF-I effects in vascular smooth muscle cells. *J Endocrinol* 1999; 161(2): 245-53.
17. Hayford K, Boes M, Dake BL, and Bar RS. Regulation of IGF binding proteins in human aorta vascular smooth muscle cells by cAMP dexamethasone and IGF-I. *Growth Horm IGF Res* 1998; 8(5): 369-75.
18. Bayes-Genis A, Schwartz RS, Lewis DA, Overgaard MT, Christiansen M, Oxvig C, Ashai K, Holmes DR Jr, and Conover CA. Insulin-like growth factor binding protein-4 protease produced by smooth muscle cells increases in the coronary artery after angioplasty. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21(3): 335-41.
19. Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT, Sottrup-Jensen L, Gleich GJ, Hays LG, Yates JR III, and Conover CA. The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein-A. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96(6): 3149-53.
20. Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT, Bailey KR, Christiansen M, Holmes DR Jr, Virmani R, Oxvig C, and Schwartz RS. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345(14): 1022-9.
21. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, Fichtlscherer S, Simoons ML, and Zeiher AM: CAPTURE Study Investigators. Pregnancy-associated plasma protein-A levels in patients with acute coronary syndromes: comparison with markers of systemic inflammation, platelet activation, and myocardial necrosis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45(2): 229-37.
22. Lund J, Qin QP, Ilva T, Pettersson K, Voipio-Pulkki LM, Porela P, and Pulkki K. Circulating pregnancy-associated plasma protein A predicts outcome in patients with acute coronary syndrome but no troponin I elevation. *Circulation* 2003; 108(16): 1924-6.
23. Conover CA, Bale LK, Harrington SC, Resch ZT, Overgaard MT, Oxvig C. Cytokine stimulation of pregnancy-associated plasma protein A expression in human coronary artery smooth muscle cells: inhibition by resveratrol. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006; 290(1): C183-8.
24. Zusterzeel PL, Rutten H, Roelofs HM, Peters WH, Steegers EA. Protein carbonyls in decidua and placenta of pre-eclamptic women as marker for oxidative stress. *Placenta* 2001; 22(2-3): 213-9.
25. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet* 2001; 357(9249): 53-6.
26. VanWijk MJ, Kublickienec K, Boera K, VanBavel E. Vascular function in preeclampsia. *Cardiovasc Res* 2000; 47(1): 38-48.
27. Suzana MA, Francisco RM, Daliana PB, et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest* 2003; 123(6): 2043-9.
28. Clemmons DR. Role of insulin-like growth factor binding proteins in controlling IGF actions. *Mol Cell Endocrinol* 1998; 140(1-2): 129-35.
29. Smith GC, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early pregnancy levels of pregnancy associated plasma protein A and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(4): 1762-7.
30. Van Kleffens M, Groffen C, Lindenberg-Kortlove DJ, Van Neck JW, Gonzales-Parra S, Dits N, Zwarthoff EC, Drop SL. The IGF system during fetal-placental development of the mouse. *Mol Cell Endocrinol* 1998; 140(1-2): 129-35.
31. Irwin JC, Suen LF, Martina NA, Mark SP, Giudice LC. Role of the IGF system in trophoblast invasion and preeclampsia. *Hum Reprod* 1999; 14 Suppl 2: 90-6.
32. Roberts JM, Taylor RN, & Goldfien A. Clinical and biochemical evidence of endothelial cell dysfunction in the pregnancy syndrome preeclampsia. *American J Hypertens* 1991; 4(8): 700-708.
33. Friedman SA, Schiff E, Emeis JJ, Dekker GA&Sibai BM. Biochemical corroboration of endothelial involvement in the severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172 (1 Pt 1): 202-3.

34. Bersinger NA, Groome N, Muttukrishna S. Preganancy associated and placental proteins in the placental tissue of normal pregnant women and patients with preeclampsia at term. *Eur J Endocrinol* 2002; 147(6): 785-95.
35. Lin TM, Halbert SP, Spellacy WN, Berne BH. Plasma concentrations of four pregnancy proteins in complications of pregnancy. *Amer J Obstet Gynecol* 1977; 128 (7): 808-10.
36. Klopper A. Biological and clinical aspects of PAPP-A. 333-344. In: Grudzinkas JG, Teisner B, Seppala M (Eds): *Pregnancy Proteins*. Academic Press Australia 1982.
37. Bersinger NA, Smarason AK, Muttukrishna S, Groome NP, Redman CW. Women with preeclampsia have increased serum levels of PAPP-A, inhibin A, activin A and soluble E-selectin. *Hypertens Pregnancy* 2003; 22(1): 45-55.
38. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekena CH. CRP adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97(20): 2007-11.
39. Yap SH, Moshage HJ, Hazenberg BP, Roelofs HM, Bijzet J, Limburg PC, Aarden LA, Vanrijswijk MH. TNF inhibits interleukin 1 and/or 6 stimulated synthesis of CRP and serum amiloid A in primary cultures of human hepatocytes. *Biochem Biops Acta* 1991; 1091(3): 405-8.
40. Castell JV, Gomez-Lekton MJ, David M, Farba R, Trullenque R, Heinrich PC. Acute phase response of human hepatocytes: regulation of acute-phase protein synthesis by IL-6. *Hepatology* 1990; 12(5): 1179-86.
41. Teran E, Escudero C, Moya W, Flores M, Vallance P, Lopez-Jaramillo P. Elevated C-reactive protein and pro-inflammatory cytokines in women with pre-eclampsia. *Int J Gynecol Obstet* 2001; 75(3): 243-9.
42. Tjoa ML, van Vugt JM, Go AT, Blankenstein MA, Oudejans CB, van Wijk IJ. Elevated C reactive protein levels during first trimester pregnancy are indicative of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *J Reprod Immunol* 2003; 59(1): 29-37.
43. Qui C, Luthy DA, Zhang C, Walsh SW, Leinsenrig WM, Williams MA. A prospective study of maternal serum CRP concentrations and risk of preeclampsia. *Am J Hypertens* 2004; 17(2): 154-60.
44. Wolf M, Sandler L, Jimenez-Kimble R, Shah A, Ecker JL, Thadhani R. Insulin resistance but not inflammation is associated with gestational hypertension. *Hypertension* 2002; 40(6): 886-91.
45. Savvidou MD, Lees CC, Parra M, Hingorani AD, Nicolaides KH. Levels of C-reactive protein in pregnant women who subsequently develop preeclampsia. *BJOG* 2002; 109(3): 297-301.
46. Haeger M, Unander M, Norder-Hanson B, Tylman M, Bengston A. Complement, neutrophil and macrophage activation in women with severe preeclampsia and syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count. *Obstet Gynecol* 1992; 79(1): 19-26.
47. Von Dadalszen P, Wilkins T, Redman CW. Maternal peripheral blood leukocytes in normal and pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynecol* 1999; 106 (6): 576-81.

---

**Yazışma adresi:**

Dr. Sembol Türkmen Yıldırımak  
SB Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Tıbbi Biyokimya, İstanbul  
E-posta: yildirmaksebol@gmail.com

---