

DOI: 10.5152/eamr.2018.01328

Manuscript Type: Original Article

Title: Comparison of Maternal Serum Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1 (Sflt-1)/Placental Growth Factor (Pgf) Ratio in Preeclamptic and Normotensive Pregnancies

Turkish Title: Preeklamptik ve Normotansif Gebelerde Maternal Serum Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1 (Sflt-1)/Placental Growth Factor (Pgf) Oranlarının Karşılaştırılması

Authors: Tuğba Kılık, Veli Mihmanlı, Sehtap Nazlı Kılıç Çetin, Orhan Şahin, Gökhan Demirayak, Berk Bulut

Institutions: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Address for Correspondence: Tuğba Kılık, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-mail: tbsklk@gmail.com

Cite this article as: Kılık T, Mihmanli V, Kılıç Çetin SN, Şahin O, Demirayak G, Bulut B. Comparison of Maternal Serum Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1 (Sflt-1)/Placental Growth Factor (Pgf) Ratio in Preeclamptic and Normotensive Pregnancies. Eur Arch Med Res 2018. DOI: 10.5152/eamr.2018.01328

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Kılık T, Mihmanli V, Kılıç Çetin SN, Şahin O, Demirayak G, Bulut B. Comparison of Maternal Serum Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1 (Sflt-1)/Placental Growth Factor (Pgf) Ratio in Preeclamptic and Normotensive Pregnancies. Eur Arch Med Res 2018. DOI: 10.5152/eamr.2018.01328

©Copyright 2018 by European Archives of Medical Research - Available online at eurarchmedres.org

ÖZ

Amaç: Preeklampsideki temel patolojinin yetersiz trofoblastik invazyon, anormal plasantasyon ve yaygın endotelial hasar olduğu ileri sürülmektedir. Bu çalışmanın amacı Preeklampitik ve normotansif gebeler arasında sFlt-1, PGF düzeyleri ve sFlt-1/ PGF oranlarını karşılaştırarak, preeklampsisi gelişiminde önemli bir antianjiyogenik olan sFlt-1 artışını belirlemektir.

Yöntemler: Bu prospektif çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınarak kliniğimize başvuran 20'si preeklampitik, 23'ü normotansif olmak üzere toplam 43 gebe ile yapıldı. İki grup, gestasyonel özellikleri ile sFlt-1(Soluble Fms-likeTyrosine Kinase- 1), PGF(Placental Growth Factor) düzeyleri ve sFlt-1/ PGF oranları açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Preeklampitik gebelerde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum sFlt-1 düzeyleri ve sFlt-1/ PGF oranı daha yüksek, serum PGF düzeyi ise daha düşük saptandı

Sonuç: sFlt-1/ PGF oranı preeklampitik gebelerde normotansif gebelere göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu oranın yüksekliği preeklampitik gebelerdeki yetersiz anjiyogenez ve hipoksi gelişiminde sFlt-1'in rolü olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Preeklampsisi, solubl fms like tirozin kinaz- 1, plasental büyüme faktörü

ABSTRACT

Objective: It is suggested that the underlying pathology in preeclampsia is inadequate trophoblastic invasion, abnormal placentation and widespread endothelial injury. The aim of this study is to determine the increase of sFlt-1, which is an important antianjiyogenic factor in the development of preeclampsia, by comparing the levels of sFlt-1, PGF and sFlt-1 / PGF between preeclampitic and normotensive pregnancies.

Methods: This prospective study was carried out with the approval of Health Sciences University Okmeydanı Training and Research Hospital Clinical Research Ethics Committee.

