

İntrauterin Gelişme Geriliği Olgularının Önceden Tahmin Edilmesinde Plazma Fibronektin' in Yararı

İzzet ŞAHİN, Özdemir HİMMETOĞLU, Mülazım YILDIRIM Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

ÖZET

İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ OLGULARININ ÖNCEDEN TAHMİN EDİLMESİNDE PLAZMA FİBRONEKTİN'İN YARARI

Mikrovasküler patolojiye yol açan hastalıklarda - hipertansiyon, diabetes mellitus ve kollajen vasküler hastalıklar gibi - intrauterin gelişme geriliği görülmesi bilinen ve beklenen bir durumdur. Plasental kan akımının yetersizliği sonucu plasenta-nın fonksiyonel kapasitesinin azalması intrauterin gelişme geriliğine yol açmaktadır. Endotelin bu gibi durumlarda rolü göz önünde tutularak, endotelial hasarın bir göstergesi olan plazma fibronektin düzeyleri ile gelişme geriliği arasındaki ilişki araştırıldı. Çalışma kapsamına alınan 121 gebenin 15'inde yenidoğanda intrauterin gelişme geriliği saptandı. Fibronektin ve yenidoğan doğum ağırlıkları karşılaştırıldıklarında sınırdan anlamlılık gösteren ($p=0.049$) zayıf bir negatif korelasyon ($r=0.18$) saptandı. Doğum ağırlıklarının gestasyonel yaşa bağlı olarak etkilenebileceği düşünüldü. Bu nedenle, gestasyonel yaşa göre düzeltilmiş olarak intrauterin gelişme geriliği tanısı konan gebelerle normal doğum ağırlıklı bebeği olan gebelerdeki fibronektin düzeyleri karşılaştırıldı. Sonuçta, intrauterin gelişme geriliği grubunda fibronektin anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.01$). Cut-off değeri 450 mg/l alındığında fibronektinin intrauterin gelişme geriliği erken tanısındaki sensitivitesi % 46.2 spesifitesi ise % 87.7 bulundu. Bu veriler, fibronektin düzeylerinin intrauterin gelişme geriliği erken tanısında yararlı olabileceğine işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Fibronektin, İntrauterin gelişme geriliği, Erken tanı.

SUMMARY

PLAZMA FIBRONECTIN LEVELS IN THE PREDICTION OF INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION

Intrauterine Growth Retardation (IUGR) is well-known in diseases which cause microvascular pathology such as; hypertension, diabetes mellitus and collagen vascular abnormalities. Insufficiency in placental perfusion causes a reduction in functional capacity of placenta and leads to intrauterine growth retardation. As it is known that endothelium has a role in this situation, the relation between plasma fibronectin levels -as an indicator of the endothelial damage- and intrauterine growth retardation has been investigated. Of the infants of the 121 pregnant women included, 15 developed growth retardation. When fibronectin levels and newborn birthweights were compared, a weak correlation ($r=0.18$) with a p value of 0.049 has been found out. Because gestational age can influence birthweights, maternal fibronectin levels were compared in mothers of the normal birthweight and growth retarded infants, after adjusting to the gestational age. In conclusion, plasma fibronectin levels in intrauterine growth retardation group was found to be significantly higher ($p<0.01$). When 450 mg/l was used as a cut-off point, sensitivity and specificity of fibronectin in prediction of intrauterine growth retardation was found to be 46.2% and 87.7% respectively. These findings point out that plasma fibronectin levels can be useful in early diagnosis of intrauterine growth retardation.

Key Words: Fibronectin, Intrauterine growth retardation, Prediction.

Fibronektinler, 450.000 dalton boyutunda, genellikle dimerik olan glikoproteinlerdir. Hem plazmada çözünür (soluble) formda (plazma fibronektin), hem de ekstrasellüler matrikste çözünmez (nonsoluble) formda (sellüler fibronektin) bulunur (1). Fibronektin opsonik aktivitesi nedeniyle retikulo-

endotelial sistemde ve pıhtı stabilizasyonunda rol oynar. Diğer fonksiyonlarının yanında hücre adezyonu, migrasyonu, büyüme ve differansiyasyonunda görev yapar. Başlıca sentezlendiği yerler hepatositler, endotelial hücreler ve fibroblastlardır (2,4,6).

