

Erken Membran Rüptüründe Maternal Plazma VEGF Düzeyinin Araştırılması

Investigation of Maternal Plasma VEGF Levels in Early Membrane Rupture

Şükran KÜÇÜKGÜL,¹ Zehra Sema ÖZKAN,¹ Necip İLHAN,² Ekrem SAPMAZ¹

¹Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Elazığ
²Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Elazığ

Özet

Amaç: Fetal membranlar ve desiduada varlığı gösterilmiş olan potent bir anjiyogenik faktör olan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), plasental perfüzyon ve amniyotik membranların permeabilitesini düzenler. Çalışmamızda erken membran rüptüründe (EMR) maternal VEGF düzeylerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu ileriye yönelik, randomize, kesitsel çalışmaya 44 EMR'li gebe dahil edildi. Gebelerin 21'i term, 23'ü preterm idi. Prepartum maternal plazma örneklerinde ELISA yöntemi ile VEGF düzeyi çalışıldı. Sürekli değişkenlerin değerlendirilmesinde Mann-Whitney U testi, korelasyon analizi için Spearman korelasyon testi uygulandı.

Bulgular: Gebelerin ortalama yaş, beden kitle indeksi, gravida, parite, gebelik haftası ve yenidoğan kilosuna sırasıyla 26.7±4.8 yıl, 27.5±3.5 kg/m², 2±1.3 adet, 0.7±0.9 adet, 35.2±4.1 hafta ve 2677±802 gr idi. En uzun EMR-doğum intervali 12 gündü. Ortalama maternal VEGF düzeyi 122±18.6 pg/mL idi. Term ile preterm gebelerin plazma VEGF düzeylerinde anlamlı bir fark yoktu. VEGF düzeyleri, beyaz küre sayısı ve apgar skoru ile pozitif korelasyon gösterdi.

Sonuç: Maternal plazma VEGF düzeyleri ile beyaz küre sayısı ve apgar skoru arasındaki pozitif korelasyonun EMR patogenezine olası etkisini aydınlatmak için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: Apgar skoru; erken membran rüptürü; lökositoz; VEGF.

Summary

Background: Vascular endothelial growth factor (VEGF) is a potent angiogenic factor which regulates placental perfusion and amniotic membrane permeability. In this study, we aimed to investigate the relationship between early membrane rupture (EMR) and maternal plasma levels of VEGF.

Methods: This prospective randomized cross-sectional study was conducted with 44 pregnant women with EMR. Twenty-three of the pregnancies were preterm and the remaining 21 were term. Prepartum maternal plasma VEGF levels were evaluated with ELISA. The Mann-Whitney U test was used for analysis of continuous variables and the Spearman correlation test for relational analysis.

Results: The means of the women included in the study were age, 26.7±4.8 years; body mass index (BMI), 27.5±3.5 kg/m²; gravida, 2±1.3; parity, 0.7±0.9; gestational week, 35.2±4.1 weeks; and birth weight, 2677±802 gr. The longest EMR-delivery interval was 12 days. Mean maternal plasma VEGF level was 122±18.6 pg/mL. There was no significant difference between VEGF levels for term and preterm pregnancies. VEGF levels showed positive correlation with white blood cell count and Apgar score.

Conclusion: New studies are needed to investigate the positive correlation between maternal plasma VEGF levels, white blood cell count, Apgar score, and their effects on EMR pathogenesis.

Key words: Apgar score; early membrane rupture; leucocytosis; VEGF.

İletişim: Dr. Zehra Sema Özkan.
Fırat Üniversitesi Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, 23119 Elazığ
Tel: 0424 - 237 11 80

Başvuru tarihi: 26.07.2013
Kabul tarihi: 10.01.2014
Online baskı: 16.06.2015
e-posta: zehrasema@yahoo.com



Giriş

Prematür amniotik membran rüptürü veya diğer adıyla erken membran rüptürü (EMR) preterm doğumların %30-40'ından sorumludur.^[1-3] EMR'yi başlatan mekanizma hala netlik kazanmamıştır. Yapılan çalışmaların çoğunda asendan yolla gelişen mikrobiyal invazyonun amniotik membranların rüptüründen sorumlu olduğu düşünülmektedir.^[3-7] Enfektif patogenezin dışında vasküler etiyojoloji üzerinde duran çalışmalar da bulunmaktadır.^[8-11]

