

# Preeklampitik Gebelerde Trombosit Endotel Hücre Adezyon Molekülü-1 Ekspresyonu

## Platelet and Endothelial Cell Adhesion Molecule Expression in Pregnant Women with Preeclampsia

 Murat Alan<sup>1</sup>,  Beril Gürlek<sup>2</sup>,  Alpay Yılmaz<sup>3</sup>,  Neşe Lortlar<sup>4</sup>,  Ahmet Nuri Danişman<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Rize, Türkiye

<sup>3</sup>Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Onkoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

<sup>4</sup>Boston Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyomedikal Mühendislik Anabilim Dalı, Boston, Amerika Birleşik Devletleri

<sup>5</sup>Acıbadem Hastanesi, Perinatoloji ve Yüksek Riskli Gebelikler Merkezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Preeklampsi (PE), gebe kadınları etkileyen en önemli sağlık sorunlarından biri olmasına rağmen, hastalığın ortaya çıkmasındaki etiopatogenetik faktörler hala net değildir. Çalışmamızda preeklampitik ve kontrol grubu sağlıklı plasentalarda trombosit endotel hücre adezyon molekülü-1'in (PECAM-1) ekspresyon düzeylerini araştırmayı amaçladık.

**Yöntemler:** Plasental doku örnekleri, PE tanısı konan hastalardan ve sağlıklı normal gebelerin doğum sonrası plasentalarından elde edildi ve adezyon molekülü PECAM-1'in ekspresyon seviyeleri için immünohistokimyasal yöntemlerle analizleri yapıldı.

**Bulgular:** Subkoryonik hematoma olan abortus imminensi kadınlar ile subkoryonik hematoma olmayan abortus imminensli kadınlar arasında yaş, parite ve gravite açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Subkoryonik hematoma olan kadınlarda anti-kardiyolipin antikor pozitifliği subkoryonik hematoma olmayan kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptandı. Ayrıca araştırmamızda anti-kardiyolipin antikor pozitif olan gebelerde anti-kardiyolipin pozitif olmayan gebelere göre olumsuz gebelik sonuçları daha sık görüldü.

**Sonuç:** Kontrol grubunun plasentalarında plasental villusun damar duvarlarını kaplayan endotel hücrelerde PECAM-1'in zayıf bir tutulumu bulunmuş, ancak PE grubunun plasentalarında ise PECAM-1 tutulumu yüksek seviyede saptanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Preeklampsi, gebelik, trombosit endotel hücre adezyon molekülü-1

### ABSTRACT

**Objective:** Despite the fact that preeclampsia (PE) is one of the most important health problems which affect pregnant women, the etiopathogenetic factors which lead to the illness are still yet to be known. Hereby in this study, we have aimed to investigate the expression levels of the platelet and endothelial cell adhesion molecule, PECAM-1, in the healthy placentas of preeclamptic and control group patients.

**Methods:** The placental tissue samples have been obtained from the patients diagnosed with PE and from the postnatal placentas of the healthy pregnant women; and analyzed through immunohistochemical methods for the expression levels of the adhesion molecule, PECAM-1.

**Results:** In the placentas of the control group, a weak involvement of PECAM-1 has been observed in the endothelial cells covering the vein walls of the placental villus; yet in the placentas of the PE group, the involvement level has been observed to be high.

**Conclusion:** Due to the increase in the expression levels of PECAM-1 in preeclamptic placenta, the functional roles of these adhesion molecules are thought to be present in the pathophysiology of PE. And with this fact being known, decent treatment approaches will emerge in the future in order to avoid PE symptoms.

**Keywords:** Preeclampsia, pregnancy, platelet endothelial cell adhesion molecule-1

Geliş tarihi/Received: 26.03.2018 | Kabul tarihi/Accepted: 14.05.2018

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Murat Alan, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İzmir, Türkiye

**Telefon/Phone:** +90 533 395 20 97 **E-posta/E-mail:** Gozdealan@hotmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0002-9108-2990

**Atıf/Citation:** Alan M, Gürlek B, Yılmaz A, Lortlar N, Danişman AN. Preeklampitik Gebelerde Trombosit Endotel Hücre Adezyon Molekülü-1 Ekspresyonu. Bakırköy Tıp Dergisi 2019;15:193-7 <https://doi.org/10.4274/BTDMJB.galenos.2018.20180326053945>



