

Eklampsili, Preeklampsili ve Kronik Hipertansif Gebelerde Endotelin-1 ve Fibronektin Seviyeleri

PLASMA ENDOTHELIN AND FIBRONECTIN LEVELS IN THE PATIENTS WITH PREECLAMPSIA, ECLAMPSIA AND CHRONIC HYPERTENSION

Nevin SAĞSÖZ*

* Uzm.Dr.Bahçelievler Ycni-Bosna AÇSAP Merkezi, İSTANBUL

Özet

Amaç: Gebelikte gözlenen hipertansiyonda endotelial hasarın göstergesi olabilecek endotelin-1 ve fibronektin seviyelerini ölçmek.

Çalışmanın yapıldığı yer: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Erzurum.

Materyal ve Metod: 10 eklampsili, 18 preeklampsili, 11 kronik hipertansiyonlu gebe ve 18 sağlıklı gebe olmayan olgu çalışma kapsamına alındı. Travaytılan önce plazma endotelin-1 ve plazma fibronektin seviyelerinin ölçümü için venöz kan örnekleri alındı. Fibronektin seviyeleri turbidimetrimunoassay, endotelin-1 seviyeleri ise RIA yöntemleri ile ölçüldü.

Bulgular: Preeklampsili ve eklampsili olgularda gebe ve gebe olmayan sağlıklı olgulara göre endotelin-1 ve fibronektin seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yükseldiği gözlemlendi ($p < 0.001$). Kronik hipertansiyonlu olgularda plazma fibronektin seviyeleri gebe ve gebe olmayan sağlıklı olgulara göre anlamlı derecede yüksek iken ($p < 0.001, p < 0.001$) endotelin-1 seviyeleri anlamlı farklılık göstermedi ($p < 0.05$). Preeklampsili ve eklampsili olgularımızda endotelin-1 düzeyleri ile ürik asit değerleri arasında ($r: 0.715, r: 0.850$), plazma endotelin-1 seviyeleri ile ortalama arteriyel kan basıncı arasında ($r: 0.454, r: 0.896$), plazma fibronektin seviyeleri ile ortalama arteriyel kan basıncı arasında ($r: 0.550, r: 0.886$) ve plazma fibronektin seviyeleri ile ürik asit arasında ($r: 0.591, r: 0.925$) pozitif korelasyon bulundu. Kronik hipertansiyonlu olgularda plazma endotelin-1 ve fibronektin seviyeleri ile ürik asit arasında anlamlı pozitif korelasyon mevcut iken ($r: 0.676, r: 0.928$) ortalama arteriyel kan basıncı değerleri arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi ($r: 0.126, r: 0.368$). Endotelin-1 ve fibronektin değerleri arasında tespit edilen pozitif korelasyon ek-

Summary

Objective: To investigate the levels of endothelin-1 and fibronectin in normal and hypertensive pregnant women. Increased endothelin-1 and fibronectin levels may be a marker for endothelial damage.

Institution: Atatürk University, Faculty of Medicine, The Department of Gynecology and Obstetrics.

Material and Methods: This study includes 10 pregnant women with eclamptic toxemia, 18 with preeclamptic toxemia, 11 with chronic hypertension, 24 control pregnant women, and 18 control nonpregnant women in Atatürk University Department of Obstetrics and Gynecology. Fibronectin and endothelin-1 levels were measured in the plasma samples obtained from the patients in prelabor phase. Plasma fibronectin and endothelin-1 levels were quantified by immunoturbidimetric analysis and radioimmunoassay methods, respectively.

Results: The mean plasma fibronectin and endothelin-1 levels among the women with preeclampsia and eclampsia were significantly higher than those of the control pregnant and nonpregnant women ($p < 0.001$). While in the cases with chronic hypertension the mean plasma fibronectin levels were significantly higher than control pregnant and nonpregnant women (respectively $p < 0.001, p < 0.001$), plasma endothelin-1 levels were insignificant ($p > 0.05$). In the patients with preeclampsia and eclampsia, there were statistically significant positive correlation between plasma endothelin-1 levels and uric acid (respectively $r: 0.715, r: 0.850$), plasma endothelin-1 levels and mean arterial blood pressure (respectively $r: 0.454, r: 0.896$), plasma fibronectin levels and the mean arterial blood pressure (respectively $r: 0.520, r: 0.886$), and plasma fibronectin levels and uric acid (respectively $r: 0.591, r: 0.925$). Again, there were positive correlation between plasma endothelin-1 levels and uric acid ($r: 0.676$), and fibronectin levels and uric acid ($r: 0.928$) in the chronic hypertensive group. However, there were not correlation between plasma endothelin-1 levels and mean arterial blood pressure ($r: 0.126$), and fibronectin levels and mean arterial blood pressure ($r: 0.368$) in this group. In the preeclamptic, eclamptic and chronic hypertensive groups, plasma fibronectin levels showed a posi-

Geliş Tarihi: 10.01.1997

Yazışma Adresi: Dr.Nevin Sağsöz
Telli Kavak Sokak Bedir Apt.No:27/12
Kazasker-Lrenköy, İSTANBUL

laupsili, preelampsili ve kronik hiperhüsiyoulu olgu gruplarında mevcuttu ($r:(0.750, r:(0.705)$).