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Kılık T, Mihmanli V, Kılıç Çetin SN, Şahin O, Demirayak G, Bulut B. Comparison of Maternal Serum Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1 (Sflt-1)/Placental Growth Factor (Pgf) Ratio in Preeclampitic and Normotensive Pregnancies. Eur Arch Med Res 2018. DOI: 10.5152/eamr.2018.01328

Total number of 43 participants were recruited from our clinic which 20 of them were preeclamptic and 23 were normotensive pregnancies. The two groups were compared by gestational characteristics, sFlt-1 levels (Soluble Fms-like Tyrosine Kinase-1), Placental Growth Factor (PGF) levels and sFlt-1 / PGF ratios.

Results: Serum sFlt-1 levels and sFlt-1 / PGF ratio in preeclamptic pregnancies were higher and serum PGF levels was lower than normotensive pregnancies.

Conclusion: The ratio of sFlt-1 / PGF was significantly higher in preeclamptic pregnancies than in normotensive pregnancies. The elevation of this ratio suggests that sFlt-1 has a role in the development of inadequate angiogenesis and hypoxia in preeclamptic pregnancies.

Keywords: Preeclampsia, Soluble fms like tyrosine kinase-1, placental growth factor

GİRİŞ

Normotansif bir kadında, gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan hipertansiyona, proteinüri ve/veya end organ hasarının eşlik etmesi olarak tanımlanan preeklampsi multisistemik bir hastalıktır. Gebeliklerin yaklaşık %3-8' inde görülür ve tüm dünyada maternal mortalitenin %18'inden, fetal mortalitenin ise %40' indan sorumludur (1, 2).

Yüksek mortalite ve morbiditesine rağmen etyolojisi ve patofizyolojisi halen net değildir. Yetersiz trofoblastik invazyon ile anormal plasentasyon ve yaygın endotelial hasar ileri sürülen temel patolojidir. Fetoplazental doku ile maternal doku arasında immunolojik intolerans, genetik anormallikler, metabolik ve nutrisyonel faktörler patogeneizde ileri sürülen faktörlerdir (3).

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) ve Placental Growth Factor (PGF) gibi anjiogenik faktörlerle ile Soluble Fms-like Tyrosine Kinase-1(sFlt-1) ve Soluble Endoglin(s-Eng) gibi antianjiogenik faktörler arasındaki dengesizliğin endotel disfonksiyonuna sebep olarak preeklampsi patogenezinde rol oynadığı ileri sürülmüştür (4, 5).

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Kılık T, Mihmanli V, Kılıç Çetin SN, Şahin O, Demirayak G, Bulut B. Comparison of Maternal Serum Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1 (Sflt-1)/Placental Growth Factor (Pgf) Ratio in Preeclamptic and Normotensive Pregnancies. Eur Arch Med Res 2018. DOI: 10.5152/eamr.2018.01328

Preeklampsi gelişecek gebelerin trofoblastik dokularında, sFlt-1 aşırı üretilir. sFlt-1, PGF ve VEGF için Flt-1 reseptörünün bir varyantıdır. Maternal serum sFlt-1 düzeylerindeki artış dolaşımdaki serbest PGF ve VEGF'ı etkileyerek endotel fonksiyon bozukluğuna neden olur. Antianjiogenik proteinlerin plasentada aşırı üretilmesinin nedeni henüz net olarak açıklanamamış olmakla beraber plasental perfüzyondaki bozulmaya bağlı hipoksinin neden olduğu düşünülmektedir (6).

Bu çalışmanın amacı maternal morbidite ve mortalitenin önemli bir sebebi olan preeklampitik gebelerde sFlt-1/ PGF oranını belirlemektir.

YÖNTEMLER

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınarak planlandı. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine Eylül 2016 - Nisan 2017 tarihleri arasında başvuran 20'si preeklampitik, 23'ünormotansif, 15-44 yaş aralığında, tekiz gebeliğe sahip 43 gebe onamları alınarak çalışmaya dahil edildi.

Her hastanın kan basıncı, standart ölçüm tekniği ile otururken, kol manşonu kalp seviyesindeyken, brakial arterden yapıldı.