## GİRİŞ

Preeklampsi etiyolojisi tam olarak bilinmeyen tansiyon arteriyelin 140/90 mmHg ve üzerinde olması ve proteinürinin 0,3 gr/L üzerinde seyretmesi ile karakterize bir hastalıktır (1). Endotel hücre hasarı ve bozulmuş endotel hücre fonksiyonu preeklampsi patogeneğinde önemli rol oynar (2). Endotel hasarı preeklampsinin erken patogenetik özelliklerinden biridir (3). İnsan immün sisteminde tanıma ve bağlanma fonksiyonlarını yöneten bazıları hücre yüzeyinde bazıları ise çözünür halde bulunan pek çok hücre adezyon molekülü bulunmaktadır. Bu proteinler immünoglobulin (Ig) ailesinin bir üyesidir (4,5). Bu adezyon moleküllerinden birisi de CD 31 yani trombosit endotel hücre yapışma molekülü-1'dir (PECAM-1) (6,7). Bazı patolojik durumlarda çözünür adezyon molekülleri dolaşımda artmış olarak bulunur. Preeklampside adezyon moleküllerindeki artışın nötrofil aktivasyonundan sorumlu olabileceği düşünülmüştür. Artan nötrofil aktivasyonunda preeklampside serbest süperoksit radikallerinin artmasına neden olduğu gösterilmiştir (8,9). PECAM-1 130 Kd ağırlığında bir molekül olup, dolaşımdaki trombositler, monositler, nötrofiller, T-lenfositlerinde ve endotel hücrelerin interselüler bileşkelerinde yapısal olarak eksprese edilmektedir (10). Nötrofillerin ve lökositlerin endotel hücreler arasından ekstrasvasküler alana geçişindeki en önemli adezyon molekülü olup *in vitro* çalışmalarda PECAM-1'in anjiyogenezde de önemli rolü olduğunu göstermiştir (11,12).

## YÖNTEM

Araştırmaya hastanemiz etik kurulundan onam alındıktan sonra başlandı ve araştırmaya dahil edilen bireylerin yazılı onamı alındı. Bu çalışma 01.01.2004-31.12.2004 tarihleri arasında Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Hastalıkları ve Doğum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Perinatoloji Servisi'ne preeklampsi tanısıyla yatan 30 gebe kadın çalışma kapsamına alındı. Aynı süre içerisinde gebelik yaşı gravide, parite ve maternal yaş yönünden istatistiksel olarak fark göstermeyen 30 gebe kadın ise çalışmanın kontrol grubunu oluşturdu.

Preeklampsi tanısı için; 20 haftanın üzerinde gebelerde 6 saat ara ile en az iki kere ölçülen kan basıncının 140/90 mmHg seviyelerinde olması ve spot idrar analiziyle 100 mg/dL olan ya da 24 saatlik idrar toplanmasıyla 300 gr/dL proteinüri varlığı kabul edildi. Preeklampsik gruptaki

ve kontrol grubundaki hastaların hiçbirinin anamnezinde hipertansiyon, renal hastalık ve kollajen doku hastalığı gibi sistemik hastalık öyküsü bulunmamaktaydı. Çalışmaya alınmama kriterleri olarak multifetal gebelik, intauterin eksitus, tedavi gebelikleri ve çalışmaya katılmayı istememe olarak belirlendi. Kontrol grubu hastaları ise hipertansiyon, proteinüri, ödem ve sistemik hastalığı olmayanlardan oluşturuldu. Her iki hasta grubundan da postpartum dönemde fetal taraftan ve maternal taraftan 5 cm olmak üzere iki kordon örnekleme alındı. Bu çalışma Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Hastalıkları ve Doğum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama ve Koordinasyon Kurulu tarafından onaylanmış ve her gebe kadından çalışmaya katılmak istediğine dair bilgilendirme ve onay formu alınmıştır.

