

Preeklampitik Gebelerde Plazma Fibronektin Düzeyleri

PLASMA FIBRONECTIN LEVELS IN PREECLAMPTIC PREGNANCIES

H.Doğan TÜRE, Sedat KARAOSMANOĞLU, Deniz KÖSE, Coşkun BAYSAL

Zeynep Kamil Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

ÖZET

Amaç: Preeklampitik gebelerde plazma fibronektin düzeylerini ölçmek.

Çalışmanın yapıldığı yer: Zeynep Kamil Hastanesi, İstanbul

Materyal ve Metod: Çalışma kliniğimize başvuran 31-41 haftalar arası 40 preeklampitik ve 28 normotansif gebe üzerinde prospektif olarak yapıldı. Preeklampitik gebelerin tanısında kan basıncının en az 140/90 mmHg veya bazal değerinde sistolik basınçta en az 30 mmHg ve diyastolik basınçta 15 mmHg artış olması ve randomize idrarda >1 g/l veya semikantitatif ölçümde > 2+ protei-nüri olması kriterleri kullanıldı. Preeklampitik olgular hafif (n: 20) ve ağır (n: 20) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Normotansif olgular kontrol grubu olarak kullanıldı. Plazma fibronektin düzeyleri Behring plaklarında immüno-difüzyon yöntemiyle kantitatif olarak tayin edildi.

Bulgular: Preeklampitik olgularda ve hafif preeklampitik olgulara kıyasla ağır preeklampitik olgularda plazma fibronektin düzeylerinin anlamlı derecede artış gösterdiği tespit edildi (p<0.001). Preeklampsiyi tanımada plazma fibronektin düzeyi için eşik değer 400 mg/ml olarak alındığında normotansif-preeklampitik olgular arasında sensitivite %72, pozitif prediktif değer %87; hafif-ağır preeklampitik olgular arasında sensitivite %95, pozitif prediktif değer %65 olarak saptandı.

Sonuç: Vasküler endotelial disfonksiyon preeklampsi patogenezinde üzerinde en çok tartışılan konulardan biridir. Bu bulgular preeklampsiyi tanımada ve hafif ağır preeklampsi olgularının ayırımında endotel hücre hasarının belirteci olan plazma fibronektin düzeyi ölçümünün kullanılabilceği desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Plazma fibronektin, Preeklampsi, Vasküler endotelial disfonksiyon

T Klin Jinekolo Obst 1994, 4: 84-88

Geliş Tarihi: 18.01.1994

Kabul Tarihi: 27.04.1994

Yazışma Adresi: Dr.H.Doğan TÜRE
Acıbadem Dörtüyl Arat Apt.
No: 58 4/11
Kadıköy / İSTANBUL

SUMMARY

Objective: To measure the plasma fibronectin levels in preeclamptic pregnancies.

Institution: Zeynep Kamil Maternity Hospital, Istanbul

Materials and Methods: This study was made prospectively on 40 preeclamptic and 28 normotensive gravid women between 31-41 gestational weeks. An arterial pressure of 140-90 mmHg or an elevation of 30 mmHg systolic, 15 mmHg diastolic pressure and >1 g/l proteinuria on random urine or >2+ proteinuria on semiquantitative measurement were used as the diagnostic criteria of preeclampsia. Preeclamptic cases were divided into two groups as mild preeclampsia (n: 20) and severe preeclampsia (n: 20). Normotensive cases were used as a control group. Plasma fibronectin levels were measured on Behring plaques quantitatively by the immunodiffusion method.

Findings: Fibronectin concentrations were significantly higher in preeclamptic versus normotensive cases (p<0.001) and in severe versus mild preeclamptic cases (p<0.001). When the plasma fibronectin level of 400 mg/ml is accepted as the cut-off value, sensitivity and the positive predictive values were found to be 72%-87% and 95%-65% respectively for determining preeclampsia and severe preeclampsia.

Results: Vascular endothelial dysfunction is one of the major subjects argued in the pathogenesis of preeclampsia. These findings suggest that plasma fibronectin levels, the determinant of endothelial cell damage, have a high predictive value in the determination of preeclampsia as well as its classification into the mild and severe form of the disease.