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubunun antekubital brakial veninden vacutainer kullanılarak biyokimya tüpüne 10 mL kan örneği alındı. Biyokimya tüpüne alınan materyal 3000 xg' de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum ependorfa alınıp çalışma gününde kullanılmak üzere -80 °C' de saklandı. Çalışma gününde ependorflar oda ısısına getirilerek donmuş halde olan serumların erimesi sağlandı. Serum örneklerindeki Human Soluble fms-Like Tyrosine Kinase - 1(sFlt-1) ve Human Placental Growth Factor (PGF) ölçümleri, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya laboratuvarında ELISA yöntemi ile yapıldı.

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Kılık T, Mihmanli V, Kılıç Çetin SN, Şahin O, Demirayak G, Bulut B. Comparison of Maternal Serum Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1 (Sflt-1)/Placental Growth Factor (Pgf) Ratio in Preeclamptic and Normotensive Pregnancies. Eur Arch Med Res 2018. DOI: 10.5152/eamr.2018.01328

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde Mann-Whitney U test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde Ki-kare test, Ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanıldı. Etki düzey ve cut off değeri ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi ile araştırıldı. Analizlerde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 22.0 programı kullanıldı. 0,05' den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 20'si preeklampitik 23'ü normotansif olmak üzere 43 gebe dahil edildi. Grupların demografik ve gestasyonel özellikleri Tablo 1'de görülmektedir. Preeklampsi grubunda hastaların yaşı, gravida ve parite sayısı daha yüksek iken VKİ açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı.

Preeklampitik ve normotansif gebelerin sFlt-1 ve PGF değerleri açısından karşılaştırıldığında ise; Preeklampsi grubunda sFlt-1 değeri ve sFlt-1/ PGF oranı daha yüksek, PGF değeri daha düşük idi (Şekil 1, Şekil 3).

Preeklampsi grubunda, sFlt-1 $146,4 \pm 61,2$ ng/mL, PGF $122,3 \pm 195,9$ pg/mL, sFlt/PGF oranı ise $2,4 \pm 1,8$ olarak, normotansif grupta ise sFlt-1 $35,0 \pm 35,8$ ng/mL, PGF $172,1 \pm 194,2$ pg/mL, sFlt/PGF oranı ise $0,3 \pm 0,3$ olarak bulundu. (Tablo 2).

TARTIŞMA

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) ve Placental Growth Factor (PGF) gibi anjiogenik faktörlerle ile Soluble Fms-like Tyrosine Kinase-1(sFlt-1) ve Soluble Endoglin (s-Eng) gibi antianjiogenik faktörler arasındaki dengesizliğin endotel disfonksiyonuna sebep olarak preeklampsi patogenezinde rol oynadığı ileri sürülmüştür (4, 5).

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Kılık T, Mihmanli V, Kılıç Çetin SN, Şahin O, Demirayak G, Bulut B. Comparison of Maternal Serum Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1 (Sflt-1)/Placental Growth Factor (Pgf) Ratio in Preeclamptic and Normotensive Pregnancies. Eur Arch Med Res 2018. DOI: 10.5152/eamr.2018.01328

Leanos ve ark. (7) preeklampitik gebelerde proteinüri, kreatinin, üre, sFlt-1 değerlerini yüksek, PGF değerlerini ise düşük olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda da Preeklampsi grubunda normotansif gebe grubuna göre sFlt-1 değeri ve sFlt-1/ PGF oranı daha yüksek, PGF değeri daha düşük olarak tespit edildi.

McElrath ve ark. (8) preeklampsi gelişen gebelerde yüksek sFlt-1 düşük PGF düzeyi tespit etmişlerdir. Bu değişikliklerin hastalığın kliniği oluşmadan meydana gelmeye başladığını ve hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.

Rana ve ark. (9) 616 gebeyi incelemişler sFlt-1/ PGF oranının yüksek saptandığı olgularda preeklampsi geliştiğini, bu yüksekliğin 34 haftadan küçük gebeliklerde daha belirgin olduğunu belirtmişlerdir.