Gebelik vasküler anjiyogenezin arttığı bir süreçtir.^[11,12] Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), potent anjiyogenik bir faktördür. Primer etki yeri vasküler endotel olup, ana fonksiyonu endotelial proliferasyon, migrasyon ve endotelial apoptozisin önlenmesi yoluyla neoanjiyogenezi uyarmaktır.^[14] Normal gebelik için anjiyogenik ve antianjiyogenik faktörler arasında bir dengeye ihtiyaç vardır. Bu dengedeki bozulma intrauterin gelişme geriliği, preeklampsi, preterm eylem gibi perinatal komplikasyonlara yol açabilmektedir.^[15-18] VEGF ve reseptörleri insan amnion dokusunda da bulunmaktadır.^[19] Amniotik membran permeabilitesinde ve amnion volüm regülasyonunda fonksiyon yaptıkları düşünülmektedir.^[20] VEGF mRNA plasental trofoblastlar ve fetal membranlarda lokalizedir.^[21] Özellikle amnion ve koryonun altındaki bağ dokusunda yüksek oranda olmak üzere desidual glandüler hücrelerde tespit edilmişlerdir. Desiduanın ekstravillöz trofoblastlarında VEGF reseptörü Flt-1'in varlığı gösterilmiştir.^[22,23] EMR patogenezinde VEGF'nin rol aldığı ileri sürülmektedir.^[19] Özellikle EMR'ye eşlik eden plasental vasküler patolojilerin (çoklu infarktlar ve intervillöz tromboz) amniotik membranların incelenmesine yol açarak rüptüre sebep olduğu düşünülmektedir.^[1,24]

Bu çalışmada, anjiyogenik bir faktör olan VEGF'nin maternal plazma düzeylerininin EMR ile ilişkisi araştırıldı.

Hastalar ve Yöntem

Bu ileriye yönelik, randomize, kesitsel çalışma hastanemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde, lokal etik komite onayı sonrasında, Ocak 2012-Aralık 2012 tarihleri arasında takip edilen 44 gebe ile yapıldı. Gebelerin 21'i term, 23'ü preterm EMR tanısı ile perinatal servisine yatırıldı. İmzalı onam formları yatış esnasında alındı.

Tüm hastaların kabul anlarından itibaren obstetrik anamnezleri alınıp, beden kitle indeksleri (BKİ) hesap-

landı. Pelvik muayene ve yapılan obstetrik ultrasonografik değerlendirmenin ardından perinatoloji kliniğinde takibe alındılar. Aktif amnion mayisi gelenler veya Fern ve nitrazin testi pozitif olanlar EMR kabul edilerek, ateş ve beyaz küre takibi konuldu, profilaktik antibiyoterapi başlandı. Preterm hastalara fetal akciğer maturasyon indüksiyonu için antenatal betametazon uygulaması yapıldı ve tokolitik ajan olarak nifedipin kullanıldı. Doğumsal anomali, çoğul gebelik, inutero ölü fetüs, sistemik hastalık, diyabet ve hipertansiyonlu olgular çalışma dışı tutuldu. Çalışmadaki tüm olgulardan yatış rutini olarak tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, tam idrar tahlili, C-reaktif protein (CRP) istendi. Tüm gebelerden prepartum 5 cc periferik venöz kan örneği alınıp 2500 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı. VEGF düzeyleri ELISA (Boster Biological Technology, USA, katalog no: EKO539) ile çalışılıncaya kadar plazma örnekleri -20 °C'de saklandı.

Tüm veriler "SPSS for Windows 16.0" paket programı ile bilgisayar ortamına aktarıldı. Veriler ortalama±standart hata şeklinde sunuldu. Sürekli değişkenler datanın dağılım özelliğine göre Student t-test veya Mann-Whitney U test ile değerlendirildi. Parametreler arasındaki ilişkinin araştırılması ise Spearman korelasyon analizi ve lojistik regresyon analizi ile yapıldı. P<0.05 istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmadaki olguların demografik ve obstetrik özellikleri Tablo 1'de sunuldu. Gebelerin ortalama yaşı 26.7±4.8 yıl, gebelik haftası 35.2±4.1 hafta idi. Preterm ve term gebeler arasında BKİ, gravida, parite, hemoglobin, hematokrit, beyaz küre, trombosit, CRP, üre, kreatinin, ALT, AST ve idrar lökosit parametreleri açısından anlamlı bir fark yoktu. Tüm vakaların laboratuvar özellikleri Tablo 2'de sunuldu. Preterm hastaların %59'u sezaryen, miad hastaların %86'sı vajinal yolla doğum yaptı. Olguların %9'u sigara içicisi idi.

