

Gebeliğin İndüklediği Hipertansiyonun Erken Tanısında Plazma Fibronektini, İdrar Kalsiyum/Kreatinin Oranı ve Roll-Over Testinin Değerlendirilmesi

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

ÖZET

GEBELİĞİN İNDÜKLEDİĞİ HİPERTANSİYONUN ERKEN TANISINDA PLAZMA FİBRONEKTİNİ, İDRAR KALSİYUM/KREATİNİN ORANI VE ROLL-OVER TESTİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tabloya özgü klinik tam anlamıyla yerleşmeden preeklampsinin ortaya çıkacağı tahmin edilebildiği takdirde bu sendromun önlenilebilirliği son yılların güncel konuları arasındadır. Bu nedenle çalışmamızda preeklampsisi erken tanı yöntemlerinden, plazma fibronektini, idrar kalsiyum/kreatinin oranları ve roll-over testinin yararları araştırılmış; klinik uygulamadaki yerleri tartışılmıştır. Çalışmaya, 121 normotensif gebe dahil edilmiştir. Postpartum 2. güne kadar izlenen olguların 94'ünde kan basıncı normal kalırken; 20'sinde geçici hipertansiyon, 7'sinde preeklampsisi ortaya çıkmıştır. Araştırılan testlerden idrar kalsiyum/kreatinin oranlarının erken tanıda yararlı olabileceğine dair kanıt elde edilememiştir. Kontrol grubu ve hipertansif gruplar arasında oranlar açısından anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0.05$). Roll-over testi ile hipertansiyon gelişen hastalar arasında ise anlamlı bir istatistiksel ilişki saptanmıştır ($p<0.05$). Ancak, terapötik girişimlere olanak sağlayacak bir tarama testi kriterleri bakımından sensitivite düşük kalmıştır (geçici hipertansiyon için % 25, preeklampsisi için % 40). Fibronektin ise 450 mg/l olarak hesaplanan cut-off değeri baz alındığında, preeklampsinin erken tanısında % 86 sensitivite, % 89 spesifisite ile oldukça yararlı bulunmuştur. Ancak, geçici hipertansiyon için sensitivite hayli düşüktür (% 4).

Anahtar Kelimeler: Preeklampsisi, erken tanı, fibronektin, idrar kalsiyum/kreatinin oranı, roll-over testi.

SUMMARY

PLAZMA FIBRONECTIN, CALCIUM/CREATININ RATIO AND ROLL-OVER TEST IN THE PREDICTION OF PREGNANCY INDUCED HYPERTENSION

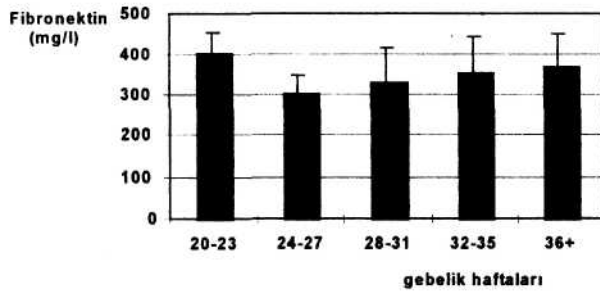
It has been reported that preeclampsia can be prevented by different methods and medications. Prediction of preeclampsia has gained importance and many tests have been suggested for early prediction. In present study, three of these tests; roll-over test, plasma fibronectin concentrations and urinary calcium/creatinin ratio have been investigated for clinical usefulness. Study group was consisted of 121 normotensive pregnant women without chronic hypertension or systemic disease. Of these, 94 remained normotensive, 20 developed transient hypertension and 7 became preeclamptic. There hasn't been any convincing evidence that urinary calcium/creatinin ratio is useful for early prediction of the disease. A significant relation was found between positive roll-over test and gestational hypertension ($p<0.05$), but sensitivity of the test was not satisfactory. It was found out 25% and 40% for transient hypertension and preeclampsia respectively. Fibronectin was very effective for prediction of preeclampsia, as having a sensitivity of 86% and a specificity of 89%. But sensitivity of the test for transient hypertension was quite low (4%).

Key Words: Preeclampsia, prediction, fibronectin, urinary calcium/creatinin ratio, roll-over test.

Son zamanlara kadar gebeliğin indüklediği hipertansiyonun erken tanısı bilimsel merak dışında klinik önem taşımıyordu. Ancak, preeklampsisi patogenezinde prostaglandinlerin (özellikle tromboksan ve prostasiklin) rolünün daha fazla anlaşılması sonucu (1), yüksek riskli gebelere düşük doz

aspirin verilmesinin preeklampsisi gelişimini önleyebildiği gösterildi (2). Ayrıca, daha başka tedavi seçeneklerinin de preeklampsinin önlenmesinde faydalı olabileceği bildirildi (3). Preeklampsisi riski taşıyan gebeler hastalık ortaya çıkmadan saptanırsa, bu tedavi yöntemleri ile hem maternal hem de fetal komplikasyonların önlenmesi mümkün olacaktır.

