

44638

T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM  
ANABİLİM DALI

**GEBELİĞİN İNDÜKLEDİĞİ HİPERTANSİF OLGULARDA  
BAZI ERKEN TANI METODLARININ  
(PLAZMA FİBRONEKTİN'İ, İDRAR KALSİYUM/KREATİNİN ORANI VE ROLL-OVER TESTİ)  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**DR. İZZET ŞAHİN**

ANKARA-1995

## ÖNSÖZ

*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim sırasında benim ve arkadaşlarımla yetişmesi için özveriyle emek sarfeden, kişisel olarak ta yadsınamayacak yardımlarını gördüğüm sayın hocam Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr.Mülazım YILDIRIM'a, uzmanlık tezimin hazırlanmasında titizlikle bana yol gösteren tez danışmanım Prof. Dr. Özdemir HİMMETOĞLU'na, yetişmemdeki katkıları yanında her açıdan desteklerini esirgemeyen hocalarımla Prof.Dr.Kutay BİBEROĞLU, Doç.Dr.Haldun GÜNER, Doç.Dr.Akgün YILDIZ, Doç.Dr.Rifat GÜRSOY , Doç.Dr.Onur KARABACAK ve Y.Doç.Dr.Bülent Traş'a, klinik çalışmalar sırasında bana yardımcı olan araştırma görevlisi arkadaşlarıma, ayrıca laboratuvar çalışmalarının büyük bölümünü üstlenen Mikrobiyoloji ve İmmunoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Cengiz GÜLSAYIN'a ve tezimin her aşamasında katkı ve desteği bulunan eşim Dr. Feride İffet ŞAHİN'e teşekkür borçluyum.*

## *İÇİNDEKİLER*

<i>I-</i>	<i>GİRİŞ.....</i>	<i>3</i>
<i>II-</i>	<i>GENEL BİLGİLER.....</i>	<i>5</i>
<i>III-</i>	<i>GEREÇ VE YÖNTEM.....</i>	<i>20</i>
<i>IV-</i>	<i>BULGULAR.....</i>	<i>24</i>
<i>V-</i>	<i>TARTIŞMA VE SONUÇ.....</i>	<i>36</i>
<i>VI-</i>	<i>ÖZET.....</i>	<i>50</i>
<i>VII-</i>	<i>İNGİLİZCE ÖZET.....</i>	<i>51</i>
<i>VII-</i>	<i>KAYNAKLAR.....</i>	<i>52</i>

## *GİRİŞ ve AMAÇ*

Normalde, gebelik fizyolojik bir olay olarak kabul edilmekle birlikte, eksojen ve endojen çeşitli faktörlerle olumlu veya olumsuz yönde etkilenebilmektedir. Doğum hekiminin görevi, bunları hem anne hem de fetus lehine en iyi şekilde değerlendirmek ve gebeliğin fizyolojik seyrinde devam etmesini sağlamaktır. Olabilecek problemler çeşitli metodlarla önceden tahmin edilebilirse, obstetrisyen soruna zamanında müdahale etme olanağı kazanmış olur.

Son zamanlara kadar gebeliğin indüklediği hipertansiyonun erken tanısı bilimsel merak dışında klinik önem taşımıyordu. Ancak, preeklampsi patogenezinde prostaglandinlerin (özellikle tromboksan ve prostasiklin) rolünün daha fazla anlaşılması sonucu (27), yüksek riskli gebelere düşük doz aspirin verilmesinin preeklampsi gelişimini önleyebildiği gösterildi (21,86). Ayrıca, daha başka tedavi seçeneklerinin de preeklampsinin önlenmesinde faydalı olabileceği bildirildi (62). Bu gelişmeler, preeklampsinin erken tanısı için önerilen uygulamalara hız kazandırmıştır. Nihayet, hipertansif olguların önceden tahmin edilebilmesi için çeşitli yöntemler rapor edilmeye başlanmıştır (20, 52). Klinik, biyokimyasal ve biyofizik uygulamaları içeren tüm bu araştırmalarda görüş birliğine varılmış ideal bir test henüz ortaya konamamıştır. Ancak, konuyla ilgili çalışmalar hızla artmaktadır.