Key Words: Plasma fibronectin, Preeclampsia, Vascular endothelial dysfunction

Anatolian J Gynecol Obst 1994, 4: 84-88

Preeklampsi patogenezinde kötü immüno-lojik uyum sonucu ortaya çıkan dengesizliklerin, endotel hasarına yol açarak multisistemik bozuklukları oluşturduğu üzerinde en çok tartışılan konudur (1,2). Pressör ajanlara artmış sensitivite ve koagülasyon mekanizmasının aktivasyonu preeklampsinin erken dönemlerinde, henüz

Tablo 1. Olguların klinik özellikleri
Table 1. Clinical features of cases

	Normotansif (n:28)	Hafif Preeklampsi (n:20)	Ağır Preeklampsi (n:20)
Yaş (yıl)	24.61±4.57	26.80±5.39	28.75±6.53
Gravida	2.04±1.43	2.75±2.07	2.95±2.28
Para	0.64±0.87	1.35±1.50	1.70±1.95
Sistolik basınç (mm/Hg)	117.50*6.45	147.50±7.16	165.00±15.39
Diyastolik basınç (mm/Hg)	74.64*5.08	96.00±5.03	108.00±10.05
Ortalama arteriyel basınç (MAP)* (mm/Hg)	88.93±4.81	113.17*4.11	127.00±11.29
Proteinüri (mg/dl)	8.39±15.22	148.50±39.41	394.00±74.86
Ödem (0-4+)	0.18±0.39	1.45±0.83	2.30±0.73
Gebelik haftası	38.46 ± 1.93	38.40±2.04	37.50±3.30

*MAP: Mean arterial pressure [diastolik basınç + (sistolik basınç - diastolik basınç): 3]

hastalık klinik olarak tespit edilmemiş iken oluşmaktadır. Endotel hücre hasarı sonucu vazodilatör ajanlar ve antikoagülanların sentezi azalırken, vazokonstriktör ajanlar ve prokoagülanların sentezi artmaktadır. Bu değişiklikler preeklampsi patofizyolojisinde endotel hücre hasarının önemli rol oynadığını düşündürmektedir. Desidual endotelial vasküler lezyonlar, glomerular endoteliozis ve trombosit tüketimi preeklampsideki endotel hücre hasarının müspet delilleridir. Endotel hücre hasarı ile başlayan değişiklikler kendisini vazospazm, ödem, proteinüri, trombositopeni, disfonksiyonel koagülasyon ve renal-hepatik bozukluklar şeklinde göstermektedir (3). Azalmış trofoblastik perfüzyon ve sonucunda oluşan hipoksi, endotel hücrelerine karşı oluşan otoantikolar, trombosit kökenli büyüme faktörü, artmış lipid peroksidler, oksijenden serbest radikaller ve plental yatakta nötrofil aktivasyonu endotel hücre hasarına neden olan etkenler olarak suçlanmaktadır (1-7).

Fibronektin esas olarak vasküler endotel hücreleri, trombosit, hepatosit ve renal glomerül hücrelerinde üretilen opsonik ve adeziv özellikte yüksek moleküler ağırlıklı bir grup glikoproteindir. Hücre-hücre, hücre-süstrat adezyonunda, fibrin (ojen) veya kollajenin makrofajlara tutunmasında, fibroblastların fibrin pıhtı retraksiyonunda görev alır, hücre hareketini regüle eder. Mikrovasküler bütünlüğün devamı, vasküler permeabilitenin kontrolü, hemostaz ve yara iyileşmesinde rol oynar (8,9). EDHsellüler fibronektin, vasküler endotelde konsantrasyon halinde bulunan bir fibronektin varyantıdır ve endotel hücre hasarı sonucu dolaşıma katılmaktadır (10,11). Plazma fibronektin düzeyi 200-300 ug/ml arasında değişmektedir. Gebelikte plazma fibronektin düzeyi 3. trimesterde %20 oranında artmakta ve postpartum 6 hafta boyunca bu seviyede kalmaktadır. Renal ve hipertansif hastalıklar, diabetes mellitus, gebelikte cerrahi operasyon ve kan transfüzyonu, koagülasyon bozuklukları, erken membran rüptürü ve koryoamnionit plazma fibronektin düzeyinde değişmeye neden olabilmektedir (12,13).

Bu çalışmada preeklampitik gebelerde, endotel hücre hasarının belirteci olan plazma fibronektin düzeyinin ölçülmesi amaçlanmış ve plazma fibronektin düzeyindeki yükselmenin preeklampsiyi tanımadaki hassasiyeti araştırılmıştır.

MATERYAL VE METOD

Çalışma Zeynep Kamil Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine 29.11.1992-5.4.1993 tarihleri arasında başvuran toplam 68 gebe üzerinde prospektif olarak yapıldı. Tüm olgular preeklampitik (n: 40) ve normotansif (n: 28) şeklinde iki gruba, preeklampitik olgular da kendi aralarında hafif (n: 20) ve ağır (n:20) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Normotansif olgular kontrol grubu olarak kullanıldı. Çalışma grubundaki preeklampitik gebelerin seçiminde aşağıdaki tanı kriterlerine bağlı kalındı.