## Histolojik Değerlendirme

İmmünohistokimyasal değerlendirme yapılacak olan dokular öncelikle maternal ve fetal yönlerinden ayrılarak yaklaşık 0,5 cm kalınlığında diseke edildiler. Ardından fiksasyon için %10'luk formol solüsyonunda 72 saat tespit edildi. Tespit işleminden sonra dokular ışık mikroskop takip yönteminden geçirildiler. Dokular önce 24 saat boyunca akarsuda yıkandı. Ardından %50, 60, 70, 80, 90, 96 ve %100 gibi oranlarda etil alkolde birer saat dehidrate edildi. Daha sonra absölu alkol ve sedir yağı (1:1) karışımında bir saat bekletilen dokular gece boyunca sedir yağında şeffaflandırıldı. Ksilol serisinden geçirilen dokular etüvde ksilol ve parafin karışımında (1:1) 1 saat, ardından parafinde 6 saat bekletildikten sonra bloklandı. Parafin bloklardan 10 mikron kalınlığında alman kesitler 37 °C'lik etüvde 1 gece bekletildi ve 15'er dk'lık sürelerle ksilolden geçirildi. Absölu alkol, %80, %96'lık etil alkolde 10'ar dakika, distile suda 2 kez 5'er dakika bekletildi. Proteaz damlatılarak 35 derecelik etüvde 15 dk tutuldu. Yirmi dk oda ısısında bekleyen dokuların çevresi pap-pen ile çizildi. Ardından distile su ve fosfat tampon çözümü (PBS) ile yıkanan dokulara hidrojen peroksit damlatıldı. Dokular PBS ile yıkandıktan sonra ultra V blok ile muamale edildi. Primer antikor (Anti-CD31, PECAM) damlatılan dokular PBS ile tekrar yıkayıp link solüsyonu ve label ile muamale edildi. Yeniden PBS ile yıkanan dokular kromojende 15 dakika bekletildiler. Ardından PBS ile yıkanan dokular Mayer's hematoksileni ile boyandı. Kontrol ve deney grupları foto ışık mikroskopta değerlendirilip fotograflandı.

## İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 10.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Analizler için katagorik değişkenlerde ki-kare testi kullanıldı. Sayısal verilerin analizinde ise t testi veya Mann-Whitney U testleri kullanılmıştır. P değerinin anlamlılık sınırı <0,05 olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Araştırmaya dahil edilen bireylerin demografik verileri Tablo 1'de gösterilmiştir. Preeklamsi grubuna ait dokularda göbek kordonunun maternal ve fetal yüzlerindeki vasküler oluşumlarda kuvvetli PECAM-1 tutulumu izlendi. Arterya umbilikalisler (A. umbilikalisler) ve Vena umbilikalis (V. umbilikalis) endotelinde tutulum saptanırken ara dokuyu oluşturan mukoz bağ doku kollajen lifleri ve fibroblastlar ve bunun yanı sıra göbek kordonunu dıştan çevreleyen amniyon epitelinde tutulum gözlenmedi.

Kontrol grubunda ise hem fetal hem de maternal yüz göbek kordonu kesitlerinde A. umbilikalisler ve V. umbilikalis endotel hücrelerinde, mukoz bağ doku kollajen lifleri ve fibroblastları ile amniyon epitelinde tutulum izlenmedi.

Preeklamsi grubunda 30 örnekten 19'unda (%63,33) orta dereceden kuvvetliye kadar değişen derecelerde PECAM-1 tutulumu saptanırken 2 (%36,66) hastadan

**Tablo 1:** Demografik verilerin karşılaştırılması

	Preeklamsi	Kontrol	p
Yaş	27,28±6,00	26,56±4,82	p>0,05
Gravide	2,56±2,09	2,12±1,13	p>0,05
Parite	1,02±1,56	0,8±0,97	p>0,05
Abortus	0,65 ±0,73	0,46±0,68	p>0,05
Gestasyon yaşı	37,06±2,30	36,20±2,23	p>0,05
VKİ ( kg/m <sup>2</sup> )	26,66±3,42	31,36±6,56	p>0,05
SKB (mmHg)	164,2±13,12	110,22±6,23	<0,05
DKB (mmHg)	106,32±10,13	66,22±8,12	<0,05
HB (mg/dL)	13,23±2,06	12,20±1,2	>0,05
HTC (%)	36,25±5,25	36,45±2,22	>0,05
PLT (10 <sup>^3</sup> )	215,52±102,25	315,42±255,84	<0,05
BUN (mg/dL)	20,12±6,20	20,23±5,22	>0,05
Kreatinin (mg/dL)	0,73±0,25	0,45±0,02	>0,05
AKŞ (mg/dL)	85,28±13,36	85,25±15,55	>0,05
AST (U/L)	49,23±50,02	16,35±6,62	<0,05
ALT (U/L)	40,32±45,93	12,56±4,25	<0,05

VKİ: Vücut kitle indeksi, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, HB: Hemogloblin, HTC: Hematokrit, PLT: Trombosit, BUN: Kan üre azotu, AKŞ: Açlık kan şekeri, AST: Aspartat aminotransperaz, ALT: Alanin aminotransperaz

elde elden örneklerde tutulum zayıftı. Kontrol grubunda ise 30 hastadan elde edilen örnekleri 26'sında (%86,66) zayıf tutulum izlenirken 4 (%13,33) örnekte orta derecede tutulum saptandı (Resim 1). Kontrol ve preeklamsi grubunda yenidoğana ait parametrelerin karşılaştırılması Tablo 2'de gösterilmiştir.