Roll-over testi, preeklampsinin erken tanısında önerilen ilk klinik testlerden biri olma özelliğini taşımaktadır. Preeklampsinin önceden tahmin edilmesinde faydalı olduğu ilk kez 1974'de bildirilmiş (31); daha sonra tanısal değeri birçok araştırmacı tarafından da irdelenmiştir (18, 19, 34, 39, 40, 43, 49, 50, 55, 61, 80, 82).

Son yıllarda, damar endotelindeki birtakım değişikliklerin preeklampside görülen bazı belirtilerle yakından ilişkili olduğunu kanıtlayan veriler giderek artan sayıda ortaya konmaktadır (29, 63). Plazma fibronektin düzeylerinin preeklampside arttığı ise ilk defa Stubbs ve ark. tarafından bildirildi (74). Daha sonra, vasküler hasarın bir göstergesi olarak sunulan bu glikoprotein preeklampsi erken tanısındaki muhtemel rolü araştırılmaya başlandı. Ayrıca, birçok araştırmacı, serum fibronektin düzeyinin henüz preeklampsinin klinik belirtileri ortaya çıkmadan da yükseldiğini gösterdi (6, 7, 44, 45, 79).

Böyle hastalarda saptanan ilginç bulgulardan bir diğeri ise üriner kalsiyum atılımındaki azalmadır. Preeklampside günlük idrar kalsiyum miktarının, normal gebelere göre anlamlı oranda düşük olduğu tesbit edilmiştir (78). Bu bulgunun preeklampsi erken tanısında kullanılabilirliği çeşitli araştırmacılar tarafından incelenmiştir. Bazı yazarlar tarafından faydalı bulunmasına karşın, bazıları da olumsuz sonuçlar bildirmiştir (5, 37, 58, 65, 66, 70).

Yukarıdaki yöntemlerden herhangi birinin preeklampsi gelişebilecek gebeleri önceden tahmin etmedeki yararını ortaya koymanın, hastalığın önlenmesine yönelik birtakım tedavi alternatifleri sağlayacağı düşünülebilir. Bu noktadan hareketle çalışmamızda, preeklampsi gelişebilecek hastaların önceden saptanması amacıyla roll-over testi, serum fibronektin düzeyleri ve idrar kalsiyum/kreatinin oranları değerlendirildi. Elde edilen sonuçların, ileride yapılacak daha kapsamlı araştırmalara öncü olacağı umudunu taşıyoruz.

## ***GENEL BİLGİLER***

### ***GEBELİK VE HİPERTANSİYON***

Hipertansiyon, gebeliğin en sık görülen medikal komplikasyonlarının başında gelmektedir. Tüm gebeliklerin yaklaşık %7-10'unda görülür (22, 52). Preeklampsi ise tüm gebelerin %5'inde gelişir (17, 52). Parite, ırksal ve çevresel faktörler insidensi etkilemektedir.

Gebelikte hipertansiyon, fetomaternal morbidite ve mortaliteyi arttıran en önemli nedenlerin başında gelir. Kanama ve infeksiyonla birlikte maternal mortalitenin en sık 3 nedeni arasında yer alır. Gelişmiş ülkelerde, preeklampsinin yaklaşık %10-20 oranında maternal ölüme yol açtığı bildirilirken (4, 76), gelişmekte olan ülkelerde bu oran %30'u bulabilmektedir (23).

### ***SINIFLAMA***

National High Blood Pressure Education Program (86) tarafından 1990 yılında bildirilen sınıflamaya göre gebeliğin indüklediği hipertansiyon:

- 1.Kronik Hipertansiyon,
- 2.Preeklampsi-Eklampsi,
- 3.Kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsi (süperempoze),
- 4.Transient (geçici) hipertansiyon olarak ayrılmıştır.