Gestasyonel hipertansiyon ve preeklampside fibronektin düzeylerinin arttığı birçok araştırmacı tarafından gösterilmiştir (1,3,5,7-10). Bu artışın nedeni bilinmemekle birlikte vasküler hasar ile ilişkili olduğu

Tablo 1. IUGG ve Kontrol Gruplarının Fibronektin Düzeyleri ve Çeşitli Parametreler Açısından Karşılaştırılması

X ± SD (DG)	IUGG (n=15)	KONTROL (n=106)	P
Yaş	26.33 ± 3.56 (20-32)	25.82 ± 4.06 (17-37)	P > 0.05
Gravida	2.53 ± 1.41 (1-6)	1.90 ± 1.09 (0-7)	P > 0.05
Parite	0.93 ± 1.03 (0-4)	0.60 ± 0.71 (0-3)	P > 0.05
Apgar	8.00 ± 2.56 (3-10)	9.73 ± 0.98 (3-10)	P < 0.05
Doğum Haftası	39.40 ± 1.80 (35-42)	39.45 ± 1.37 (34-42)	P > 0.05
Gestasyon Haf.	31.33 ± 3.62 (22-37)	30.90 ± 3.92 (20-39)	P > 0.05
Fibronektin (mg/l)	413.60 ± 92.67 (211-594)	335.14 ± 81.23 (185-507)	P < 0.01

(X = Ortalama, SD = Standard Deviasyon, DG = Değişim Genişliği)

düşünülmektedir (11). IUGG olgularında da fibronektinin arttığı az sayıdaki çalışmalarda bildirilmiştir (12,13). Olası mekanizma yine endotelial hasar ve buna bağlı gelişen plasental perfüzyon bozukluğudur. Endotelial hasarın patogenezi çok iyi anlaşılammakla birlikte maternal spiral arteriollere normalde olan trofoblastik invazyonun yetersizliği bu konuda suçlanmaktadır (14). Muhtemelen bu da trofoblastik perfüzyonu azaltmaktadır (12).

Bu çalışmada amaç vasküler hasarın bir göstergesi olarak kabul edilen fibronektin düzeylerinin IUGG olgularında değişip değişmediğinin belirlenmesidir. Ayrıca, eğer varsa değişimin IUGG klinik tanısı konmadan önce mümkün olup olmadığının saptanmasıdır.

MATERYAL VE METOD

Çalışma grubuna Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniğine başvuran 121 gebe dahil edilmiştir. Vaka seçiminde hipertansiyon, renal patoloji, diabetes mellitus gibi vasküler bozukluklara yolaçabilecek sistemik hastalıkların olmamasına dikkat edilmiştir. Fibronektin ölçümlerini etkilememesi amacıyla son 5 ayda öpere edilmiş, kan transfüzyonu yapılmış veya major bir travmaya maruz kalmış hastalar çalışma kapsamına alınmamıştır. Kan örneğinin alındığı sırada herhangi bir obstetrik sorun (IUGG, gestasyonel diabet, kronik fetal distres vb.) nedeniyle takipte olan gebeler de araştırma dışı bırakılmıştır. Oturur pozisyonda, venleri zedelemeyen tek ponksiyonda alınan kan örnekleri EDTA'lı tüplere konduktan sonraki ilk 30 dk içinde 3000 rpm'de 10 dk süreyle santrifüje edildi. Santrifüjasyon sonrası ayrılan plazmalar hemen polipropilen tüplere alınarak çalışma gününe kadar derin dondurucuda -70°C'de saklandı. Tüm kan örnekleri aynı gün, ELISA yöntemi ile DIAGNOSTICA STA 60-FRANSA firmasının hazırlanmış kit ile çalışıldı. Sonuçlar 492 nm filtreli LP 300 ELISA plağı okuyucusu ile değerlendirildi.