Preeklampsinin erken tanısı için önerilen çok çeşitli yöntem ve testler vardır. Çalışmamızda bu testler-



Şekil 1. Gebelik haftalarına göre fibronektin düzeyleri ve standart deviasyonu

den roll-over testi, idrar kalsiyum kreatinin oranları ve plazma fibronektin düzeylerinin erken tanıdaki yeri araştırılmış ve klinik uygulamada bize getireceği sonuçlar tartışılmıştır.

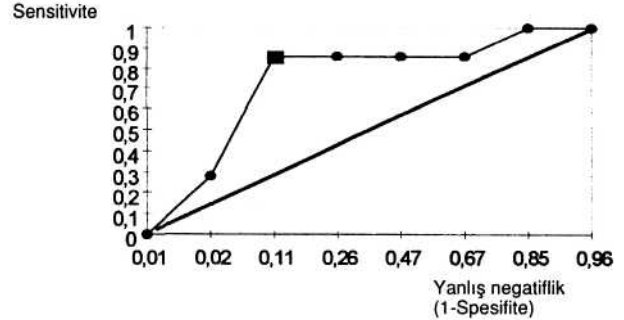
Bu yöntemlerden herhangi birinin preeklampsisi gelişebilecek gebeleri önceden tahmin etmedeki yararını ortaya koymanın, hastalığın önlenmesine yönelik birtakım tedavi alternatifleri sağlayacağı düşünülebilir. Bu noktadan hareketle çalışmamızda, preeklampsisi gelişebilecek hastaların önceden saptanması amacıyla roll-over testi, serum fibronektin düzeyleri ve idrar kalsiyum/kreatinin oranları değerlendirildi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya polikliniğimize başvuran ve tahmini gebelik süreleri 20-39 hafta arasında olan normotansif 121 olgu dahil edildi. Kronik hipertansiyon, diyabet, böbrek hastalığı vb. sistemik hastalığı olan vakalar çalışmaya dahil edilmedi. Fibronektin ölçümlerini etkilememesi için hastaların son 5 ayda opere edilmemiş, kan transfüzyonu yapılmamış veya major bir travmaya maruz kalmamış olmasına dikkat edildi. Ayrıca, gestasyonel diyabet, kronik fetal distres, intrauterin gelişme geriliği vb herhangi bir obstetrik sorun nedeniyle takipte olan gebeler çalışma kapsamına alınmadı.

Çalışma grubuna alınan 28-32. gebelik haftalarındaki olgulara (n=95) roll-over testi yapıldı. Roll-over testinde gebeler önce tansiyon arteriyelleri sabitleşene kadar sol yanlarına yatırıldı. Daha sonra supin pozisyona çevrilip 0. ve 5. dakikada kan basınçları sağ koldan ölçüldü. Diastolik kan basıncında 20 mmHg ve daha üzeri artış olması halinde Roll-over testi pozitif olarak kabul edildi.

Kontrolün ertesi günü, idrar kreatinin ve kalsiyum değerlerinin saptanması amacıyla hastalardan sabah



Şekil 2. Plazma Fibronektinin çeşitli düzeyleri için saptanan sensitivite ve yanlış negatiflik değerleri ile oluşturulan Relative Operating Characteristics (ROC) eğrisi.

(■ işareti cut-off 450 mg/l alındığında saptanan değeri göstermektedir).

ilk idrar örnekleri alındı. Daha sonra oturur pozisyonunda, venleri zedelemekten kaçınılması için 10 ml kan örneği alındı. Bunun 5 ml'si fibronektin tayini için EDTA'lı polipropilen tüplere koyuldu. Örnekler, alındıktan sonraki ilk 30 dk içinde 3000 rpm'de 10 dk süreyle santrifüj edildi. Santrifüjasyon sonrası ayrılan plazmalar hemen polipropilen tüplere alınarak çalışma gününe dek derin dondurucuda -70°C'de saklandı. Geri kalan 5 ml kan ise diğer biyokimyasal ve hematolojik parametreler için ayrıldı. Alınan kan örneklerinde; plazma fibronektin düzeyleri, BUN, kreatinin, kalsiyum, total protein, ürik asit, hemoglobin, hematokrit, trombosit ve lökosit değerleri çalışıldı.

Gebeler doğuma kadar hipertansiyon / preeklampsisi gelişip gelişmemesi açısından takip edildiler. Antenatal takip sırasında, eylemde veya postpartum 48 saate kadar olan kan basıncı artışları kaydedildi. Ayrıca, preeklampsinin major ve minör bulguları varsa bunlar da değerlendirildi. Gebelik boyunca normotansif kalan gebeler "kontrol grubu" kabul edildi. Hipertansifler ise preeklampsisi belirtileri bulunup bulunmamasına göre ayrıca 2 gruba bölündü. Sadece hipertansiyon saptananlar "geçici hipertansiyon grubu" preeklampsisi belirtileri de bulunanlar "preeklampsisi grubu" olarak değerlendirmeye alındı. Kontrol grubunda 94, geçici hipertansiyon grubunda 20 ve preeklampsisi grubunda 7 gebe yer aldı.