Sonuç: Eklam]si ve preeklampsia olgularında plazma endotelin-1 ve fibronektin seviyelerinde yükselme teskil edildi.

Anahtar Kelimeler: Eklampsia, Preeklampsia, Endotelin-1, Fibronektin

T Klin Jinekoloji Obst 1997, 7:135-142

live correlation with plasma endothelin-1 levels (respectively $r:(0.750, r:(0.854, r:(0.705)$).

Conclusion: in lite patients with eclampsia and preeclampsia, plasma endothelin-1 and fibronectin levels increased.

Key Words: Eclampsia, Preeclampsia, Endothelin-1, Fibronectin

T Klin J Gynecol Obst 1997, 7:135-142

Gebelikte sık görülen medikal komplikasyon olan hipertansiyon, maternas mortalitenin ilk üç sebebinden biri iken perinatal mortalitede ilk sırayı alır (1).

Gebelikte tespit edilen hipertansiyon etiyolojik olarak tamamen farklı iki gruba ayrılır. Birincisi gebelikte ortaya çıkıp doğum ile geri dönen "gebeliğin neden olduğu hipertansiyon, ikincisi ise herhangi bir nedene bağlı olarak gebelikten önce mevcut olan ve gebeliğe eşlik eden "kronik hipertansiyon"dur (1). Bu iki olgunun ayırımı perinatal mortalite ve morbidite yönünden önemlidir. Gebeliğe bağlı hipertansiyonun fizyopatolojisi halen kesinlik kazanmamıştır. Son yıllarda preeklampsia patogeneğinde fetomaternal immünolojik reaksiyondaki bozukluğa bağlı olarak normal prezentasyon için gerekli trofoblastik invazyonun oluşmaması veya yetersiz oluşması sonucu ortaya çıkan faktörlerin endotelial hücre hasarına ve bozulmuş endotelial hücre fonksiyonuna neden olduğu görüşü ağırlık kazanmaktadır (2-3).

Preeklampside oluşan endotelial hasara bağlı fibronektin seviyelerinin yükseldiği yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (4). Yine plazma endotelin düzeyi normal gebelikte değişmezken; endotelin 1 düzeyinin preeklampside, eklampside ve HELLP sendromunda arttığı bulunmuştur (5,6).

Bizim çalışmamızın amacı, preeklampitik ve kronik hipertansif gebelerle normotansif gebeler ve sağlıklı gebe olmayan kişiler arasında plazma endotelin-1 ve fibronektin seviyelerini karşılaştırmak ve aralarındaki ilişkileri araştırmaktır.

Materiyel ve Metod

Çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine Aralık 1993-Eylül 1994 tarihleri arasında başvuran toplam 81 hasta üzerinde prospektif

olarak yapıldı. Olguların 18'ini sağlıklı gebe olmayan vakalar, 24'ünü sağlıklı gebe olan vakalar oluşturdu. Geri kalan vakaların 18'ini preeklampsili, 10'unu eklampsili, 11'im kronik hipertansiyonlu hastalar oluşturdu.

Çalışma grubundaki gebelerin seçiminde aşağıdaki tam kriterlerine bağlı kalındı:

İlk defa gebeliğin yirminci haftasından sonra, altı saat ara ile iki ayrı ölçümde, diastolik kan basıncının 90 mmHg, sistolik kan basıncının 140 mmHg üzerinde olduğu tespit edilen, fundoskopik tetkikte hipertansif retinopatisi olmayan ve 300 mg/gün üzerinde proteinürisi olan olgular preeklampsia olarak; preeklampsia olgu kriterlerine konvülsiyon eklenen vakalar eklampsia olarak tanımlandı. Daha önce bilinen hipertansiyonu olan ya da gebeliğin ilk yarısında hipertansiyonu fark edilen, fundoskopik tetkikte hipertansif retinopati gözlenen veya doğumdan altı hafta sonra hipertansiyonu devam eden olgular kronik hipertansiyon olarak tanımlandı(1).

Bahsedilen kriterler dışındaki gebeler çalışma dışı bırakıldı. Hiç bir hasta travayda değildi. MAP (Mean Arterial Blood Pressure) değeri aşağıdaki formül ile hesaplandı (7).

$$MAP = \frac{\text{Sistolik Kan Basıncı} + (2 \times \text{Diastolik Kan Basıncı})}{3}$$

Gestasyonel yaş son menstrüel tarihin başlangıç tarihi ve USG kullanılarak değerlendirildi.