İstatistikler, Microsoft Excel 5.0 bilgisayar programında yer alan istatistik paketi kullanılarak student-t testi, basit regresyon analizi ve X^2 testleri ile yapıldı.

BULGULAR

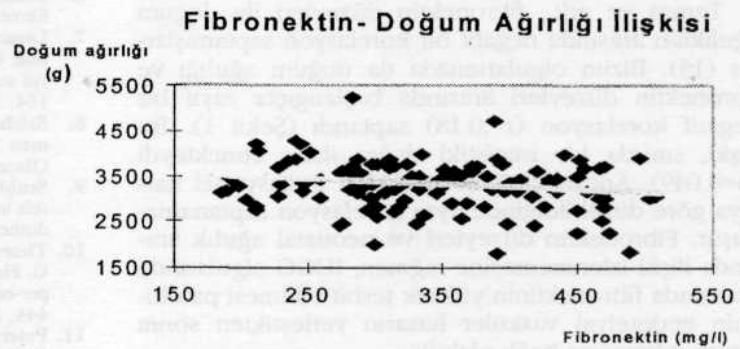
Hastalar doğuma kadar takip edildi. Doğum anındaki gestasyon haftası, yenidoğan ağırlıkları ve apgar skorları kaydedildi. Doğum haftasına göre ağırlığı 10. persantilin altında olan infantlar IUGG kabul edildi. Bu grupta 15 olgu mevcuttu. Normal doğum ağırlıklı bebek doğuran gebeler ise kontrol grubu olarak değerlendirildi (n=106). Olgularda etiyolojiyi açıklayabilecek maternal kronik hipertansiyon, diabetes mellitus gibi sistemik hastalıklar yoktu. Ayrıca, IUGG saptanan olguların hiçbirinde fetal anomali veya konjenital enfeksiyon bulgusuna rastlanmadı.

Maternal plazma fibronektin düzeylerinin doğum ağırlığı ile ilişkisini araştırmak amacıyla basit regresyon analizi yapıldı (Şekil 1). İki arasında sınırdan anlamlılık gösteren (p=0.049) zayıf derecede negatif bir korelasyon saptandı (r=0.18). Doğum ağırlığının gestasyonel yaşla ilişkili olduğu düşüncesiyle gestasyonel haftaya göre düzeltilerek tekrar hesaplandı. Korelasyon katsayısı 0.16 ve p değeri > 0.05 bulundu.

Gruplar arasında maternal yaş, gravida, parite, doğum haftası ve kan örneğinin alındığı gestasyon haftası yönünden istatistiksel fark bulunmadı (p>0.05) (Tablo 1). Yalnız apgar skorları, IUGG grubunda anlamlı ölçüde düşüktü. Gelişme geriliğinin altında yatan olası bir plasental perfüzyon yetersizliği ve fetal hipoksinin bu sonuca neden olduğu düşünülebilir.

Tablo 1'de IUGG olan olgularda maternal fibronektin düzeylerinin belirgin derecede düşük olduğu gözlenmektedir. Elde edilen sonuç, gelişme geriliğinin patogenezinde - preeklampsi olduğu gibi - vasküler hasarın bir etken olduğunu bir kez daha vurgulamıştır. X^2 testi ile yapılan değerlendirmede IUGG ve kontrol gruplarında, preeklampsi ve normotensif gebelerin dağılımının birbirinden farklı olmadığı belirlenmiştir (Tablo 2).

IUGG olgularında erken tanıda kuüanılabilirliğini araştırmak için prediktif değerlerini hesapladık. Preeklampsi için önerilen 450 mg/l cut-off değerini dik-



Şekil 1. Regresyon analizi yöntemi ile Fibronektin ve doğum ağırlığı ilişkisi. (Koyu işaretli noktalar gözlenen fibronektin değerlerini, doğru ise hesaplanan regresyon eşitliğine göre beklenen fibronektin değerlerini göstermektedir.)

kate olarak saptanan tanı değerleri Tablo 2'de gösterilmektedir.