Fibronektin tayinlerinde DIAGNOSTICA STA 60-FRANSA firmasının hazırlanmış ELISA kiti kullanıldı. İdrar kalsiyum ve kreatinin ölçümleri, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda yapıldı. İdrar kalsiyum ölçümlerinde, idrar sulandırılmadan, direkt olarak çalışıldı ve reaktif olarak metiltimol mavisi kullanıldı. Sonuçlar Tecnicon Autoanalyzer RA XT ile değerlendirildi. İdrar kreatinin ölçümlerinde ise idrar 1/25 oranında sulandırılarak analiz yapıldı. Alkaline pikrat reaktifi kullanılarak elde edilen sonuçlar Tecnicon Autoanalyzer RA XT ile değerlendirildi.

Elde edilen tüm veriler "Microsoft Excel 5.0" bilgisayar programına kaydedildi. İstatistikler, bu program içinde yer alan istatistik paketi kullanılarak student-t testi, varyans analizi ile ki-kare testi ile yapıldı.

Tablo 1. Hipertansif Gebeleri Önceden Saptamada Roll-Over Testinin Tanı Değerleri

	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	PPD (%)	NPD (%)	RR
Geçici Hipertansiyon	25.00	90.54	36.36	84.81	2.39
Preeklampsisi	40.00	90.54	22.22	95.71	5.19
Gestasyonel Hipertansiyon	28.57	90.54	46.15	81.71	2.52

(PPD= Pozitif Prediktif Değer; NPD= Negatif Prediktif Değer; RR= Relatif Risk)

Tablo 2. Roll-Over Testinin Gebelik Hipertansiyonu İçin Prediktif Değerleri (Literatürle Karşılaştırma)

Yazarlar	Yıl	Hasta sayısı	(%) PIH insidensi	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	PPD (%)	NPD (%)
Gant ve ark.	1974	38	45	88	95	93	91
Karbhari ve ark.	1977	178	21	71	99	93	93
Phelan ve ark.	1977	207	13	78	82	39	96
Marshall ve Newman	1977	100	28	75	94	84	91
Gusdon ve ark. #	1977	120	16	68	81	41	93
Kuntz	1980	100	40	50	68	51	67
Kassar ve ark.	1980	74	27	60	35	26	70
Turnbridge	1983	100	19	10	90	20	81
Degani ve ark.	1985	100	9	67	57	13	95
Marya ve ark. #	1988	200	14	75	87	48	96
Dekker ve ark. #	1990	90	13	25	92	33	89
Conde-Agudelo ve ark. #	1993	127	19	63	80	60	91
Bu çalışma**	1995	95	5.3	40.0	90.5	22.2	95.7
		95	22.1	28.6	90.5	46.2	81.7

(PPD=pozitif Prediktif Değer; NPD=Negatif Prediktif Değer)

işaretli dışındaki çalışmalarda hasta grubu yalnız primiparalardan oluşmuştur.

* Preeklamsi için

** Gebeliğin indüklediği Hipertansiyon (PIH) için

BULGULAR

Hastalar maternal yaş, doğum sayısı, gebelik haftası, doğum ağırlığı ve doğum haftası açısından karşılaştırıldı. Üç grup (kontrol, geçici hipertansiyon, preeklamsi) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Roll-over testinin hipertansif gebeleri önceden saptamadaki tanılabilir değerleri de Tablo 1'de verilmiştir. Tablo 2'de ise bu çalışmada saptanan tanı değerleri literatürle karşılaştırılmıştır.

Fibronektinin erken tanıdaki rolünü saptamak amacıyla karşılaştırmalı testler yapmadan önce gebe popülasyonumuzda plazma fibronektin düzeylerinin gebelik haftalarına göre değişimi araştırıldı. Çalışmaya alınan tüm gebelerdeki fibronektin düzeyleri ortalama 348.56 ± 84.32 mg/l (178-594) olarak bulundu. Gebelik haftalarına göre değişim ve standart deviasyonları Şekil 1'de gösterilmektedir.

Hasta gruplarında, plazma fibronektin düzeylerini incelediğimizde, hipertansiyon gelişen gebelerle gelişmeyenler arasında istatistiksel fark gözlemedik (Tablo 3). Ancak preeklampşik gebelerde fibronektin düzeylerinin (460.71 ± 75.22) kontrol grubundan (335.03 ± 78.73) anlamlı oranda yüksek olduğunu saptadık ($p<0.01$).

Fibronektin için cut-off değeri olarak literatürde 400 ve 450 mg/l önerilmiştir. Biz kendi popülasyonumuzdaki cut-off değerini saptamak için "Relative (re-

Tablo 3. Grupların Fibronektin Değerleri Açısından Karşılaştırılması

GRUPLAR (n)	Ortalama (mg/l)	Standart Deviasyon	değişim Genişliği	p
Kontrol (94)	335.03	78.73	(178-504)	-
Geçici HT (20)	335.50	80.89	(185-457)	$p>0.05$
Preeklamsi (7)	460.71	75.22	(294-507)	$p<0.01$
Gestasyonel HT (27)	367.96	95.99	(185-507)	$p>0.05$

(HT=Hipertansiyon)