Endotelin ve fibronektin seviyelerini ölçmek için, 1 mg/ml EDTA (Etilen diamin tetra asetik asit) ve 500 Kallikrein Inhibitors Unit/ml aprotinin (Trasyol) içeren tüplere 5 cc brakial venöz kan örneği alındı. Kan örnekleri 3000 devirde 15 dakika santrifüj edildi. Elde edilen plazma, ölçümleri yapılmıncaya kadar -7°C'de saklandı.

Fibronectin konsantrasyonları, turbidimetrik-immunoassay yöntemi ile Mitsubishi SZ818 otoanalizöründe kantitatif olarak ölçüldü. (Fibronectin, opsonik protein, cat No=401218, Boehringer Mannheim GmbH, Germany). Ölçüm ranjı yaklaşık 0-1500 Lig fibronectin/ml plazma idi."

Plazma ET-I düzeyleri "Endothelin-1,21 [i¹] assay system (code RPA 555)" kiti ile ölçüldü (Amersham International pic, UK). Atatürk Üniversitesi Bilgi İşlem Merkezi'nde "Minitab statistic Dept Penn. State Univ" tarafından hazırlanmış paket programında veriler değerlendirildi. Ortalama \pm SD, Ortalamalar arası farklılık testi, lineer regresyon analizi kullanıldı.

Bulgular

Yaş ortalaması, kronik hipertansiyonlu olgularda diğer gruplara göre anlamlı şekilde yüksekti. Preeklampitik, eklampitik ve kontrol grupları arasındaki yaş ortalamaları anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$). Gruplara ait klinik ve laboratuvar özellikler ile p anlamlılık dereceleri Tablo 1'de gösterildi. Plazma ortalama fibronectin ve endotelin-1 değerleri Tablo 2'de verildi.

Eklampsili ve preeklampsili olgularımızda fibronectin ve MAP değerleri arasında pozitif korelasyon Şekil 1'de, endotelin ve MAP değerleri arasındaki pozitif korelasyon ise Şekil 2'de gösterildi. Diğer gruplarda; fibronectin ile MAP ve endotelin ile MAP değerleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsızdı ($p>0.05$) (Şekil 1, 2).

Ürik asit ve fibronectin arasındaki ilişkiye bakıldığında ise; eklampsili, preeklampsili ve kronik hipertansiyonlu olgularda istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulundu (Şekil 3). Ürik asit ve endotelin-1 arasında ise gebe kontrol grubu dışındaki olgu gruplarında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi (Şekil 4).

Olgu sayımız az olmasına rağmen; SGOT, SGPT, kreatinin değerleri ve trombosit sayıları ile plazma fibronectin ve endotelin-1 seviyeleri arasında anlamlı korelasyon tespit edilmedi.

Preeklampsili, eklampsili, kronik hipertansiyonlu ve sağlıklı gebe olgu gruplarımızın her birinde, gestasyonel yaş ile plazma endotelin-1 ve

fibronectin seviyeleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Fibronectin ve endotelin-1 arasında eklampsili, preeklampsili ve kronik hipertansiyon olgu gruplarında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon Şekil 5'de gösterildi.

Tartışma

Çeşitli klinik ve biyokimyasal bulgular maternal vasküler hücre hasarının preeklampsili patogenezinde rol oynadığını destekler. Farklı çalışmalarda endotel hücre hasarının göstergesi olarak plazma fibronectin ve plazma endotelin-1 düzeyleri ölçülmüş; gebelik toksemisinde fibronectin ve endotelin-1 düzeylerinde artma olduğu tespit edilmiştir (4-7,9).

Çalışma grubumuzda eklampitik ve preeklampitik olgularda plazma fibronectin düzeyleri kontrol gruplarına göre anlamlı şekilde yüksekti. Pek çok çalışmada; eklampitik ve preeklampitik gebeler arasında fibronectin düzeylerinde kontrol gruplarına göre belirgin artış olduğu gösterilmiştir (4,9-15). Çalışmamızda eklampitik olgularda preeklampitik olgulara göre plazma fibronectin düzeyleri yüksek olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi. Ancak olgu sayısı arttıkça bu yüksekliğin anlamlı hale gelebileceğini düşünüyoruz. Normal gebelerle preeklampsili gelişecek gebeler arasında prediktif değer olabilecek kadar hassas bir parametre olan plazma fibronectin seviyelerinin (16), eklampsili olgular ile preeklampsili olgular arasında çok daha belirgin bir farklılık gösterebileceği kanaatindeyiz. Yiğitoğlu ve arkadaşları ise bu farkı anlamlı bulmuşlardır (15). Yine Eriksen ve arkadaşları, ve Saleh ve arkadaşları şiddetli preeklampsideki fibronectin seviyelerini hafif preeklampsiden yüksek bulmuşlardır (13,14). Preeklampitik ve eklampitik olgularımızın plazma fibronectin seviyeleri kronik hipertansif gruba göre anlamlı istatistiksel yükseklik gösterdi. Kronik hipertansif olgulara göre, akut gelişen preeklampitik ve eklampitik olgularda, damar harabiyetinin daha belirgin olduğunu düşünüyoruz. Bu bulgunun, preeklampsili ve eklampsili olgularla, kronik hipertansiyonlu olguların ayırıcı tanısında yardımcı olabileceği kanaatindeyiz. Saleh ve arkadaşları ise kronik hipertansiyonlu grupta fibronectin seviyelerini