Sonuç olarak preeklempside, PECAM-1 ekspresyonunun endotelial disfonksiyona bağlı olarak arttığı düşünülmektedir.

Gruplar arasında demografik verilerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p>0,05). Ortalama sistolik ve ortalama diyastolik kan basıncı değerleri ortalama trombosit sayısı ortalama aspartat transaminaz ve alanin transaminaz seviyeleri preeklampitik grupta istatistiksel olarak anlamlı miktarda yüksek bulundu.

## TARTIŞMA

Günümüzde preeklamsi patofizyolojisinde plasenta yatağında meydana gelen değişiklikler ve endotel hasarı suçlanmaktadır (13,14). Preeklempside ise miyometriyal tabakanın endovasküler trofoblastlar tarafından invazyonu olmamakta ve fizyolojik değişiklikler sadece desidual



**Resim 1:** Preeklampitik plasenta kesitlerinde plasental villöz endotel hücrelerinde endotel hasarına bağlı kuvvetli PECAM-1 immünopozitivitesini göstermektedir

**Tablo 2:** Kontrol ve preeklamsi grubunda yenidoğana ait parametrelerin karşılaştırılması

	Kontrol	Preeklamsi	p
Doğum ağırlığı	3070±320	2170±770	<0,05
APGAR 1	7,01±0,16	5,50±1,52	<0,05
APGAR 5	8,92±0,26	7,68±1,62	<0,05

APGAR: A.P.G.A.R (Deri rengi, kalp tepe atımı, uyarıya cevap, kas tonusu, solunum)

spiral amerlerle sınırlı kalmaktadır (15,16). Preeklampsinin oluşmasında yetersiz trofoblastik invazyon ve sonrasında uteroplazental hipoperfüzyon, endotelial iskemi ve endotel hasarı sorumlu tutulmaktadır. İskemi ve hasara uğrayan uteroplazental damarlardaki endotel disfonksiyonu sonucu oluşan değişiklikler ve açığa çıkan bazı maddeler sistemik dolaşıma geçerek yaygın endotel hasarına ve çeşitli organlarda hasara neden olmaktadır (17). Preeklampsideki endotel hasarını tetikleyen mekanizmalar tam olarak halen net bilinmemektedir. Lökosit aktivasyonunun göstergesi olan bazı maddelerin preeklampsi hasta popülasyonunda arttığı gösterilmiştir Nötrofil aktivasyonunun bu oluşumda önemli rolü olduğu bilinmektedir (18).

Lökositlerin damar endoteline bağlanması ve damar dışına çıkması için endotel yüzeyinde bulunan adezyon moleküllerine ihtiyaç vardır. Endotel yüzeyinde bulunan ve lökositlerin endotele bağlanmasını sağlayan başlıca adezyon molekülleri E-selektin (ELAM), hücreler arası yapışma molekülü (ICAM), PECAM ve vasküler hücre yapışma molekülü'dür (VCAM). Ig ailesinden gelen adezyon moleküllerinin vasküler aterosklerozun gelişiminde rol oynadıkları kanıtlanmıştır (17).

Preeklampside nötrofil aktivasyonunun artmasının nedeni endotel yüzeyindeki adezyon moleküllerinin sayıca artmasıdır (11). Adezyon moleküllerinin endotel yüzeyindeki salınımı sitokinler tarafından düzenlenmektedir. Preeklampsi hastalarının serumlarında sitokinlerin seviyelerinin de çeşitli araştırmacılar tarafından yükselmiş olduğu akla getirilirse preeklampside adezyon molekülleri ve dolayısıyla lökosit aktivasyonunun nedeni anlaşılabilir. Preeklampsi hastalarında birer sitokin olan interlökin-6 mRNA arttığını ve bu hastalarda bir adezyon molekülü olan VCAM-1 seviyelerinin arttığını belirtmişlerdir (11). Yirmi yedi normal, 11 preeklampsi sendromlu gebenin katıldığı çalışmada plasental vasküler hastalıklı gebelerde ICAM-1 ve PECAM'nin endotel hücrelerinden mRNA salınımının arttığını tespit etmişlerdir (12). Yirmi preeklampsi gebe ve 20 sağlıklı gebe ele alındığı çalışmada PECAM düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında preeklampsi grubunda artmıştır. Preeklampsi olanlarda endotelial mikropartiküllerinde oluşan artma preeklampsi endotelial hasar teorisini desteklemektedir (4). İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü ile beraber olan pulmoner emboli (PE) olgularda, vasküler endotel büyüme faktörü-1 ve -2 ve PECAM-1 düzeyi yüksek bulunmuş, PE'nin erken saptanması için bir öngörü risk göstergesi değerine sahip olduğu belirtilmiştir (19). Endotelial plasental