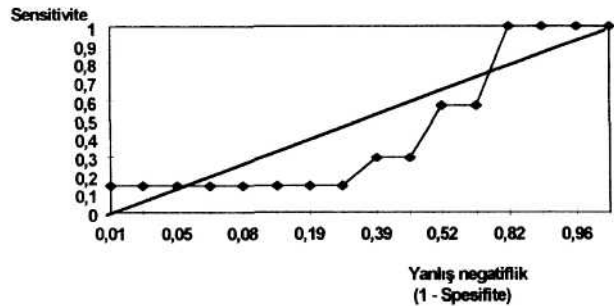
ceiver) Operating Characteristics" (ROC) eğrilerini oluşturduk. İdeal bir tarama ya da erken tanı testinin ROC eğrisinin grafiğin üst yarısındaki üçgende yer alması gereklidir. Plazma fibronektin düzeylerinin erken tanıdaki rolü için bu eğri oluşturulduğunda istenen özelliklere uyduğu gözlemlendi. Cut-off değeri olarak, en düşük yanlış negatiflik değerinde en yüksek sensitiviteyi gösteren 450 mg/Tnin kullanılması uygun bulundu (Şekil 2).

Saptanan bu cut-off değeri göz önüne alındığında hasta gruplarındaki sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif tanı değerleri ve relatif risk Tablo 4'de gösterilmiştir. Geçici hipertansiyon grubunda ve sensitivite değerlerinin ve relatif riskin ne kadar düştüğü gözlenmektedir. Çalışmamızda elde edilen değerler daha önce bildirilen sonuçlarla karşılaştırılarak Tablo 5'te sunulmuştur.

Bu çalışmada ayrıca, idrar kalsiyum/kreatinin oranlarının erken tanıda kullanılıp kullanılmayacağı da araştırılmıştır (Tablo 6). Ancak, gruplar arasında anlamlı bir fark elde edilememiştir ($p>0.05$).

Fibronektin için çizilen ROC eğrisinin bir benzeri kalsiyum/kreatinin oranları için de oluşturulmuş ve Şekil 3'te gösterilmiştir. Burada görüldüğü gibi eğri grafiğin alt yarısında yer aldığı için testin bir tarama ya da erken tanı testi olarak yararı azdır. Yani, sensitivitenin yüksek olduğu durumlarda yanlış negatiflik oranı da yüksek bulunmaktadır. Bu da testin güvenilirliğini azaltmaktadır. Bu durum Tablo 7'de cut-off değeri 0.04 ve 0.2 alınarak özetlenmiştir. Tablo 8'de çeşitli yazarlar tarafından kalsiyum/kreatinin oranları için bildirilen prediktif değerler izlenmektedir. Karşılaştırma yapabilmek amacıyla cut-off değeri bizim olgularımızda da 0.04 olarak seçilmiştir.

Son olarak testlerin birlikte kullanılmasının tanı değerlerine etkisi incelendi. İdrar kalsiyum/kreatinin oranlarının prediktif değerleri yetersiz bulunduğundan yalnızca roll-over testi ve fibronektin düzeyleri değerlendirildi. Bunun için hastalar iki gruba ayrıldı.



Şekil 3. Çeşitli cut-off değerleri göz önünde tutulduğunda kalsiyum/kreatinin oranlarının sensitivite ve yanlış negatiflik değerlerinin ROC eğrisinde dağılımı.

Tablo 4. Gebelik Hipertansiyonunu Saptamada Fibronektin Düzeylerinin Tanısal Değeri (cut-off 450 mg/l)

	Sensitivite %	Spesifite %	PPD %	NPD %	RR
Preeklampsi	85.71	89.06	30.00	99.13	34.50
Geçici HT	4.00	89.06	6.67	82.61	0.38
Gestasyonel HT	21.88	89.06	33.33	82.01	1.85

(HT= Hipertansiyon)

(PPD= Pozitif Prediktif Değer, NPD= Negatif Prediktif Değer, RR= Relatif Risk)

Roll-over testi (-) olan hastalar ve fibronektin düzeyi < 450 mg/l olan hastalar için grup,, roll-over testi (+) ve/veya fibronektin düzeyleri > 450 mg/l olan hastalar diğer grup olarak alındı (Tablo 9). Sonuçta, her iki testin birlikte kullanımının ek bir fayda getirmediği gözlemlendi.

TARTIŞMA

İdeal bir prediktif test; gebeliğin erken dönemlerinde uygulanabilecek şekilde basit, kolay, ucuz, non-invazif olmalıdır. Tekrarlandığında benzer sonuçlar alınabilmelidir. Ayrıca, sensitivitesi ve pozitif prediktif değeri yüksek olmalıdır. Maalesef, bu kriterlerin hepsine uygun olanı yoktur. Bu nedenle testin klinik veya araştırma bazındaki kullanıma amacı dikkate alınmalıdır. Bizim amacımız, çalıştığımız 3 parametre içinde, terapötik girişimlere olanak veren bir testin olup olmadığının araştırılmasıydı.