Maternal plazma ortalama VEGF düzeyi 122±18 pg/mL idi. Sigara içmeyenlerin ortalama VEGF seviyesi 91.6±14 pg/mL iken, sigara içenlerin VEGF seviyesi 256±144 pg/mL (p=0.02) idi. VEGF seviyesi ile beyaz küre sayısı arasında anlamlı pozitif korelasyon gözlemlendi (R=0.4, p<0.01). Regresyon analizinde beyaz küre ve VEGF'nin etkileşimi OR=0.7, %95 GA=0.008-0.013 ve p<0.01 düzeyinde idi. VEGF seviyesi ile apgar 0. dakika skoru arasında pozitif korelasyon gözlemlendi (R=0.35, p=0.02). Regresyon analizinde VEGF düzeyi-

Tablo 1. Tüm olguların demografik ve obstetrik özellikleri

Parametre	Ortalama±SS
Yaş (yıl)	26.7±4.8
Beden kitle indeksi (kg/m ²)	27.5±3.5
Kan basıncı (mmHg)	108±11/68±9
Gravida (adet)	2±1.3
Parite (adet)	0.7±0.9
Gebelik haftası	35.2±4.1
Biparietal çap (hafta)	35±3.6
Femur uzunluğu (hafta)	35±3.5
Abdominal çevre (hafta)	34.5±4
EMR-doğum intervali (gün/saat/dakika/sn)	2/2/23/9±0//23/33
Doğum kilosu (gram)	2677±120
Apgar 0. dakika skoru	8.3±0.1

EMR: Erken membran rüptürü; SS: Standart sapma.

Tablo 2. Tüm olguların laboratuvar özellikleri

Parametre	Ortalama±SS
Hemoglobin (gr/dL)	11.5±0.2
Beyaz küre (K/uL)	14760±3120
Platelet x10 ³ (hücre/mm ³)	356±105
İdrar dansitesi	1013±8
İdrarda lökosit (adet)	11.8±4
C reaktif protein (mg/dL)	3.6±1.1
Aspartat aminotransferaz (U/L)	24±1.5
Alanin aminotransferaz (U/L)	15.5±1.3
Üre (mg/dL)	16.8±0.3
Kreatinin (mg/dL)	0.5±0.1

SS: Standart sapma.

nin apgar 0. dakika skorunu etkileme oranı OR=0.7, %95 GA=0.024–0.045 ve p<0.01 idi. CRP ile VEGF düzeyleri arasında bir korelasyon gözlemedik. Gebelik haftası, EMR-doğum intervali ve BKİ ile VEGF düzeyleri arasında da bir ilişki gözlemedik.

Tartışma

Çalışmamızda EMR'li gebelerde prepartum dönemde maternal plazma VEGF düzeyleri ile maternal beyaz küre sayısı ve yenidoğan apgar 0. dakika skoru arasında pozitif korelasyon izledik. Fakat maternal plazma VEGF düzeylerinin beyaz küre sayısı ve apgar 0. dakika skoruna etkisi önemsenmeyecek düzeyde idi.