Hunter ve ark. (10) preeklampsi açısından risk grubunda olan gebelerde sadece serum PGF düzeyine bakmışlar ve 34 haftanın altında, iki hafta içerisinde preeklampsiyi öngörme adına PGF düzeyininin negatif prediktif değerini % 98, 34 haftanın üzerinde ise % 69 olarak bulmuşlar ve 34 haftanın altında serum PGF düzeyi kontrolünün preeklampsi gelişimini öngörmeye yararlı olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Verlohren ve ark. (11) sFlt-1 ve PGF' nin 34 hafta altındaki gebeliklerde preeklampsiyi öngörme açısından duyarlılık ve özgüllüğünü %90, 34 haftanın üzerindeki gebeliklerde ise, preeklampsiyi öngörme açısından duyarlılığını %74 olarak bulmuşlardır.

Baltajian ve ark. (12) preeklampsi şüphesi olan 100 gebeyi sFlt-1/ PGF oranı yüksek ve düşük olanlar olarak iki gruba ayırmışlar, bu oranın yüksek olduğu 43 kadında olumsuz obstetrik sonuçların daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir.

Zeisler ve ark. (13) sFlt-1/ PGF oranının düşük olduğu gebelerde en az bir hafta preeklampsi gelişmediğini, yüksek olan gebelerde ise dört hafta içinde preeklampsi gelişme riskinin fazla olduğunu belirtmişler ve izlem sıklığının artırılmasını önermişlerdir.

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Kılık T, Mihmanli V, Kılıç Çetin SN, Şahin O, Demirayak G, Bulut B. Comparison of Maternal Serum Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1 (Sflt-1)/Placental Growth Factor (Pgf) Ratio in Preeclamptic and Normotensive Pregnancies. Eur Arch Med Res 2018. DOI: 10.5152/eamr.2018.01328

©Copyright 2018 by European Archives of Medical Research - Available online at eurarchmedres.org

Sonuç olarak, preeklampsi gelişecek gebeleri öngörmek ve erken tanı koymak maternal ve fetal morbiditeyi azaltmak için önemlidir. Bu amaçla sFlt-1, PGFve sFlt/PGF oranı kullanılabilir gözükmele birlikte bunların yaygın kullanımı için geniş randomize kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Verlohren S, Galindo A, Schlembach D, Zeisler H, Herraiz I, Moertl MG et al. An Automated Method for the Determination of the sFlt-1/ PIGF Ratio in the Assesment of Preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2010; 202(2): 161. e1-161. e11.
2. National Collaborating Centre for Women' s and Children' s Health, Antenatal Care: Routine Care for the Healthy Pregnant Women. Clinical Guideline. Commissioned by the National Institute for Clinical Excellence. RCOG Press: London, UK. 2008; 218- 27.
3. Dekker GA, Sibai BM. Pathogenesis and Etiology of Preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 1998; 179: 1359
4. Mutter WP, Karumanchi SA. Molecular Mechanisms of Preeclampsia Microvascular Research 2008; 75: 1- 8.
5. Szpera Gozdziejewicz A, Breborowicz GH. Endothelial Dysfunction in the Pathogenesis of Preeclampsia. Front Biosci(Landmark Ed). 2014 Jan 1; 19: 736- 46.
6. Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al: Excess Placental sFlt-1 may Contribute to Endothelial Dysfunction, Hypertension and Proteinuria in Preeclampsia. Clin Invest 111: 649, 2003.