vasküler bozukluktaki temel hadisenin endotelial hücre aktivasyonu ve disfonksiyonu sonucu olduğu gösterilmiştir. VCAM-1, ICAM-1 ve PECAM'nin de preeklampside endotel hücrelerden mRNA salınımının arttığını tespit edilmiştir (12). Kırk nullipar hipertansif gebede ve 40 normotansif gebede PECAM-1 serum düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışmada PECAM düzeylerinin hastalığın ciddiyetiyle ilişkili bulunmuşlardır. Bu çalışmada gebeliğe bağlı hipertansiyon olan hastalarda ICAM-1 ve PECAM-1 seviyeleri yükselmiştir (20). Başka bir çalışmada ICAM-1, VCAM-1, Eselectin ve PECAM-1 düzeyleri preeklampsi olan kadın hastalarda, normal kontrol gebe grubu hastalarına nazaran artmıştır (5). Preeklampsi plasentada PECAM-1 ekspresyonunun artması nedeniyle PE'nin patofizyolojisinde bu adezyon moleküllerinin rolünün olduğu başka bir çalışmada da vurgulanmıştır (21). Bizim bulgularımız tüm bu çalışmaları destekler niteliktedir.

Ancak PECAM-1 aktivitesi ile normotansif gebeliklerle PE'li gebelerin kıyaslandığı bazı çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. PECAM-1'in preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliği (IUGR) olan hastalarda normal grupla karşılaştırıldığı bir çalışmada preeklampsinin patofizyolojisinde veya IUGR'de herhangi bir rolü olduğunu kanıtlamamıştır (11). Trofoblasta bağlı CD31 plasental yatak içerisinde lökosit trafığında rol oynayabilir. Bu çalışmada normotansif ve preeklampsi hastalarında CD31 boyanma açısından herhangi bir değişiklik olmadığını belirtmişlerdir (22).

## SONUÇ

Preeklampside görülen maternel plasental vasküler hasarda plateletlerin ve nötrofillerin payı büyüktür. Plateletler yada nötrofillerin trofoblast yada villöz damarına hasar verdikleri tartışmaya açıktır. Bu çalışmanın amacı normal gebeliklerdeki, preeklampsi gebeliklerindeki ve IUGR'deki plasentada hücre adezyon molekülünün düzeyini saptamaktır. PECAM boyaması desidüa villi damarının iç zarı, orta villi, terminal villi ve desidüal damarı bölgesinde yoğun şekilde görülmektedir. Lökosit aktivasyonunun bir göstergesi olan PECAM-1 düzeyleri, normal gebelere göre oranla preeklampsi hastalarının kordon örneklemelerinde belirgin yüksektir. Endotel hasarı arttıkça PECAM-1 bağlanması belirgin olarak artmaktadır. Adezyon moleküllerinden PECAM-1 endotelden ve intertisyel aralıktan eksprese edilmektedir ve preeklampside endotel hasarına bağlı olarak artmaktadır.



Bir adezyon molekülü olan ve aynı zamanda endotel hasarının ve nötrofil aktivasyonunun işaretleyicisi olan preeklampitik hastaların kordon örneklemelerinde arttığını saptadık. PECAM seviyelerinin preeklampsi gelişimi için prediktif olabileceğini söyleyebiliriz.

## Etik

**Etik Kurul Onayı:** Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Hastalıkları ve Doğum Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden etik kurul onayı alınmıştır, onay numarası: 2003/2.