Tablo 2. Gestasyonel Hipertansiyon Açısından IUGG ile Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması ve İstatistik Değerlendirme

	IUGG	KONTROL	TOPLAM	P
Geçici Hipertansiyon	4	16	20	-
Preeklampsi	1	6	7	-
Normotansif	10	84	94	-
TOPLAM	15	106	121	P < 0.05

TARTIŞMA

Preeklampsinin patofizyolojik sürecinde endotelial hasar veya aktivasyonun bir şekilde yer aldığı bugün hemen hemen kabul edilmiş bilgiler arasına girmiştir (9,12,15,18). Endotelial hasarın patogenezinin ise çok iyi anlaşılacak şekilde birlikte trofoblastik hipoperfüzyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (12,19,20). Maternal spiral arteriollere trofoblast invazyonunun yeterli olmaması trofoblastik hipoperfüzyona yol açarak bu gebelerde preeklampsi ve/veya IUGG ortaya çıkarabilmektedir. Trofoblastik perfüzyon bozukluğunun sadece preeklampsiye has bir durum olmayıp idiopatik IUGG'de de bulunabileceği plasental biyopsilerde gösterilmiştir. Bu yaklaşım, endotelial hasarın bir göstergesi olarak kullanılan fibronektinin IUGG ile ilişkisi olup olmadığı sorusunu akla getirmektedir (12,13).

Friedman ve ark. IUGG olan gebelerde sellüler fibronektin düzeylerinin kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir (p=0.02) (12). Hem IUGG hem de preeklampsi olanlarda ise bu fark daha da fazla bulunmuştur (p<0.0001). Bizim çalışmamızda da doğum ağırlığı 10. persantilin altında olan olguların maternal fibronektin düzeyleri anlamlı ölçüde yüksekti (p<0.01). Ki-kare testi ile yapılan istatistik karşılaştırmalarda IUGG ve kontrol grupları arasında gebelik hipertansiyonu açısından fark saptanmamıştır. Bu bulgu, gelişme geriliğinin preeklampsi gelişiminden bağımsız olarak tek başına da vasküler hasar ile ilişkili olabileceğini ortaya koymaktadır.

Tamas ve ark., fibronektin düzeyleri ile doğum ağırlıkları arasında negatif bir korelasyon saptamışlardır (13). Bizim olgularımızda da doğum ağırlığı ve fibronektin düzeyleri arasında başlangıçta zayıf bir negatif korelasyon (r=-0.18) saptandı (Şekil 1). Bu ilişki, sınırda bir istatistik değeri ifade etmekteydi (p=0.049). Ancak, doğum ağırlıkları gestasyonel haftaya göre düzeltildiğinde aynı korelasyon saptanmamıştır. Fibronektin düzeyleri ve neonatal ağırlık arasında ilişki izlenmemesine rağmen, IUGG olgularında plazmada fibronektinin yüksek tesbit edilmesi patolojinin endotelial vasküler hasarın yerleştikten sonra ortaya çıkmasına bağlı olabilir.

IUGG'nin erken tanısında plazma fibronektin düzeylerinin önemini araştırmak için cut-off değeri olarak 450 mg/l değeri baz alınmıştır. Buna göre, sensiti-

Tablo 3. Cut-off Değer 450 mg/l Alındığında Plazma Fibronektinin IUGG İçin Prediktif Değerleri

	%
Sensitivite	46.7
Spesifisite	87.7
Pozitif Prediktif Değer	35
Negatif Prediktif Değer	92

vite orta derecede bulunmuştur (% 46.2). Spesifisite ise % 87.7'dir. Spesifisitenin kabul edilebilir düzeyde olmasına karşın sensitivite ve pozitif prediktif değerinin düşük olması şimdilik plazma fibronektin düzeylerinin erken tanı amacıyla kullanılmasını önermek için yetersizdir. Bu konuda daha kapsamlı çalışmalar yapılabilir. Endotelial hasar için daha özgün olduğu iddia edilen sellüler fibronektin de belki daha yararlı bulunabilir (12).