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Kılık T, Mihmanli V, Kılıç Çetin SN, Şahin O, Demirayak G, Bulut B. Comparison of Maternal Serum Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1 (Sflt-1)/Placental Growth Factor (Pgf) Ratio in Preeclamptic and Normotensive Pregnancies. Eur Arch Med Res 2018. DOI: 10.5152/eamr.2018.01328

7. Leanos- Miranda A, Campos- Galicia I, Ramirez- Valenzuela KL, et al. Circulating angiogenic factors and urinary prolactin as predictors of adverse outcomes in women with preeclampsia. *Hypertension* 2013; 61: 1118- 25.
8. McElrath TF, Lim K- H, Pare E, et al. Longitudinal evaluation of predictive value for preeclampsia of circulating angiogenic factors through pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 207: 407. e1- e7
9. Rana S, Powe CE, Salahuddin S, Verlohren S, Perschel FH, Levine RJ, Lim KH, Wenger JB, Thadhani R, Karumanchi SA. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation* 2012; 125: 911- 9.
10. Hunter R, Duckworth S, Seed P, Shennan A, Chappell L. PP051. Budget impact analysis of maternal plasma PIGF concentrations in women with suspected preeclampsia: the potential for improved health service usage. *Pregnancy Hypertens* 2013; 3: 85.
11. Verlohren S, Stephan H, Dechend R. Angiogenic growth factors in the diagnosis and prediction of preeclampsia. *Clin Sci* 2012; 122: 43- 52.
12. Baltajian K, Bajracharya S, Salahuddin S, Berg AH, Geachchan C, Wenger JB, Thadhani R, Karumanchi SA and Rana S. Sequential plasma angiogenic factors levels in women with suspected preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215(1): 89 e1- 89 e10.
13. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennstrom M, et al. Predictive value of the sFlt-1/ PIGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med* 2016; 374: 13- 22.

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Kılık T, Mihmanli V, Kılıç Çetin SN, Şahin O, Demirayak G, Bulut B. Comparison of Maternal Serum Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1 (Sflt-1)/Placental Growth Factor (Pgf) Ratio in Preeclamptic and Normotensive Pregnancies. *Eur Arch Med Res* 2018. DOI: 10.5152/eamr.2018.01328

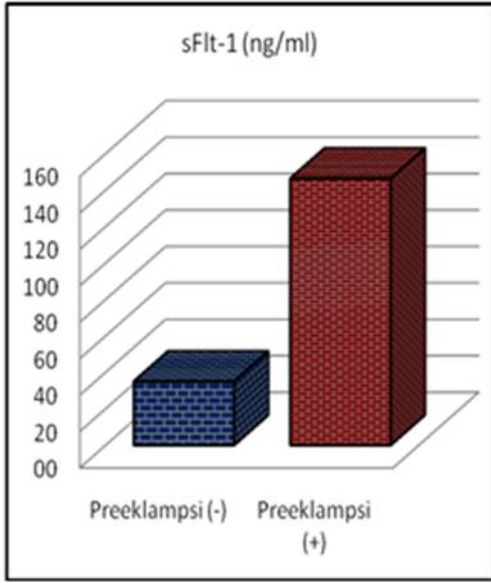
Tablo 1. Demografik ve gestasyonel özelliklerin gruplar arası karşılaştırılması

	Preeklampsi (-)		Preeklampsi (+)		p
	Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Median	
Yaş	28,3 ± 5,7	29,0	33,4 ± 6,5	35,0	0,011 ^m
VKİ(kg/m ²)	31,0 ± 4,2	30,5	30,6 ± 5,6	30,3	0,551 ^m
Sigara	Yok	22 95,7%	19 95,0%		1,000 ^{x²}
	Var	1 4,3%	1 5,0%		
Gravida	2,4 ± 1,6	2,0	3,5 ± 1,8	4,0	0,038 ^m
Parite	1,0 ± 1,1	1,0	1,8 ± 1,3	2,0	0,039 ^m
Sistolik Basınç (mm/Hg)	111,7 ± 12,7	110,0	155,0 ± 30,3	160,0	0,000 ^m
Diastolik Basınç (mm/Hg)	72,2 ± 10,4	70,0	97,5 ± 20,7	100,0	0,000 ^m