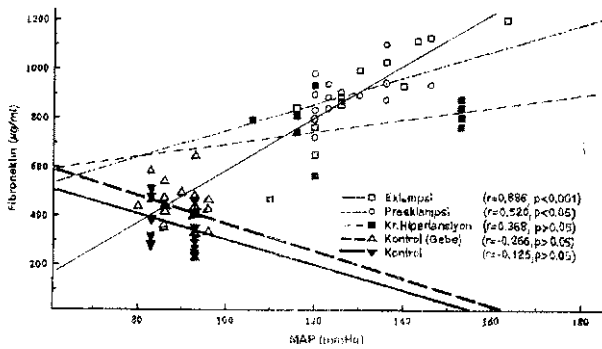
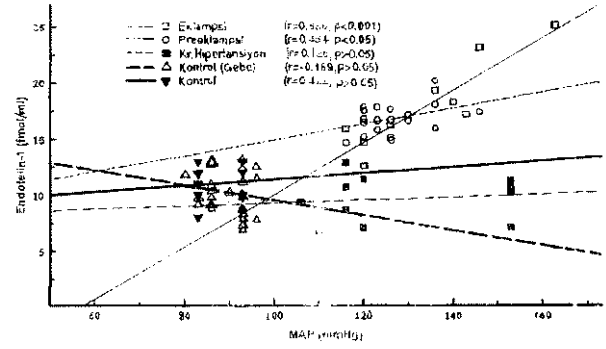
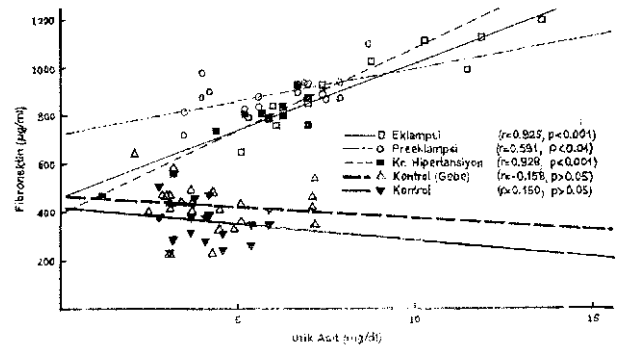
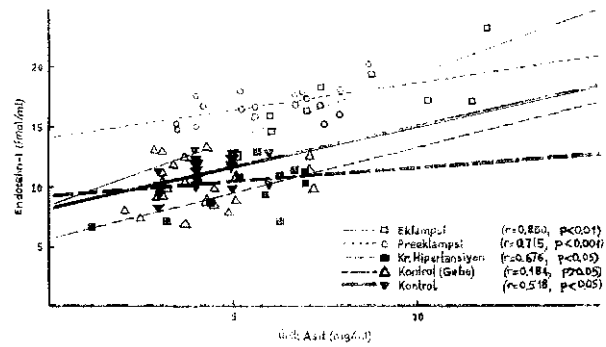
Tablo 1. Olguların klinik, laboratuvar özellikleri ve gruplar arası istatistiksel anlamlılık analizleri