*Gebeliğin indüklediği hipertansiyon (Pregnancy-Induced Hypertension = PIH)* tanısı kan basıncı 140/90 mmHg ve üzerinde olduğu zaman konmaktadır. Gebelik öncesi değerlere göre, sistolik basınçta 30 mmHg, diastolik basınçta 15 mmHg artış olması (en az iki ayrı ölçümde, 6 saat

veya daha seyrek aralıklarla) gebeliğin indüklediği hipertansiyon olarak yorumlanır (17). Preeklampsinin diğer bulguları olmaksızın sadece kan basıncı artmışsa bu *geçici hipertansiyon*'dur.

*Preeklampsi* tanısı ise, klasik olarak bilindiği gibi, gebelik hipertansiyonu gelişen vakalarda kan basıncı artışına ek olarak generalize ödem veya, proteinürinin olması ile konmaktadır (60, 86). Proteinüri, 24 saatlik idrarda 300 mg'dan, veya 6 saatten daha seyrek aralıklarla alınmış en az iki idrar örneğinde 100 mg/dl'den fazla protein bulunması olarak tanımlanır.

*Kronik Hipertansiyon* tanısını koymak, eğer hasta gebeliğin ikinci yarısına kadar görülmemişse güçlük gösterir. Gebelerde 2. trimesterde ve 3. trimester başlarında kan basıncı genellikle düşüktür. Bu nedenle, ilk kez 20. haftada görülen bir kronik hipertansif hastanın kan basıncı normal bulunabilir (17).

*Kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsi (superempoze)*, varolan kronik hipertansiyonun gebelik sırasında (24. haftadan sonra) kötüleşmesi, tabloya proteinüri ve/veya patolojik ödemin de eklenmesidir. Gebelik öncesine göre diastolik kan basıncında en az 15 mmHg, sistolik kan basıncında en az 30 mmHg artış olması ile karakterizedir ( 17).

### ***ETİYOLOJİ - PATOFİZYOLOJİ***

Preeklampsi erken tanısında kullanılan yöntemlerin ve hastalık ortaya çıkmadan önlenmesine yönelik uygulamaların anlaşılması için etiyolojisine ve patofizyolojisine değinmek gerekmektedir. Gebelikte sık görülen bir patoloji olmasına karşın preeklampsinin etiopatogenezi hakkında henüz ortaya konmuş kesin görüşler yoktur. Hastalığın oluşumu bazı teori ve hipotezlerle açıklanmaya çalışılmıştır.

### *Genetiğin Rolü*

Preeklampsinin kalıtsal olduğuna dair ipuçları vardır. Ancak, kalıtımın şekli halen tartışmalıdır. Otozomal resesif (14, 35) veya inkomplet penetranslı dominant bir geçiş (3) söz konusu olabilir. Ayrıca, hastalardaki genetik eğilim multifaktöriyel kalıtım ile de açıklanabilir.

### *İmmunolojik yönüyle preeklampsi*

Preeklampsi gelişiminde immunolojik mekanizmaların da rol oynayabileceği düşünülmektedir (22, 59, 73). Hastalık nulliplarlarda, farklı eşten olan gebeliklerde, kontrasepsiyon için bariyer yöntemleri seçenlerde daha sıktır. Bu durumda, maternal dokuların önceden paternal antijenlerle karşılaşması önlenmekte ve fetal (paternal) allografta karşı beklenen immunolojik toleransı oluşturacak uyarı başlatılamamaktadır. Ayrıca, antifosfolipidler gibi bazı otoantikörlerin preeklampside artması vakaların otoimmün bir fenomenle ilişkisini akla getirmektedir (10, 24).