Roll-over yöntemi böyle bir testin taşınması gereken özelliklerden ucuzluk, kolay uygulanabilirlik ve noninvaziv olmak gibi avantajlara sahipti. Normal gebelerde görülen vasküler duyarsızlık preeklampside kaybolmaktadır (4). Roll-over testi, bunun gösterilmesi amacıyla yapılan bir biyofiziksel vazokonstriksiyon testidir. Testin 28-32. gebelik haftalarında yapılması önerilmiştir. Bunun nedeni, normal gebelerde, anjiotensin 2'ye duyarsızlığın en belirgin olarak 28-32. gebelik haftalarında olduğunun Anjiotensin II infüzyonuna pressor yanıtın araştırıldığı çalışmalarla gösterilmesidir (5).

Testin popülerite kazanmasından sonra yapılan birçok çalışmada sonuçlar arasında büyük farklılıklar göze çarpmaktadır (6-18) (Tablo 2). Bunun çeşitli nedenleri olabilir. Kan basıncı ölçüm farkları, çalışma gruplarının seçimi, hastaların pariteleri, yaş, ırk gibi nedenler yanında çalışma popülasyonundaki gestasyonel hipertansiyon insidensinin farklılığı bu değişkenliği açıklayabilir (7,18,19). Bizim çalışma grubumuz, multipar ve primipar tüm gebeleri kapsamaktaydı ve hasta grupları arasında parite açısından bir fark yoktu. Roll-over testi uygulanan hastalarda gestasyonel hipertansiyon insidensi % 22.1, preeklampsi insidensi ise % 5.3 idi. Genellikle insidens arttıkça sensitivitenin de arttığı gözlenmektedir. Bununla birlikte, benzer gruplarda da tanı değerleri değiş-

kenlik gösterebilmektedir. İdeal bir erken tanı testinin terapötik girişimlere kolaylık sağlayacak bir test olarak kabul görmesi için ucuz, kolay ve noninvaziv olması yanında yüksek sensitivite göstermesi öngörülmektedir. Roll-over testi için literatürdeki veriler değişmekle birlikte genellikle sensitivite düşük-orta düzeylerde (Tablo 3). Bizim çalışmamızda da % 29 civarında (preeklampsi grubu için % 40) bulunmuş-tur, verilerimizle, roll-over testi ile hipertansif olacak grubun saptanması ve aspirin vb. birtakım preventif tedavi metodlarıyla hastalığın ve/veya komplikasyonların bu hastalarda ortaya çıkmadan önlenmesine olanak tanınması mümkün gibi gözükmemektedir. Test, ancak, normotansif kalacak olan gebeleri saptamada yararlı olabilir.

Preeklampside, endotel hücre fonksiyonlarının önemi ve endotel hasarının rolü bugün artık kabul edilmiştir (20-21). Fibronektin ile preeklampsisine ait bulgular birçok araştırmacının dikkatini bu glikoproteine yöneltmiştir (22-31). Erken tanıdaki rolü de incelenmiştir (23-30). Çalışmamızda bu ümit verici sonuçlardan cesaret alarak preeklampsi erken tanısında fibronektin düzeylerinin prediktif değerleri araştırılmıştır.

Fibronektinin normal düzeyleri 200-400 mg/l civarında bildirilmektedir (23,31)- Bizim çalışmamızda plazma fibronektin düzeyi ortalaması 348.56±84.32 bulundu. Çalışma gruplarında en yüksek ortalama değer (460.71±75.22) preeklampsi grubunda idi. Bu değer kontrol grubundaki gebelerle karşılaştırıldığında (335.03±78.73) anlamlı derecede yüksekti (p<0.01). Ancak, geçici hipertansiyon görülen vakalar ve tüm hipertansif gebeler değerlendirildiğinde normotensif olgulardan anlamlı bir farklılık yoktu (p>0.05).

Ballegeer ve ark. çalışmasında fibronektin düzeylerinin preeklampsi belirtilerinden 4 hafta önce yükseldiği ancak bu değer, klinik semptomların başlamasına kadar giderek arttığı gösterilmiştir (23). Çalışmamızda bu süre 26.5±19.3 olarak saptanmıştır. Ancak, olgularımız arasında, preeklampsi gelişen yeterli sayıda hasta bulunmadığı, gebelerde önceki fibronektin düzeyleri de bilinmediği için sonuçları temkinli karşılamak gerekmektedir. Burada önemli olan konu, testin pozitif çıktığı gebelerde preeklampsi gelişimini önleyecek preventif tedavi alternatiflerinin yararlı olup olamayacağını göstermektir. Fibronektin kon-

Tablo 5. Fibronektinin Preeklampsiyi Önceden Saptamadaki Prediktif Değerleri (Literatürle Karşılaştırma)

Yazarlar	Yıl	Hasta sayısı	(%) PE insidensi	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	PPD (%)	NPD (%)
Lazarchick	1986	40	42	94	100	100	100
Ballegeer ve ark.	1989	120	27	97	94	86	99
Gold ve ark.	1991	42	17	57	94	86	92
Stubbs ve ark.	1991	212	34	30	75	39	67
Akgül ve ark.	1993	30	20	100	96	86	100
Bu çalışma**	1995	121	5.8	85.7	89.1	30.0	99.1
		121	22.3	21.9	89.1	33.3	82.0