Klinik ve laboratuvar özellikleri	Eklampsi	Preeklampsi	Kronik Hipertansiyon	Kontrol (Gebe)	Kontrol										
	n=10	n=18	n=11	n=24	n=18	Eklampsi Preeklampsi	Eklampsi Kr.Hipertansiyon	Eklampsi Kontrol (Gebe)	Eklampsi Kontrol	Preeklampsi Kr.Hipertansiyon	Preeklampsi Kontrol (Gebe)	Preeklampsi Kontrol	Kr.Hipertansiyon Kontrol (Gebe)	Kr.Hipertansiyon Kontrol	Kontrol (Gebe)
	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	p	p	p	p	p	p	p	p	p	p
Yaş (Yıl)	23.6±8.76	27.72±6.5	34.18±5.58	27.5±6.61	28.89±7.07	>0.05	<0.01	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	<0.01	<0.05	>0.05
Gebelik Sayısı	2.2±2.7	2.56±2.12	7±3.71	2.21±1.38	3±2.28	>0.05	<0.01	>0.05	>0.05	<0.01	>0.05	>0.05	<0.01	<0.01	>0.05
Gestasyonel yaş (Hafta)	33±5.68	35.94±4.41	35.55±5.91	35.17±5.17	35.55±5.91	>0.05	>0.05	>0.05	-	>0.05	>0.05	-	>0.05	-	-
Sistolik Kan Basıncı (mm Hg)	175±19.6	168.3±15	161.8±15.4	119.1±6.5	116.6±4.8	>0.05	>0.05	<0.001	<0.01	>0.05	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	>0.05
Diastolik Kan Basıncı (mm Hg)	114±12.6	102.2±6.4	112.7±22	75.4±5	75.5±5.1	<0.05	>0.05	<0.001	<0.001	>0.05	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	>0.05
MAP (mm Hg)	134±14.5	126.3±7.75	128.7±19.7	89.54±4.71	88.56±5.11	>0.05	>0.05	<0.001	<0.001	>0.05	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	>0.05
Bebek Ağırlığı (gram)	1606±742	2575±753	2991±517	3206±989	-	<0.01	<0.001	<0.001	-	>0.05	<0.05	-	>0.05	-	-
BUN (mg/dl)	19.3±8.63	12.17±8.15	10.15±7.72	9.33±1.52	9.67±2.11	<0.05	<0.01	<0.01	<0.01	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
Kreatinin (mg/dl)	1.42±0.41	1.02±0.24	0.91±0.18	0.88±0.17	0.81±0.14	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05
Ürik Asit (mg/dl)	8.77±2.91	5.68±1.66	5.4±1.8	4.25±1.54	4.2±0.9	<0.05	<0.001	<0.001	<0.001	>0.05	<0.01	<0.001	>0.05	>0.05	>0.05
LDH (Ü/L)	664±927	298±186	2.64±103	248.6±93.8	234.8±48.4	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
SGOT (Ü/L)	229±618	78±149	31±37	23.58±6.51	26.56±8.02	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
SGPT (Ü/L)	107±222	57±108	28.5±24.7	20±5.82	20.89±7.75	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
Hb (g/dl)	12.69±2.26	12.07±2.37	12.61±1.69	11.98±1.33	13.06±1.47	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05

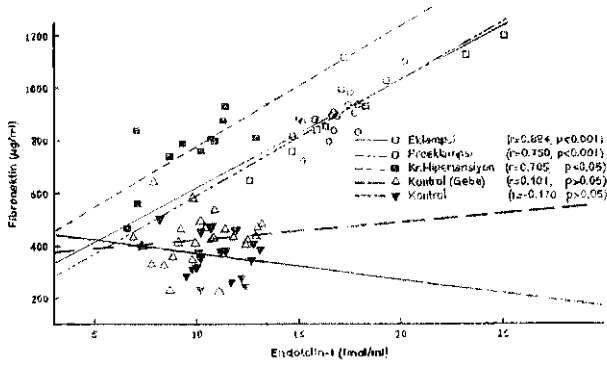
Tablo 2. Olguların ortalama fibronektin ve endotelin düzeyleri ve gruplar arası p anlamlılık değerleri.

	n	Fibronektin (µg/ml)		Endotelin-1 (fmol/ml)	
		X ± SD	P	X ± SD	P
Eklampsi	10	949 ± 176	<0.05	17.97±3.77	<0.05
Preeklampsi	18	886.6 ± 80.4		16.83±1.36	
Eklampsi	10	949 ± 176	<0.05	17.97±3.77	<0.001
Kr. Hipertansiyon	11	762 ± 135		9.65±2.07	
Eklampsi	10	949 ± 176	<0.001	17.97±3.77	<0.001
Kontrol (Gebe)	24	430 ± 87.6		10.17±1.87	
Eklampsi	10	949 ± 176	<0.001	17.97±3.77	<0.001
Kontrol	18	369.8±81.1		11.02±1.35	
Preeklampsi	18	886.6±80.4	<0.05	16.83±1.36	<0.001
Kr. Hipertansiyon	11	762±135		9.65±2.07	
Preeklampsi	18	886.6±80.4	<0.001	16.83±1.36	<0.001
Kontrol (Gebe)	24	430±87.6		10.17±1.87	
Preeklampsi	18	886.6±80.4	<0.001	16.83±1.36	<0.001
Kontrol	18	369.8±81.1		11.02±1.35	
Kr. Hipertansiyon	11	762±135	<0.001	9.65±2.07	>0.05
Kontrol (Gebe)	24	430±87.6		10.17±1.87	
Kr. Hipertansiyon	11	762±135	<0.001	9.65±2.07	>0.05
Kontrol	18	369.8±81.1		11.02±1.35	
Kontrol (Gebe)	24	430±87.6	<0.05	10.17±1.87	>0.05
Kontrol	18	369.8±81.1		11.02±1.35	

preeklampsiye göre düşük bulmuşlardır, ancak bu fark istatistik olarak anlamlı değildi. Yine Saleh ve arkadaşları, yüksek fibronektin seviyelerinin düşük alfa-2 antiplazmin seviyeleriyle birlikte bulunduğu vakaların saf preeklampsiyi gösterdiğini vurgulamışlardır. Kronik hipertansif gruptaki fib-