1. Hipertansiyon: Kan basıncının en az 140/90 mmHg veya bazal değerlerde sistolik basınçta en az 30 mmHg ve diastolik basınçta en az 15 mmHg artış olması. Kan basıncı yatak istirahatindeki hastada oturur pozisyonda 6 saat ara ile en az iki kez standart tansiyon aleti ile ölçüldü (14).

2. Proteinüri: Randomize idrarda >1 gr/lt veya semikantitatif ölçümde >2+ proteinüri olması (14).

Preeklampsi olguları hafif ve ağır olarak iki gruba ayrılırken standart kriterler kullanıldı (14). Özgeçmişlerinde renal ve hipertansif hastalığı olanlarla diyabetli, gebeliğinin son 5 ayında cerrahi operasyon geçirenler, gebeliğinde kan transfüzyonu yapılanlar, koagülasyon bozukluğu olanlar ve erken membran rüptürü olguları çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya alınan gebeler son adet tarihleri ve ultrasonografik bulgulara göre ortalama 38.16±2.44 (31-41) haftalık idi. Kontrol grubu olarak alınan normotansif olgular miadında travayda gebe (n:22) ve erken doğum tehditi (n:6) olarak klinikte takip edilmekteydi.

Plazma fibronektin düzeyi ölçümü için her hastadan %10'luk EDTA'dan 0.25 cc içeren plastik tüplere 2.5 cc

Tablo 2. Preeklampitik olgularda plazma fibronectin düzeyleri.

Table 2. Plasma fibronectin levels of the preeclamptic cases.

	olgu no	Plazma fibronectin (jig/ml)
Hafif preeklampitik olgular	1	278
	2	468
	3	290
	4	502
	5	336
	6	288
	7	648
	8	624
	9	252
	10	180
	11	164
	12	410
	13	322
	14	280
	15	146
	16	568
	17	648
	18	420
	19	456
	20	446
	Ortalama+SD	386.30+157,79*
Ağır preeklampitik olgular	1	438
	2	686
	3	554
	4	542
	5	372
	6	632
	7	584
	8	476
	9	668
	10	556
	11	628
	12	>800
	13	688
	14	596
	15	>800
	16	600
	17	>800
	18	586
	19	742
	20	400
	Ortalama+SD	607.40H26.10**

Tüm preek-lampitik olgular Ortalama+SD 496.85±180.03***

*** P.O.001: Normotansif olgular ile karşılaştırıldığında

** P<0.001: Normotansif ve hafif preeklampitik olgular ile karşılaştırıldığında

* P.O.05: Normotansif olgular ile karşılaştırıldığında

venöz kan örneği alındı. Kan örnekleri 10.000 devirde 15 dk. santrifüj edildikten sonra elde edilen trombositler fakir

Tablo 3. Normotansif olgularda plazma fibronectin düzeyleri.

Table 3. Plasma fibronectin levels of the normotansive cases.

Olgu no	Plazma fibronectin (ng/ml)
1	140
2	280
3	392
4	312
5	168
6	290
7	220
8	244
9	300
10	190
11	365
12	180
13	164
14	204
15	408
16	132
17	>800
18	134
19	200
20	322
21	486
22	480
23	208
24	220
25	340
26	280
27	142
28	264
Ortalama+SD	280.86±142.43

plazma fibronectin ölçümü yapılmaya kadar -30°C'de saklandı. Fibronectin düzeyleri kantitatif olarak Behring immünodifüzyon plaklarında tayin edildi. Agaröz jel ile kaplanmış plaklar üzerindeki deliklerde fibronectine spesifik antiserum içermekteydi ve her bir deliğe 20 ul plazma eklendi. Fibronectin ve antiserum arasındaki antijen-antikor reaksiyonu sonrası presipitasyon dairelerinin çapları oküler ile ölçüldü. Ölçülen presipitasyon çapları lineer grafik kağıdında daha önceden çizilmiş standart üzerinde okundu. Plakların ölçüm aralığı 25-400 ug/ml arasında değişmekteydi. Maksimum değer üzerindeki fibronectin düzeyleri plazma 1/2 serum fizyolojik ile dilüe edildikten sonra ölçüldü ve bulunan değerler 2 ile çarpıldı. Sonuçların istatistik analizi için Student't testi kullanıldı (Microsoft Excel 4.0).