Vasküler endotelial büyüme faktörü ana anjiyogenik faktör olup, endotelial proliferasyonun primer regülatörüdür. Gebelik süresince trofoblastların proliferasyonu ve embriyonik damarların gelişimi için VEGF gereklidir.^[25] Membranı intact preterm hastalarla yapılan çalışmalarda maternal plazma VEGF düzeyinin eylemden haftalar önce arttığı ve VEGF düzeyi yüksek olan hastalarda doğuma kadar geçen intervalin, VEGF seviyesi düşük hastalara nazaran daha kısa olduğu bildirilmiştir.^[18] Gebelik haftaları 23 ile 27 arasında değişen; preeklampsi, preterm eylem ve preterm EMR tanılı 30 gebenin plasentasında yapılan çalışmada; preterm eylem ve preterm EMR'li olgularda plasental VEGF düzeylerinin düşük olduğu, preeklampsi olgularda ise

yüksek olduğu rapor edilmiştir.^[26] Savasan ve ark. da yaptıkları çalışmada amniotik sıvı VEGF reseptör 1 ve 2'nin konsantrasyonuna bakmışlardır. Preterm EMR'li olguların amniotik sıvı VEGFR1 düzeyleri, intraamniotik enfeksiyondan bağımsız olarak, preterm eylem gelişmiş ama miad doğum yapan olgulardan daha düşük bulunmuş. İntraamniotik sıvıda enfeksiyon/enflamasyon varlığı, spontan term ya da preterm eylem durumları amniotik sıvı VEGFR2 düzeylerini etkilememiş.^[1] Biz de çalışmamızda preterm ve miad EMR olguları arasında maternal plazma VEGF düzeyleri arasında bir fark gözlemedik.

Kalay ve ark. yaptıkları çalışmada preeklampitik ve sağlıklı anneden preterm doğan yenidoğanların kord kanında VEGF ve VEGFR1 düzeylerine bakmışlardır. Respiratuar distres sendrom şiddetinin, VEGF düzey düşüklüğü ve VEGFR1 düzey yüksekliği ile ilişkili görüldüğünü ve bu durumun preeklampsiden bağımsız olduğunu bildirmişlerdir.^[27] Çalışmamızda ilginç olarak maternal plazma VEGF seviyesi gebelik miadı ile bir ilişki göstermezken, apgar 0. dakika skoru ile gösterdiği pozitif korelasyonun kliniğe yansıyan anlamlı bir etkisi yok idi.

Yapılan bir fare deneyinde, uterin servikse ekzojen uygulanan VEGF'nin, servikal interlökin-6 ve tümör nekrozan faktör-alfa ekspresyonunda artışa neden olduğu ve VEGF'nin enflamasyon üzerinden preterm eylemde rol aldığı öne sürülmüştür.^[28] Çalışmamızda VEGF düzeyleri ile beyaz küre sayısı arasında pozitif korelasyon gözledik. Ama enflamatuvar sürecin güvenilir bir göstergesi olan CRP ile VEGF arasında bir ilişki gözlemedik. Bir başka çalışmada BKİ'si 25'in altında olan gebelerde VEGF gen polimorfizmi ile preterm eylem arasında ciddi bir etkileşim gözlenmiş.^[29] Bizim hastalarımızın ortalama BKİ'si 27.5 kg/m² idi ve BKİ ile maternal VEGF düzeyleri arasında bir korelasyon gözlemedik. 18 preeklampitik, 15 gestasyonel hipertansiyonlu, 13 normotensif gelişme geriliği olan, 10 preterm doğum yapan ve 30 komplikasyonsuz gebeden alınan plasentalarda VEGF mRNA ekspresyon düzeylerine bakılmış. Gestasyonel hipertansiyon, gelişme geriliği ve preterm doğum olgularında azalmış plasental VEGF ekspresyonu gözlenmiştir.^[30]

Vasküler endotelial büyüme faktörünün amnion permeabilitesini pre-B hücre koloni stimüle edici faktör üzerinden etkilediği gözlenmiştir.^[31] Amniotik VEGF düzeyinin sigara içenlerde arttığı ve VEGF'nin hipoksi belirteci olabileceği bildirilmiştir.^[32] Bizim çalışma popülasyonumuzun sadece %9'u sigara içicisi idi ve sigara içenlerin maternal plazma VEGF düzeyi sigara iç-

meyenlerin düzeyinden anlamlı yüksek idi. Sağlıklı gebelerde mid-trimester amniotik sıvı VEGF konsantrasyonlarının gebelik yaşıyla pozitif korelasyon gösterdiği ve maternal yaş, BKİ, ırk, parite, sigara içimi, doğum şekli ve doğum kilosundan etkilenmediği bildirilmiştir.^[33] Çalışmamızda maternal plazma VEGF düzeyleri ile gebelik miadı arasında bir bağlantı gözlemedik.