**Şekil 1.** Olgularımızda plazma fibronektin seviyeleri ile MAP değerleri arasındaki korelasyon.**Şekil 2.** Olgularımızda plazma endotelin-1 seviyeleri ile MAP değerleri arasındaki korelasyon.**Şekil 3.** Olgularımızda plazma fibronektin seviyeleri ile ürik asit seviyeleri arasındaki korelasyon.**Şekil 4.** Olgularımızda plazma endotelin-1 seviyeleri ile ürik asit seviyeleri arasındaki korelasyon.

ronektin seviyelerini kontrol gebe grubuna göre yüksek, ama aradaki farkı istatistik olarak anlamsız tespit etmişlerdir (11). Biz ise bu farkı anlamlı tesbit ettik. Plazma fibronektin düzeyleri gebe kontrol grubumuzda gebe olmayan kontrol grubuna



Şekil 5. Olgularımızda plazma endotelin-I seviyeleri ile fibronektin değerleri arasındaki korelasyon.

göre anlamlı yükseklik gösterdi. Stubbs ve arkadaşları; gebe kontrol grubunda plazma fibronektin seviyelerinin gebe olmayan kontrol grubuyla aynı veya daha düşük seviyede olacağını vurgulamışlardır (12). Eriksen ve arkadaşları ise bizim çalışmamıza benzer şekilde, gebe olmayan kontrol grubundaki fibronektin seviyelerini gebe olan gruptan anlamlı şekilde düşük bulmuşlardır (13). Bu bulgu nedeniyle normal gebelikteki fizyolojik adaptasyonların bile fibronektin seviyelerini etkileyebileceğini düşünüyoruz.

Şimdiye kadar yapılan çalışmalar preeklampsinin hemostatik değişikliklerinde vasküler endotelial hasarın esas rol aldığını göstermiştir. Endotelial hasarı gösteren markerler preeklampsi ile beraber yükselme göstermiştir (4,11,14). Plazma fibronektin seviyelerindeki artış, laminin ve prekolajen III gibi diğer membran proteinleriyle iyi bir pozitif korelasyon gösterir. Endotelial hasar ile bazal membran ve subendotelial doku açığa çıkar. Trombositler aktive olur ve subendotelial dokulara yapışır. Trombositlerden serotonin ve TXA₂ gibi vazoaaktif maddeler salınır. Hem pıhtılaşma hem de fibrinolizis sistemi aktive olur. Hasara uğramış endotelial dokudan sentezlenen prostasiklin sentezi düşer. Tüm bu olaylarla vazospazm artar. Artan vazospazm ve endotelial hasar ile bu olay bir kısır döngüye girer (14).

Bhatina ve arkadaşlarına göre DIC'li hastalarda, plazma fibronektin seviyeleri opsonizasyon sürecinde ve mikrovasküler bütünlüğün düzeltilmesinde tüketildiği için düşmüştür. DIC'in gelişmediği preeklampitik hastalarda fibronektin se-

viyelerindeki yükselme anormal plasantasyondan ziyade, jeneralize endotelial hasara bağlıdır (17).

Bir başka görüşe göre, plazma fibronektin seviyelerindeki yükseklik ya endotelial hasara ve ya da endotelial hücrelerin daha fazla fibronektin sentezlemesine bağlıdır. Ancak preeklampitik anne serumlarının kültüre edilmiş endotelial hücrelere sitotoksik etkili olması, artmış fibronektin seviyelerinden hasara uğramış endotelial hücrelerin sorumlu olduğunu göstermiştir (10).

Preeklampside plazma fibronektin düzeyleri klinik semptomlar başlamadan önce anormal olarak yükselmeye başlar. Bu bulgu preeklampsi patogenezinde endotelial vasküler hasarın primer faktör olduğu hipotezini destekler (16).

Çalışma grubumuzda eklampitik ve preeklampitik olgularda plazma ET-1 düzeyleri kontrol gruplarına göre anlamlı şekilde yüksekti. Bazı çalışmalarda preeklampsili ve normal gebeler arasında plazma ET-1 düzeylerinde anlamlı farklılık tespit edilmemesine rağmen (12,18,19), bazı çalışmalarda da; bizim bulgularımızla uyumlu olarak plazma endotelin seviyeleri normotansif gebe grubuna göre yüksek tespit edilmiştir (5,6,19-23). Bunun preeklampsi ve eklampsi patogenezinde ileri sürülen damar hasarına bağlı olabileceğini düşünüyoruz. Eklampsili olgularda preeklampsili olgulara göre damar cidarı harabiyeti daha fazla olduğundan eklampitik hastalarda plazma fibronektin seviyelerinin daha yüksek olması beklenir. Ancak eklampsili olgularımızda plazma ET-1 seviyeleri preeklampsili olgularımıza göre yüksekti, ancak istatistik olarak anlamlı farklılık göstermedi. Olgu sayımız düşük olduğundan bu konu ile ilgili daha çok olgu grubu üzerinde çalışma yapılması gerektiğini düşünüyoruz. Dekker ve arkadaşları da şiddetli preeklampside hafif preeklampsiye göre yüksek ET-1 seviyeleri tespit etmişlerdir (23). Preeklampitik ve eklampitik olgularımızda ET-1 seviyeleri kronik hipertansiyonlu vakalarımızdan anlamlı olarak yüksekti. Schiff ve arkadaşları, yine Sudo ve arkadaşları bizim bulgularımıza benzer olarak preeklampitik hastalarda kronik hipertansif gruba göre yüksek ET-1 seviyeleri tespit etmişlerdir (7,8). Bu bulgulara dayanılarak, fibronektinde olduğu gibi, ET-1 seviyelerinin tespiti ile eklampitik ve preeklampitik hastaların kronik hipertansif olgulardan ayırımında yararlanılabilir. Çalış-