(PPD= Pozitif Prediktif Değer, NPD= Negatif Prediktif Değer, RR= Relatif Risk)

* Preeklampsi (PE) için

** Gebeliğin İndüklediği Hipertansiyon (PIH) için

Tablo 6. Hasta Gruplarında İdrar Kalsiyum/Kreatinin Oranları

	Ortalama	Standard Deviasyon	Değişim Genişliği	P
Geçici HT	0.32	0.17	(0.08-0.79)	p>0.05
Preeklampsisi	0.25	0.12	(0.04-0.40)	p>0.05
Kontrol	0.32	0.25	(0.06-1.73)	-
Gestasyonel HT	0.30	0.16	(0.04-0.79)	p>0.05

(HT=Hipertansiyon)

sansasyonlarının preeklampsisi erken tanısında yararlı kesin olarak belirlenirse ya da en azından bu doğrultuda kanıtlar çoğalırsa, ileride gerçekleştirilecek çalışmalarda düzeyin yüksek seyrettiği gebelere uygulanacak prevantif tedavinin (düşük doz aspirin gibi) preeklampsisi gelişimini önlemede yeterliliği kanıtlanabilir.

Fibronektinin cut-off değeri olarak literatürde genellikle 400 mg/l değeri önerilmektedir (25,26). Ancak 450 mg/l'yi bildirenler de vardır (23). Çalışma grubumuzda ideal cut-off değeri olarak 450 mg/dl bulundu (Şekil 2). Daha sonra, bu değer baz alınarak prediktif değerler hesaplandı. Sonuçlar Tablo 4'te gözlenmektedir. Fibronektin düzeyleri, preeklampsisi semptomları gösteren bireyler için oldukça yüksek sensitivite (% 85,71) ve spesifite (% 89,06) gösteriyordu. Pozitif tanı değeri de % 30 idi. Sensitivite ve spesifitenin yüksek olması güvenilirliği artırmaktadır. Ancak, pozitif testin prediktif değerinin düşük olması (% 30) pozitif testle bir hastanın doğru olarak önceden tahmin edilmesi için gereken maliyetin artmasına yol açar. Geçici hipertansiyon da dikkate alındığında oldukça düşük (% 4) sensitivite ve pozitif tanı değerleri gösterdi. Elde edilen bulgulara göre fibronektin ancak, preeklampsisi gelişebilecek gebeleri önceden saptamada faydalı olabilir. Bu sonuç, belki de gebeliğe bağlı hipertansiyonun en hafif grubu olan geçici hipertansiyon grubunda vasküler endotelde henüz bir hasarın ya da birtakım patofizyolojik değişikliklerin ortaya çıkmadığını göstermektedir. Şiddetli preeklampsisi olgularında ve proteinürik preeklampsiste fibronektin düzeylerinin daha yüksek olduğu iddia edilmektedir (23,25). Bu da preeklampsisi şiddetinin fibronektin düzeyi ve dolayısıyla damar endotel hasarının derecesi ile ilişkili olduğu düşüncesini desteklemektedir.

Preeklampsisi önceden saptamada fibronektinin prediktif değeri ile ilgili literatürde bugüne kadar yapılan çalışmalar Tablo 4'te verilmiştir (23,25,28). Sonuçlar, özellikle preeklampsisi belirti ve bulguları gösteren hipertansif gebelerin önceden saptanmasında fibronektinin faydalı olabileceğine işaret etmektedir. Ancak, bu görüşü teyid etmeyenler de var-

dır. Konuyla ilgili daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu inkar edilemez.

Araştırmanın, idrar kalsiyum/kreatinin oranlarının preeklampsisi erken tanısındaki prediktif değerini saptamaya yönelik olan bölümünde elde ettiğimiz sonuçlar maalesef umut ettiğimiz gibi olmamıştır. Hasta gruplarında idrar kalsiyum/kreatinin oranları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 6). Yine cut-off değeri bulmak için yararlandığımız ROC eğrisi, idrar kalsiyum/kreatinin oranının tarama ve erken tanı amacıyla kullanılmasının hiçbir avantaj getirmediğini ortaya koymuştur. Literatürde de ilk çalışmalarından yapılan araştırmalar tatminkar sonuçlar vermemiştir (18,32-38) (Tablo 8). Türk toplumunda yapılan bir başka çalışmada alınan sonuçlar ise bizim çalışmamıza göre daha ümit verici görünmektedir (39).

Çalışmamızın amaçlarından bir diğeri de incelemeye alınan bu üç testin birlikte kullanımları durumunda prediktif değerlerindeki farklılaşmaların analiziydi. Ancak, kalsiyum/kreatinin oranlarının prediktif değerlerinin beklenenden düşük olması nedeniyle, sadece, fibronektin düzeyleri ve roll-over testinin birlikte kullanımının avantajları, dezavantajları tartışılmıştır (Tablo 9). Tabloda da görüldüğü gibi her iki testin birlikte uygulanmış olması fazladan artı değerler sağlamamıştır.