Çalışmamızın iki kısıtlılığı bulunmaktadır. Bunlar; 1-kord kanı VEGF düzeylerinin bilinmemesi, 2- membran intakt kontrol grubunun olmaması. Bu iki kısıtlılığın aşılacağı yeni çalışmaların konuyu daha da aydınlatma- cağını düşünüyoruz.

Sonuç olarak, genişletilmiş ve kontrol grubunun bulunacağı popülasyonlar ile yapılacak yeni çalışmalar VEGF'nin EMR patogenezindeki olası rolünü aydınlatmaya yardımcı olacaktır.

Çıkar Çatışması

Yazar(lar) çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Kaynaklar

1. Savasan ZA, Romero R, Chaiworapongsa T, Kusanovic JP, Kim SK, Mazaki-Tovi S, et al. Evidence in support of a role for anti-angiogenic factors in preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23(8):828-41. [CrossRef](#)
2. Parry S, Strauss JF 3rd. Premature rupture of the fetal membranes. *N Engl J Med* 1998;338(10):663-70. [CrossRef](#)
3. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes: current approaches to evaluation and management. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005;32(3):411-28.
4. Kelly T. The pathophysiology of premature rupture of the membranes. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1995;7(2):140-5.
5. Romero R, Chaiworapongsa T, Espinoza J, Gomez R, Yoon BH, Edwin S, et al. Fetal plasma MMP-9 concentrations are elevated in preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187(5):1125-30. [CrossRef](#)
6. Maymon E, Romero R, Pacora P, Gomez R, Athayde N, Edwin S, et al. Human neutrophil collagenase (matrix metalloproteinase 8) in parturition, premature rupture of the membranes, and intrauterine infection. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(1):94-9. [CrossRef](#)
7. Helmig BR, Romero R, Espinoza J, Chaiworapongsa T, Bujold E, Gomez R, et al. Neutrophil elastase and secretory leukocyte protease inhibitor in prelabor rupture of membranes, parturition and intra-amniotic infection. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;12(4):237-46. [CrossRef](#)
8. Stephenson CD, Lockwood CJ, Ma Y, Guller S. Thrombin-dependent regulation of matrix metalloproteinase (MMP)-9 levels in human fetal membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005;18(1):17-22. [CrossRef](#)