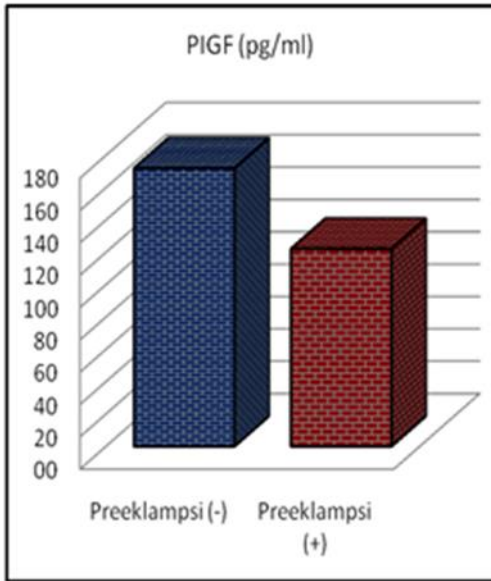
Tablo 2. sFlt-1 ve PGF ve sFlt/PGF oranlarının gruplar arası karşılaştırılması

	Preeklampsi (-)		Preeklampsi (+)		p
	Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Median	
SFLT-1 (ng/mL)	35,0 ± 35,8	21,0	146,4 ± 61,2	136,1	0,000 ^m
PGF(pg/mL)	172,1 ± 194,2	107,8	122,3 ± 195,9	71,8	0,016 ^m
sFlt-1/ PGF	0,3 ± 0,3	0,2	2,4 ± 1,8	2,2	0,000 ^m

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Kılık T, Mihmanli V, Kılıç Çetin SN, Şahin O, Demirayak G, Bulut B. Comparison of Maternal Serum Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1 (Sflt-1)/Placental Growth Factor (Pgf) Ratio in Preeclamptic and Normotensive Pregnancies. Eur Arch Med Res 2018. DOI: 10.5152/eamr.2018.01328

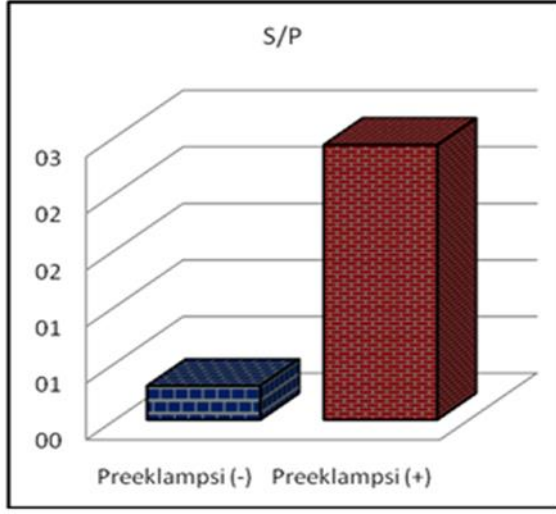


Şekil 1. sFlt değerleri (ng/mL)



Şekil 2. PGF değerleri (pg/mL)

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Kılık T, Mihmanli V, Kılıç Çetin SN, Şahin O, Demirayak G, Bulut B. Comparison of Maternal Serum Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1 (Sflt-1)/Placental Growth Factor (Pgf) Ratio in Preeclamptic and Normotensive Pregnancies. Eur Arch Med Res 2018. DOI: 10.5152/eamr.2018.01328



Şekil 3. sFlt-1/ PGF oranları

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Kılık T, Mihmanli V, Kılıç Çetin SN, Şahin O, Demirayak G, Bulut B. Comparison of Maternal Serum Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1 (Sflt-1)/Placental Growth Factor (Pgf) Ratio in Preeclamptic and Normotensive Pregnancies. Eur Arch Med Res 2018. DOI: 10.5152/eamr.2018.01328

©Copyright 2018 by European Archives of Medical Research - Available online at eurarchmedres.org