SONUÇ

Bu çalışmada, IUGG'nin patogenezinde fibronektinin rolü olabileceğine dair ipuçları elde edilmiştir. Bu tür çalışmaların yaygınlaşması ile hem IUGG'nin patogenezinin açıklanmasında, hem de erken tanıda ilerlemeler kaydedilecektir. Fibronektin yüksekliğinin hastalık klinik olarak saptanmadan önce de gözlenmiş olması ileride bu tür vakaların erken tanısında yardımcı olabilir. Gerekli müdahalelerin klinik tablo ilerlemeden yapılmasına olanak tanıyabilir.

KAYNAKLAR

1. **Ballegeer V, Spitz B, Kieckens L, Moreau H, Van Assche A, Colleen D:** Predictive value of increased plasma levels of fibronectin in gestational hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 161: 432-436, 1989.
2. **Brubaker DB, Ross MG, Marinoff D:** The function of plasma fibronectin in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 166: 526-531, 1992.
3. **Eriksen HO, Hansen PK, Brocks V, Jensen BA:** Plasma fibronectin concentration in normal pregnancy and preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 66: 25-28, 1987.
4. **Hynes RO:** Fibronectins. *Sci Am* 254: 42-51, 1986.
5. **Lockwood CJ, Peters JH:** Increased levels of ED1 + cellular fibronectin precede the clinical signs of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 162: 358-362, 1990.
6. **Pussell BA, Peake PW, Brown MA, Charlesworth JA:** Human fibronectin metabolism. *J Clin Invest* 76: 143-148, 1985.
7. **Lazarchick J, Stubbs TM, Romein BA, Von Dorsten LP, Loadholt CB:** Predictive value of fibronectin levels in normotensive gravid women destined to become preeclamptic. *Am J Obstet Gynecol* 154: 1050-1052, 1986.
8. **Saleh AA, Bottoms SF, Welch RA, Ali AM, Mariona FG, Mammen EF:** Preeclampsia, delivery and the hemostatic system. *Am J Obstet Gynecol* 157: 331-336, 1987.
9. **Stubbs TM, Lazarchick J, Horger III EO:** Plasma fibronectin levels in preeclampsia: A possible biochemical marker for vascular endothelial damage. *Am J Obstet Gynecol* 150: 885-887, 1984.
10. **Thurnau GR, Morgan MA, Brubaker D, Romine M, Blackshaw C, Fishburne JI:** Plasma fibronectin levels in normal pregnancy and preeclampsia: a preliminary report. *Int J Gynaecol Obstet* 25: 441-444, 1987.
11. **Peters JH, Maunder RJ, Woolf AD, Cochrane CG, Ginsberg MH:** Elevated plasma levels of ED1+ ("cellular") fibronectin in patients with vascular injury. *J Lab Clin Med* 113: 586-597, 1989.
12. **Friedman SA, de Groot CJM, Taylor RN, Golditch BD, Roberts JM:** Plasma cellular fibronectin as a measure of endothelial involvement in preeclampsia and intrauterine growth retardation. *Am J*

- Obstet Gynecol 170: 838-841, 1994.
13. Tamás P, Feledi E, Ertl T, Kett A, Werling J: Maternal plasma fibronectin and neonatal birth weight. Gynecol Obstet Invest 33: 124-125, 1992.
 14. Kraayenbrink AA, Dekker GA, van Kamp GJ, van Geijn HP: Endothelial vasoactive mediators in preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 169: 160-165, 1993.
 15. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK: Preeclampsia: An endothelial disorder. Am J Obstet Gynecol 161: 1200-1204, 1989.
 16. Rodgers GM, Taylor RN, Roberts JM: Preeclampsia is associated with a serum factor cytotoxic to human endothelial cells. Am J Obstet Gynecol 159: 908-914, 1988.
 17. Zeeman GG, Dekker GA, van Geijn HP, Kraayenbrink AA: Endothelial function in normal and preeclamptic pregnancy: A hypothesis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 43: 113-122, 1992.
 18. Friedman SA, Taylor RN, Roberts JM: Pathophysiology of preeclampsia. Clin Perinatol 18: 661-682, 1991.
 19. Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, Brosens I: Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by preeclampsia and by small-for-gestational age infants. Br J Obstet Gynaecol 93: 1049-1059, 1986.