9. Rosen T, Kuczynski E, O'Neill LM, Funai EF, Lockwood CJ. Plasma levels of thrombin-antithrombin complexes predict preterm premature rupture of the fetal membranes. *J Matern Fetal Med* 2001;10(5):297–300. [CrossRef](#)
10. Erez O, Espinoza J, Chaiworapongsa T, Gotsch F, Kusanovic JP, Than NG, et al. A link between a hemostatic disorder and preterm PROM: a role for tissue factor and tissue factor pathway inhibitor. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008;21(10):732–44. [CrossRef](#)
11. Chaiworapongsa T, Espinoza J, Yoshimatsu J, Kim YM, Bujold E, Edwin S, et al. Activation of coagulation system in preterm labor and preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;11(6):368–73.
12. Zygumt M, Herr F, Münstedt K, Lang U, Liang OD. Angiogenesis and vasculogenesis in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;110 Suppl 1:S10–8. [CrossRef](#)
13. Demir R, Yaba A, Huppertz B. Vasculogenesis and angiogenesis in the endometrium during menstrual cycle and implantation. *Acta Histochem* 2010;112(3):203–14. [CrossRef](#)
14. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003;9(6):669–76. [CrossRef](#)
15. Chaiworapongsa T, Romero R, Kim YM, Kim GJ, Kim MR, Espinoza J, et al. Plasma soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 concentration is elevated prior to the clinical diagnosis of pre-eclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005;17(1):3–18. [CrossRef](#)
16. Erez O, Romero R, Espinoza J, Fu W, Todem D, Kusanovic JP, et al. The change in concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in maternal plasma between the first and second trimesters in risk assessment for the subsequent development of preeclampsia and small-for-gestational age. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008;21(5):279–87. [CrossRef](#)
17. 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. [CrossRef](#)
18. Chaiworapongsa T, Romero R, Tarca A, Kusanovic JP, Mittal P, Kim SK, et al. A subset of patients destined to develop spontaneous preterm labor has an abnormal angiogenic/anti-angiogenic profile in maternal plasma: evidence in support of pathophysiologic heterogeneity of preterm labor derived from a longitudinal study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22(12):1122–39. [CrossRef](#)
19. Daneshmand SS, Chmait RH, Moore TR, Bogic L. Preterm premature rupture of membranes: vascular endothelial growth factor and its association with histologic chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187(5):1131–6.
20. Cheung CY. Vascular endothelial growth factor activation of intramembranous absorption: a critical pathway for amniotic fluid volume regulation. *J Soc Gynecol Invest* 2004;11(2):63–74. [CrossRef](#)
21. Sharkey AM, Charnock-Jones DS, Boock CA, Brown KD, Smith SK. Expression of mRNA for vascular endothelial growth factor in human placenta. *J Reprod Fertil* 1993;99(2):609–15. [CrossRef](#)
22. Ahmed A, Li XF, Dunk C, Whittle MJ, Rushton DI, Rollason T. Colocalisation of vascular endothelial growth factor and its Flt-1 receptor in human placenta. *Growth Factors* 1995;12(3):235–43. [CrossRef](#)
23. Cooper JC, Sharkey AM, McLaren J, Charnock-Jones DS, Smith SK. Localization of vascular endothelial growth factor and its receptor, flt, in human placenta and decidua by immunohistochemistry. *J Reprod Fertil* 1995;105(2):205–13. [CrossRef](#)
24. Rosen T, Kuczynski E, O'Neill LM, Funai EF, Lockwood CJ. Plasma levels of thrombin-antithrombin complexes predict preterm premature rupture of the fetal membranes. *J Matern Fetal Med* 2001;10(5):297–300. [CrossRef](#)
25. Galazios G, Papazoglou D, Tsikouras P, Kolios G. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22(5):371–8.
26. Faupel-Badger JM, Fichorova RN, Allred EN, Hecht JL, Dammann O, Leviton A, et al. Cluster analysis of placental inflammatory proteins can distinguish preeclampsia from preterm labor and premature membrane rupture in singleton deliveries less than 28 weeks of gestation. *Am J Reprod Immunol* 2011;66(6):488–94. [CrossRef](#)
27. Kalay S, Cakcak B, Oztekin O, Tezel G, Tosun O, Akcak M, et al. The role of VEGF and its soluble receptor VEGFR-1 in preterm newborns of preeclamptic mothers with RDS. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26(10):978–83.
28. Nguyen BT, Minkiewicz V, McCabe E, Cecile J, Mowa CN. Vascular endothelial growth factor induces mRNA expression of pro-inflammatory factors in the uterine cervix of mice. *Biomed Res* 2012;33(6):363–72. [CrossRef](#)
29. Andraweera PH, Dekker GA, Thompson SD, North RA, McCowan LM, Roberts CT; SCOPE Consortium. The interaction between the maternal BMI and angiogenic gene polymorphisms associates with the risk of spontaneous preterm birth. *Mol Hum Reprod* 2012;18(9):459–65. [CrossRef](#)
30. Andraweera PH, Dekker GA, Laurence JA, Roberts CT. Placental expression of VEGF family mRNA in adverse pregnancy outcomes. *Placenta* 2012;33(6):467–72. [CrossRef](#)
31. Astern JM, Collier AC, Kendal-Wright CE. Pre-B cell colony enhancing factor (PBEF/NAMPT/Visfatin) and vascular endothelial growth factor (VEGF) cooperate to increase the permeability of the human placental amnion. *Placenta* 2013;34(1):42–9. [CrossRef](#)
32. Bedaiwy MA, Burlingame JM, Hussein M, Flyckt R, Assad R, Falcone T. Assessment of vascular endothelial growth factor, basic fibroblast growth factor, and transforming growth factor levels in amniotic fluid. *J Reprod Med* 2012;57(9-10):405–10.
33. Papapostolou T, Briana DD, Boutsikou M, Iavazzo C, Puchner KP, Gourgiotis D, et al. Midtrimester amniotic fluid concentrations of angiogenic factors in relation to maternal, gestational and neonatal characteristics in normal pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26(1):75–8. [CrossRef](#)