SONUÇ

Neticede, idrar kalsiyum/kreatinin oranının gebelik hipertansiyonu erken tanısında çok fazla prediktif bir değer taşımayacağı kabul edilmelidir. Roll-over testi sensitivitesinin düşük, spesifitesinin yüksek ol-

Tablo 7. Cut-off değerleri 0.04 ve 0.20 Olarak Alındığında Kalsiyum/Kreatinin Oranları Tanı Değerlerindeki Değişiklikler

	Geçici HT		PE		Geçici HT + PE	
Cut-off	Ca/Kre <0.04	Ca/Kre <0.20	Ca/Kre <0.04	Ca/Kre <0.20	Ca/Kre <0.04	Ca/Kre <0.20
Sensitivite (%)	4.00	28.00	14.29	28.57	6.25	28.13
Spesifite (%)	99.22	60.94	99.22	60.94	99.22	60.94
PPD (%)	50.00	12.28	50.00	3.85	66.67	15.25
NPD	84.11	81.25	95.49	93.98	80.89	77.23
RR	3.15	0.65	11.08	0.64	3.49	0.67

Tablo 8. Kalsiyum/Kreatinin Oranının Preeklampsisi Önceden Saptamadaki Prediktif Değerleri (Literatürle Karşılaştırma)

Yazarlar	Yıl	Hasta sayısı	(%) PE insidensi	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	PPD (%)	NPD (%)
Rodriguez ve ark.	1988	88	11	70	95	64	96
Sanchez-Ramos ve ark.	1991	99	8	88	84	32	99
Conde-Agudelo ve ark.	1994	445	1333*	78	5	97	93
Baker ve ark.	1994	500	8	31*	55	54	?
Bu çalışma**	1995	121	5.8	43**	52	51	?
		121	22.3	4.0	99.2	50.0	84.1
				6.3	99.2	66.7	80.9

(HT= Hipertansiyon, PPD=Pozitif Prediktif Değer, NPD=Negatif Prediktif Değer, RR=Relatif Risk)

* Preeklampsisi için

** Gebeliğin indüklediği Hipertansiyon (PIH) için

Tablo 9. Roll-over Testi ve Fibronektin Düzeyleri Birlikte Ele Alındığında Tanı Değeri

	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	PPD (%)	NPD (%)	RR
Geçici Hipertansiyon	36.00	79.69	25.71	86.44	1.90
Preeklampsi	85.71	79.69	18.75	99.03	19.31
Gestasyonel Hipertansiyon	0.47	0.80	0.37	0.86	2.56

(PPD=Pozitif Prediktif Değer, NPD=Negatif Prediktif Değer, RR=Relatif Risk)

masından dolayı hipertansiyon gelişecek gebelerden çok gelişmeyecekleri belirlemede yararlı olabilir. Fibronektin ise geçici hipertansiyon grubuna girecek olgularımızın önceden tahmininde yetersiz kalmış olmasına karşın preeklampsi erken tanısında, prediktif değerinin öbür erken tanı testlerine kıyasla çok yüksek saptanmasından dolayı klinikte en fazla yararlanılabilecek yöntem olarak gözükmektedir. Testlerin birlikte kullanıma da ek bir fayda getirmemiştir.