**Hasta Onayı:** Çalışmaya dahil edilen bireylerden onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: M.A., B.G., A.N.D., Konsept: M.A., A.Y., A.N.D., B.G., Dizayn: M.A., N.L., A.N.D., A.Y., B.G., Veri Toplama veya İşleme: M.A., N.L., A.N.D., Analiz veya Yorumlama: M.A., N.L., A.N.D., Literatür Arama: M.A., N.L., A.N.D., Yazan: M.A., A.N.D.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005;365:785-99.
2. Kim SY, Ryu HM, Yang JH, Kim MY, Ahn HK, Shin JS et al. Maternal serum and amniotic fluid inhibin A levels in women who subsequently develop severe preeclampsia. *J Korean Med Sci* 2004;19:688-92.
3. Tuzcu ZB, Ascioglu E, Sunbul M, Ozben B, Arıkan H, Koc M. Circulating endothelial cell number and markers of endothelial dysfunction in previously preeclamptic women. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:533.
4. Gonzalez-Quinter VH, Jimenez J, Wenche JY, Lucia M, Mauro BS, Lavrence BSH et al. Elevated plasma endothelial microparticles in preeclampsia. *J. Obstet Gynecol* 2003;189:589-93.
5. Krauss T, Kuhn W, Lakoma C, Augustin HG. Circulating endothelial cell adhesion molecules as diagnostic markers for the early identification of pregnant women at risk for development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:443-9.
6. Bürk MR, Troeger C, Brinkhaus R, Holzgreve W, Hahn S. Severely reduced presence of tissue macrophages in the basal plate of preeclamptic placentae. *Placenta* 2001;22:309-16
7. Konijnenberg A, van der Post JA, Mol BW, Schaap MC, Lazarov R, Bleker OP et al. Can flow cytometric detection of platelet activation

- early in pregnancy predict the occurrence of preeclampsia? A prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:434-42.
8. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest* 1997;1:2152-64.
9. Chaiworapongsa T, Romero R, Yoshimatsu J, Espinoza J, Kim YM, Park K et al. Soluble adhesion molecule profile in normal pregnancy and pre-eclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;12:19-27.
10. Tziotis J, Malamitsi-Puchner A, Vlachos G, Creatas G, Michalas S. Adhesion molecules expression in the placental bed of pregnancies with pre-eclampsia. *BJOG* 2002;109:197-201.
11. Lyall F, Greer IA, Boswell F, Young A, Macara LM, Jeffers MD. Expression of cell adhesion molecules in placentae from pregnancies complicated by pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Placenta* 1995;16:579-87.
12. Wang X, Athayde N, Trudinger B. Endothelial cell expression of adhesion molecules is induced by fetal plasma from pregnancies with umbilical placental vascular disease. *BJOG* 2002;109:770-7.
13. Caluwaerts S, Vercruysse L, Luyten C, Pijnenborg R. Endovascular trophoblastinvasion and associated structural changes in uterine spiral arteries of the pregnant rat. *Placenta* 2005;26:574-84.
14. Geusens N, Hering L, Verloren S, Luyten C, Drijkoningen K, Taube M. Changes in endovascular trophoblast invasion and spiral artery remodelling at term in a transgenic preeclamptic rat model. *Placenta* 2010;31:320-6.
15. Conrad KP, Vill M, McGuire PG, Dail WG, Davis AK. Expression of nitric oxide synthase by syncytiotrophoblast in human placental villi. *FASEB J* 1993;7:1296-76.
16. Furchgott RF, Vanhoutte PM. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *FASEB J* 1989;3:2007-18.
17. Petrozella L, Mahendroo M, Timmons B, Roberts S, McIntire D, Alexander JM. Endothelial microparticles and the antiangiogenic state in preeclampsia and the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:140.
18. Chen Q, Sousa JD, Snowise S, Chamley L, Stone P. Reduction in the severity of early onset severe preeclampsia during gestation may be associated with changes in endothelial cell activation: A pathological case report. *Hypertens Pregnancy* 2016;35:32-41.
19. Thakoordeen S, Moodley J, Naicker T. Serum levels of platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1) and soluble vascular endothelial growth factor receptor (sVEGFR)-1 and -2 in HIV associated preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2017;36:168-74.
20. Zeisler H, Livingston JC, Schatten C, Tempfer C, Knöfler M, Husslein P. Serum levels of adhesion molecules in women with pregnancy-induced hypertension. *Wien Klin Wochenschr* 2001;16:588-92.
21. Erol AY, Nazli M, Elis Yildiz S. Significance of platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1) and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expressions in preeclamptic placentae. *Endocrine* 2012;42:125-31.
22. Pijnenborg R, Anthony J, Davey DA, Rees A, Tiltman A, Vercruysse L. Placental bed spiral arteries in the hypertensive disorders of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:648-55.