mamızda, kronik hipertansiyonlu olgularla kontrol grupları arasında plazma ET-1 seviyelerinde anlamlı fark gözlenmedi. Schiff ve arkadaşları ve yine Sudo ve arkadaşları bizim çalışmamıza benzer şekilde kronik hipertansiyonlu grup ile kontrol gebe grubu arasında plazma ET-1 seviyelerinde anlamlı fark tespit etmediler. Ancak, Schiff ve arkadaşları kronik hipertansiyonlu hastalarda plazma ET-1 seviyelerini gebe olmayan kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük buldular (7,8). Çalışmamızda gebe olmayan kontrol grubunda plazma ET-1 seviyeleri gebe kontrol grubundan yüksek olmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Schiff ve arkadaşları ve Sudo ve arkadaşları da gebe kontrol grubunda plazma ET-1 seviyelerini gebe olmayan kontrol grubundan düşük buldular, ancak bizim çalışmamızın aksine bu fark anlamlı idi (7,8). Clark ve arkadaşları ise gebe kontrol grubunda plazma ET-1 seviyelerini gebe olmayan kontrol grubundan yüksek buldular ve bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı (5). Normal gebelikte, renal plazma kan akımı artmaktadır (24). Glomerüler filtrasyon hızının artmasına bağlı olarak, normal gebelerde gebe olmayan sağlıklı gruba göre daha düşük ET-1 seviyeleri elde edilmiş olabilir. Preeklampsisi gibi böbrek kan akımının azaldığı durumlarda ise ET-1 seviyeleri plazmada artış gösterebilir.

Şekil 1 ve Şekil 3'de görüldüğü gibi eklampsisi ve preeklampsili hastalarımızda plazma fibronektin düzeyi ile MAP değerleri arasında ve plazma fibronektin düzeyi ile ürik asit düzeyleri arasında pozitif korelasyon tespit edildi. Yiğitoğlu ve arkadaşları da böyle bir ilişkiyi göstermişlerdir (15). Buna göre, ürik asit arttıkça endotel hasarının arttığını ve hastalığın şiddetinin ilerlediğini düşünebiliriz. Aynı şekilde MAP arttıkça endotel hasarının da artmış olabileceğini düşünürüz.

Şekil 2 ve Şekil 4'de görüldüğü gibi preeklampsili ve eklampsili hastalarımızda ET-1 seviyesi ile MAP değerleri arasında, yine ET-1 seviyeleri ile ürik asit seviyeleri arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit ettik. Burada da yine MAP arttıkça endotel hasarının arttığı düşünülebilir. Clark ve arkadaşları (5), Schiff ve arkadaşları (7), Nova ve arkadaşları (22), MAP ve endotelin değerleri arasında anlamlı korelasyon bulamamıştır. Yine Clark ve arkadaşları (24) çalışmamıza benzer şekilde

de preeklampsili hasta grubunda ürik asit ve ET-1 değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuşlardır. Preeklampsisi ve eklampsinin şiddeti ile ilişkili olduğu kabul edilen ürik asit (25) ile plazma ET-1 ve plazma fibronektin seviyeleri arasında bulduğumuz pozitif anlamlı korelasyon, plazma ET-1 ve fibronektinin yüksek seviyelerinin hastalığın şiddetinin ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Dekker ve arkadaşları da akut böbrek yetmezliği olan veya hemodiyalizli üremik hastalarda artmış endotelin konsantrasyonları tespit etmişlerdir. Bunda da endotel hasarının katkısı olabileceğini düşünmüşlerdir (23). Kronik hipertansiyonlu hastalarımızda MAP değerleri ile endotelin-1 seviyeleri arasında ve MAP değerleri ile fibronektin düzeyleri arasında anlamlı ilişki yoktu (Şekil 1, 2). Ancak ürik asit ile endotelin-1 düzeyleri arasında ve ürik asit ile fibronektin seviyeleri arasında pozitif korelasyon vardı (Şekil 3, 4). Buradan da, kronik hipertansiyonlu vakalarda, klinik açıdan daha anlamlı olan ürik asit seviyeleri arttıkça endotel harabiyetinin arttığı kanaatine varılabilir.