KAYNAKLAR

- Friedman SA: Preeclampsia: a review of the role of prostaglandins. *Obstet Gynecol* 71: 122-137, 1988.
- Dekker GA, Sibai BM: Low-dose aspirin treatment in the prevention of preeclampsia and fetal growth retardation: rationale, mechanisms, and clinical trials. *Am J Obstet Gynecol* 168: 214-227, 1993.
- Repeke JT: Prevention of Preeclampsia. *Clin Perinatol* 18: 779-792, 1991.
- Gant NF, Daley GL, Chand S, Whalley PJ, MacDonald PC: A study of angiotensin II pressor response throughout primigravid pregnancy. *J Clin Invest* 52: 2682-2689, 1973.
- Gant NF, Chand S, Worley RJ, Whalley PJ, Crosby UD, MacDonald PC: A clinical test useful for predicting the development of acute hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 120: 1-7, 1974.
- Gusdon JP, Anderson SG, May WJ: A clinical evaluation of the "roll-over test" for pregnancy induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 127: 1-3, 1977.
- Karbhari D, Harrigan JT, LaMagra R: The supine hypertensive test as a predictor of incipient preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 127: 620-622, 1977.
- Marshall GW, Newman RL: Roll-over test. *Am J Obstet Gynecol* 127: 623-625, 1977.
- Phelan JP, Everidge GJ, Wilder TJ, Newman C: Is the supine pressor test an adequate means of predicting acute hypertension in pregnancy? *Am J Obstet Gynecol* 128: 173-176, 1977.
- Kassar NS, Aldridge J, Quirk B: Roll-over test. *Obstet Gynecol* 55:411-413, 1980.
- Kuntz WD: Supine pressor (roll-over) test: an evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 137: 764-768, 1980.
- Thurnau GR, Dyer A, Depp OR, Martin AO: The development of a profile scoring system for early identification and severity assessment of pregnancy induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 146: 406-416, 1983.
- Turnbridge RDG: Pregnancy associated hypertension, a comparison of its prediction by "Roll-over test" and plasma noradrenaline measurement in 100 primigravidae. *Br J Obstet Gynecol* 90: 1027-1032, 1983.
- Degani S, Abinader E, Eibschitz I, Oettinger M, Shapiro I, Sharf M: Isometric exercise test for predicting gestational hypertension. *Obstet Gynecol* 65: 652-654, 1985.
- Reiss RE, Tizzano TP, O'Shaughnessy RW: The blood pressure course in primiparous pregnancy: a prospective study of 383 women. *J Reprod Med* 32: 523-526, 1987.
- Marya RK, Rathee S, Mittal R: Evaluation of three clinical tests for predicting pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 158: 683-684, 1988.
- Dekker GA, Makovitz JW, WaUenburg HCS: Prediction of pregnancy-induced hypertensive disorders by angiotensin II sensitivity and supine pressor test. *Br J Obstet Gynaecol* 97: 817-821, 1990.
- Conde-Agudelo A, Lede R, Belizan J: Evaluation of methods used in the prediction of hypertensive disorders of pregnancy. *Obs tet Gynecol Survey* 49: 210-222, 1994.
- Dekker GA, Sibai BM: Early detection of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 165: 160-172, 1991.
- Friedman SA, Taylor RN, Roberts JM: Pathophysiology of preeclampsia. *Clin Perinatol* 18: 661-682, 1991.
- Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK: Preeclampsia: An endothelial disorder. *Am J Obstet Gynecol* 161: 1200-1204, 1989.
- 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.
- Ballegeer V, Spitz B, Kieckens L, Moreau H, Van Assche A, Collen D: Predictive value of increased plasma levels of fibronectin in gestational hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 161: 432-436, 1989.
- Ballegeer VC, Spitz B, De Baene LA, Van Assche AF, Hidajat M, Criel AM: Platelet activation and vascular damage in gestational hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 166: 629-633, 1992.
- Lazarchick J, Stubbs TM, Romein BA, Van Dorsten JP, Loadhold CB: Predictive value of fibronectin levels in normotensive gravid women destined to become preeclamptic. *Am J Obstet Gynecol* 154: 1050-1052, 1986.
- Akgül C, Salmayenli N, İbrahimoglu L, Sivaslı A, Çizmecioglu F: Preeklampsi erken tanısında plazma fibronektin konsantrasyon tayini önemi. *T Klin Jineköl Obst* 3: 10-12, 1993.
- Gold DB, Marinoff DN, Brubaker DB, Rappaport VJ, Talken M, Rose KL, Ross MG: Prediction of pregnancy-induced hypertension with two methods of fibronectin measurement (abstr). *Am J Obstet Gynecol* 164: 274, 1991.
- Stubbs TM, Lazarchick J, Miller MC, Lee FC, Janszen D: Plasma fibronectin: not a useful marker for preeclampsia (abstr). *Am J Obstet Gynecol* 164: 277, 1991.
- Lockwood CJ, Peters JH: Increased levels of EDI+cellular fibronectin precede the clinical signs of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 162: 358-362, 1990.
- Taylor RN, Cromblehome WR, Friedman SA, Jones LA, Casal DC, Roberts JM: High plasma cellular fibronectin levels correlate with biochemical and clinical features of preeclampsia but cannot be attributed to hypertension alone. *Am J Obstet Gynecol* 165: 895-901, 1991.
- Eriksen HO, Hansen PK, Brocks V, Jensen BA: Plasma fibronectin concentration in normal pregnancy and preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 66: 25-28, 1987.
- Taufield PA, Ales KL, Resnick LM, Druzin ML, Gertner JM, Laragh JH: Hypocalciuria in preeclampsia. *N Engl J Med* 316: 715-718, 1987.
- Baker PN, Hackett GA: The use of urinary albumin-creatinine ratios and calcium-creatinine ratios as screening tests for pregnancy-induced hypertension. *Obstet Gynecol* 83: 745-749, 1994.
- Huikoshoven FJM, Zuijderhoudt FMJ: Hypocalciuria in hypertensive disorder in pregnancy and how to measure it. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 36: 81-85, 1990.
- Raniolo E, Phillipou G: Prediction of pregnancy-induced hypertension by means of the urinary calcium: creatinine ratio. *Med J Aust* 158: 98-100, 1993.
- Rodriguez MH, Masaki DI, Mestman J, Kumar D, Rude R: Calcium/creatinine ratio and microalbuminuria in the prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 159: 1452-1455, 1988.
- Roelofsens JMT, Berkel GM, Uttendorfsky OT, Siegers JFG: Urinary excretion rates of calcium and magnesium in normal and complicated pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 27: 227-236, 1988.
- Sanchez-Ramos L, Sandroni S, Andres FJ, Kaunitz AM: Calcium excretion in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 77: 510-513, 1991.
- Müngen E, Yergök YZ, Ertekin AA, Gültepe M, Ülgenalp İ: Preeklampsinin önceden belirlenmesinde idrarda kalsiyum-kreatinin oranının değeri. *Perinatoloji Dergisi* 2: 116-120, 1994.