BULGULAR

Olguların klinik özellikleri Tablo 1'de, plazma fibronectin düzeyleri ise Tablo 2 ve 3'de görülmektedir. Plazma fibronectin düzeyleri, normotansif grupta ortalama 280.86+142.43 ug/ml, hafif preeklampitik grupta

Tablo 4. Normotansif ve preeklampitik olgularda eşik değerin üzerindeki ve altındaki olgu sayıları.

Table 4. Number of cases which are over and under the cut-off value of fibronectin in normotansive and preeclamptic cases.

	Plazma fibronectin <400 ng/ml	Plazma fibronectin >400 fig/ml	Toplam (n:68)
Normotansif (n: 28)	24	4	28
Preeklampsi (n: 40)	11	29	40
Toplam (n: 68)	35	33	68
Sensitivite	%72		
Spesifite	%85		
Pozitif prediktif değer	%87		
Negatif prediktif değer	%68		

Tablo 5. Hafif ve ağır preeklampitik olgularda eşik değerin üzerindeki ve altındaki olgu sayıları

Table 5. Number of cases which are over and under the cut-off value of fibronectin in mild and severe preeclamptic cases.

	Plazma fibronectin <400 pg/ml	Plazma fibronectin >400 pg/ml	Toplam (n:68)
Hafif preeklampsi (n: 20)	10	10	20
Ağır preeklampsi (n: 20)	1	19	20
Toplam (n: 40)	11	29	40
Sensitivite	%95		
Spesifite	%50		
Pozitif prediktif değer	%65		
Negatif prediktif değer	%90		

386.30*157.79 ng/ml, ağır preeklampitik grupta ise 607.40-126.10 (jg/ml idi. Fibronectin düzeyleri ölçülürken plazma örnekleri 1/2 serum fizyolojik ile dilüe edildiğinden maksimum ölçülebilen düzey 800 pg/ml olarak sınırlandırılmıştı. Biri normotansif, üçü ise ağır preeklampitik grupta olmak üzere 4 vakada plazma fibronectin düzeyi >800 ng/ml olarak bulundu. Bu 4 vakanın plazma fibronectin düzeyleri istatistiksel hesaplamalara 800 mg/ml olarak alındı.

Plazma fibronectin düzeyi için eşik değeri 400 mg/ml olarak aldığımızda normotansif-preeklampitik ve hafif preeklampitik-ağır preeklampitik olgulara ait sonuçlar Tablo 4 ve Tablo 5'de görülmektedir.

TARTIŞMA

Preeklampsiyi tanımada endotel hücre hasarının belirteci olan plazma fibronectin düzeyinin ölçümü farklı çalışmalarda gösterilmiş, preeklampitik olgularda fibronectin düzeyinde artma olduğu tespit edilmiştir (11,13,15-19). Plazma fibronectin düzeyindeki artışın preeklampsi gelişiminden önce başladığı bildirilmektedir (18,20,21). Bu çalışmada preeklampitik olgularda plazma fibronectin düzeylerinde belirgin olarak artış saptandı. Normotansif ve preeklampitik olguların karşılaştırılması yanında ($p<0.001$), hafif ve ağır preeklampitik ol-

gular arasında da fibronectin düzeyi belirgin artma gösteriyordu ($p<0.001$).

Dekker ve Sibai'ye göre ideal prediktif test; basit ve erken gebelikte uygulanabilir olmalı ve yüksek sensitivite ile yüksek pozitif prediktif değeri de bulmak kaydıyla aynı sonuçlarla tekrarlanabilir ve noninvaziv olmalıdır (22). Preeklampsiyi tanıma ve erken dönemde teşhis etme amacıyla belirtilen yüzlerce test ve yöntem arasında plazma fibronectin düzeyi ölçümü oldukça basit ve noninvaziv bir yöntemdir. Yapılan çalışmalarda sensitivitesi ve pozitif prediktif değeri %100'e yak.n düzeyindedir. Gebeliğin erken dönemlerinde belirleyici olma özelliği vardır. Bu çalışmada preeklampsiyi tanıma da plazma fibronectin düzeyi için eşik değeri 400 mg/ml olarak alındığında normotansif-preeklampitik olgular arasında sensitivite %72, pozitif prediktif değeri %87; hafif-ağır preeklampitik olgular arasında ise sensitivite %95 ve pozitif prediktif değeri %65 olarak saptandı. Preeklampsinin erken tanınması ile risk altındaki gebelere düşük doz aspirin, kalsiyum veya tromboksan sentez inhibitörleri vererek hastalığın gelişmesinin engellenebileceği son zamanlarda üzerinde durulan bir konudur. Erken tanı ve tedavi ile maternal-fetal morbidite ve mortalite azaltılabilecektir. Özellikle preeklampsinin klinik bulgularında >4 hafta önce plazma fibronectin dü-

zeyinin yükselmeye başlaması (16,17) gözönüne alındığında ilerde preeklampsisi gelişebilecek gebelerde aralıklı olarak plazma fibronektin düzeyi ölçümü iyi bir tarama testi olarak kullanılabilir.