Preeklampsili, eklampsili ve kronik hipertansiyonlu olgu gruplarımızın her birinde, ET-1 ile fibronektin seviyeleri arasında tespit ettiğimiz pozitif korelasyonla ilgili literatür bilgisine rastlayamadık. Bulduğumuz pozitif korelasyon hem plazma fibronektin hem de endotelin-1 seviyelerindeki artışın endotelial hasarına bağlı olabileceğini düşündünnekle birlikte bunun daha ilerde yapılabilecek histopatolojik çalışmalarla teyit edilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Cunnigham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstarp LC. Hypertensive disorders in pregnancy. In: Williams Obstetrics 19 th ed, Appleton and Lange. 1993:763-819.
2. Roberts JM, Taylor RN, Munci TJ. Preeclampsia; An endothelial cell disorder. Am J Obstet Gynecol 1989;161:2000-4.
3. Dekker GA, Van Geijn HP. Hypertensive disease in pregnancy. Curr Opin Obstet Gynecol 1992;1:10-28.
4. Graninger W, Tatra G, Pirich K, Nasr F. Low antithrombin III and high plasma fibronectin in pre-eclampsia. Europ J Obstet Gynecol Reprod Biol 1985;19:223-9.
5. Clark BA, Halvorson L, Sachs B, Epstein F. Plasma endothelin levels in preeclampsia: Elevation and correlation with uric acid levels and renal impairment. Am J Obstet Gynecol 1992;166:962-8.

6. Mastrogianis DS, O'Brien WF, Krammer J, Benat R. Potential role of endothelin-1 in normal and hypertensive pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:1711-6.
7. Schiff E, Ben-Baruch G, Peleg E, Rosenthal T, Alcalay M, Devir M, Mashiah S. Immunoreactive circulating endothelin-1 in normal and hypertensive pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:624-8.
8. Sudo N, Kamoi K, Ishibashi M, Yamaji T. Plasma endothelin-1 and big endothelin-1 levels in women with preeclampsia. *Acta Endocrinologica* 1993;129:114-20.
9. Ballegeer V, Spitz B, Kieckens L, Moreau H, Assche AV, Collen D. Predictive value of increased plasma levels of fibronectin in gestational hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:432-6.
10. Brubaker DB, Ross MG, Marinoff D. The function of elevated plasma fibronectin in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:526-31.
11. Saleh AA, Bottoms SF, Norman G, Farag A, Mammen EF. Hemostasis in Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988;71:719-22.
12. Stubbs TM, Lazarchick JL, Horger EO. Plasma fibronectin levels in preeclampsia: a possible biochemical marker for vascular endothelial damage. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:885-7.
13. Eriksen HO, Hansen PK, Brocks V, Jensen BA. Plasma Fibronectin Concentration in Normal Pregnancy and Preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987;66:25-8.
14. Saleh AA, Bottoms SF, Welch RA, Ali AM, Mariona FG, Mammen EF. Preeclampsia, delivery, and the hemostatic system. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:331-6.
15. Yigitoglu MR, Adam B, Kuskay S, Savan K, Ytiel M. Diagnostic value of serum fibronectin, Beta-2-microglobulin and uric acid levels, and uric acid clearance in toxemia of pregnancy. *Doga* 1992;16:376-84.
16. Lazarchick J, Stubbs TM, Van Dorsten JP, Loadholt CB. Predictive value of fibronectin levels in normotensive gravid women destined to become preeclamptic. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154:1050-2.
17. Bhatia RK, Saleh AA, Bottoms SF, Mammen EF. Elevated fibronectin levels and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:1022-3.
18. Dildy GA, Cotton DB, Mauer MB, Spillman T. Endothelin-1 in normal and hypertensive pregnancies (abstr). *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:274.
19. Nisell H, Wolff K, Hensen A, Lindblom B, Lunell N, Lundberg JM. Endothelin, a vasoconstrictor important to the uteroplacental circulation in preeclampsia. *Journal of Hypertension* 1991;9:168-9.
20. Ogburn PL, Thompson RL, Lerman A, Burnett JC. Endothelin in elevation in normal pregnancy and preeclampsia (abstr). *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:274.
21. Taylor RN, Vanna M, Teng NNH, Roberts JM. Women with preeclampsia have higher plasma endothelin levels than women with normal pregnancies. *J Clin Endocrinology Metabolism* 1990;71:1675-7.
22. Nova A, Sibai BM, Barton JR, Mercer BM, Mitchell MD. Maternal plasma level of endothelin is increased in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:724-7.
23. Dekker GA, Kraayenbrink AA, Zeeman GG, Kamp GJ. Increased plasma levels of the novel vasoconstrictor peptide endothelin in severe preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Perinatol Biol* 1991;40:215-20.
24. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC. Maternal adaptations to pregnancy. In: *Williams Obstetrics* 19th ed, Appleton and Lange. 1993:209-46.
25. Sagen N, Haram K, Nielsen ST. Serum urate as a predictor of fetal outcome in severe preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984;63:71-5.