Normotansif grupta tek olguda plazma fibronektin düzeyi 800 ug/ml'nin üzerinde saptandı. Ne kadar titiz çalışılsa da materyal, yöntem, laboratuvar, insan faktörleri ve bunun gibi değişkenlere bağlı olarak çalışmalarda zaman zaman uyumsuz sonuçlar ortaya çıkabilmektedir. Retrospektif olarak bu tek olgu incelendiğinde plazma fibronektin düzeyindeki uyumsuzluğu açıklayacak olguya ait bir sebep bulunamadı. Sonuçta diğer bulgularla paralellik göstermeyen bu değer ölçüm hatasına bağlandı.

Sonuç olarak plazma fibronektin düzeyi ölçümü ile obstetrikte bir problem olarak yerini koruyan preeklampsinin tanınması ve hafif-ağır preeklampsisi ayırımı yapılarak hem maternal hem de fetal prognoz tayini mümkün olabilmektedir.

KAYNAKLAR

- Dekker GA, Zeeman GG. Pathogenesis of preeclampsia: A hypothesis. *Clin Obstet Gynecol* 1992; 35:317.
- Dekker GA, Van Geijn HP. Hypertensive disease in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1992; 4:10.
- Roberts GM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK. Preeclampsia: An endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:1200.
- Lütfü SO. Preeklampsisi: Etiyoloji ve patogenezi. *Perinatoloji Dergisi* 1993; 1:11.
- Rodgers GM, Taylor RN, Roberts GM. Preeclampsia is associated with a serum factor cytotoxic to human endothelial cells. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159:908.
- Hubel CA, Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, McLaughlin MK. Lipid peroxidation in pregnancy: New perspectives on preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:1025.
- Rappaport V, Hirata G, Yap HK, Jordan SC. Antivascular endothelial cell antibodies in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:138.
- Mosesson MW, Amrani DL. The structure and biological activities of plasma fibronectin. *Blood* 1980; 56:145.
- Mosher DF. Physiology of fibronectin. *Ann Rev Med* 1984; 35:561.
- Lockwood CJ, Peters JH. Increased plasma levels of ED1 + cellular fibronectin precede the clinical signs of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:358.
- Saleh AA, Bottoms SF, Norman G, Farag A, Mammen EF. Hemostasis in hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988; 71:719.
- O'Brien WF. Predicting preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1990; 77:445.
- Stubbs TM, Lazarchick J, Horger EO. Plasma fibronectin levels in preeclampsia: A possible biochemical marker for vascular endothelial damage. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150:885.
- Lockwood CJ. Preeclampsia and hypertensive disorders of pregnancy. In: Sheldon HC, Irwin RM, Wilkins W, editors. *Complication of Pregnancy: Medical, Surgical, Gynecologic, Psychosocial and Perinatal* 1991:28:476.
- Brubaker DB, Ross MG, Marinoff D. The elevation of elevated plasma fibronectin in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:526.
- Lazarchick J, Stubbs TM, Romein L. Predictive value of fibronectin levels in normotensive gravid women destined to become preeclamptic. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154:1050.
- Ballageer V, Spitz B, Kleckens L. Predictive value of increased levels of fibronectin in gestational hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:432.
- Graninger W, Tetra G, Pinch K, Nasr F. Low antithrombin III and high plasma fibronectin in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1985; 19:223.
- Saleh AA, Bottoms SF, Welch RA, Ali AM, Mariona FG, Mammen EF. Preeclampsia, delivery and the hemostatic system. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157:331.
- Pignot S, Busine A. Fibronectin: An early marker of preeclampsia. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1989; 18:867.
- Akgül C, Salmayenli N, Ibrahimoglu L, Sivasli A, Cizmecioglu F. The value of determining plasma fibronectin concentration in the early diagnosis of preeclampsia. *Anatolian J Gynecol Obstet* 1993; 3:10.
- Dekker GA, Sibai BM. Early detection of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:160.