### *Trofoblast ve spiral arterler*

Normal gebede trofoblastlar uteroplasental yataktaki spiral arterleri invaze eder; ve bunları dilatasyona uğratarak kapasitans damarlarına çevirirler. Preeklamptik gebelerde, spiral arterlerin myometrial kısmının trofoblastlar tarafından invazyonunun oluşmadığı gösterilmiştir (56). Bu nedenle uteroplasental damarlarda beklenen vazodilatasyonun gelişmediği düşünülmektedir.

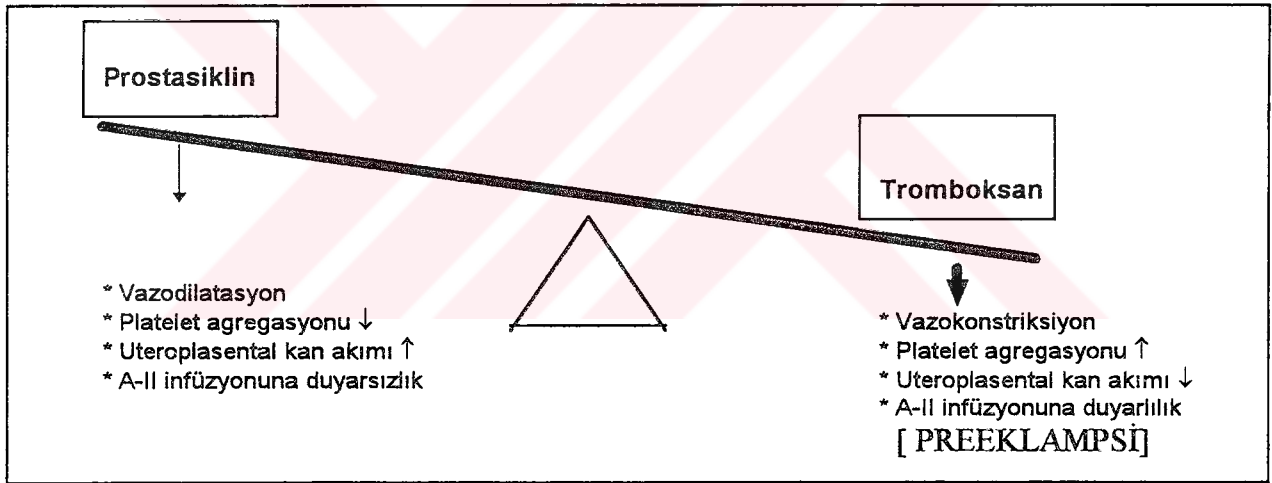
### *Vasküler Reaktivite*

İlk kez, 1961 yılında, intravenöz anjiotensin infüzyonu yapılan gebelerde normal kadınlara göre kan basıncının daha az yükseldiğini gösterdi (1). Normal gebelerde anjiotensin II (AII)'nin kan basıncını arttırıcı etkisine karşı relatif bir duyarsızlık söz konusuydu. Daha sonraları, bu cevapsızlığın



preeklampitik gebelerde azaldığı gösterildi (30). Preeklampside AII'ye duyarlılığın artması çeşitli mekanizmalarla açıklanabilir:

**Renin-Angiotensin-Aldosteron Sistemi:** Normal gebelikte kan basıncının idamesi için AII gereklidir. Gebede renin, aldosteron ve AII'nin plazma konsantrasyonları gebe olmayan kadına göre daha yüksektir. Voltüm kontraksiyonu olan preeklampitik gebelerde ise, açıklaması güç olmakla birlikte renin, aldosteron ve AII düzeyleri düşüktür (11). Plazma renin ve aldosteron düzeylerindeki düşüklüğe rağmen preeklampsi gelişen veya gelişecek hastalarda AII infüzyonuna karşı kan basıncında artış gözlenmektedir. Bu bulgu, hastalığın erken tanısı amacıyla anjiotensin duyarlılık testinin ortaya atılmasına neden olmuştur (30).



Şekil 1: Preeklampside Prostaglandin ve Tromboksan fonksiyonel dengesizliğinin sonuçları

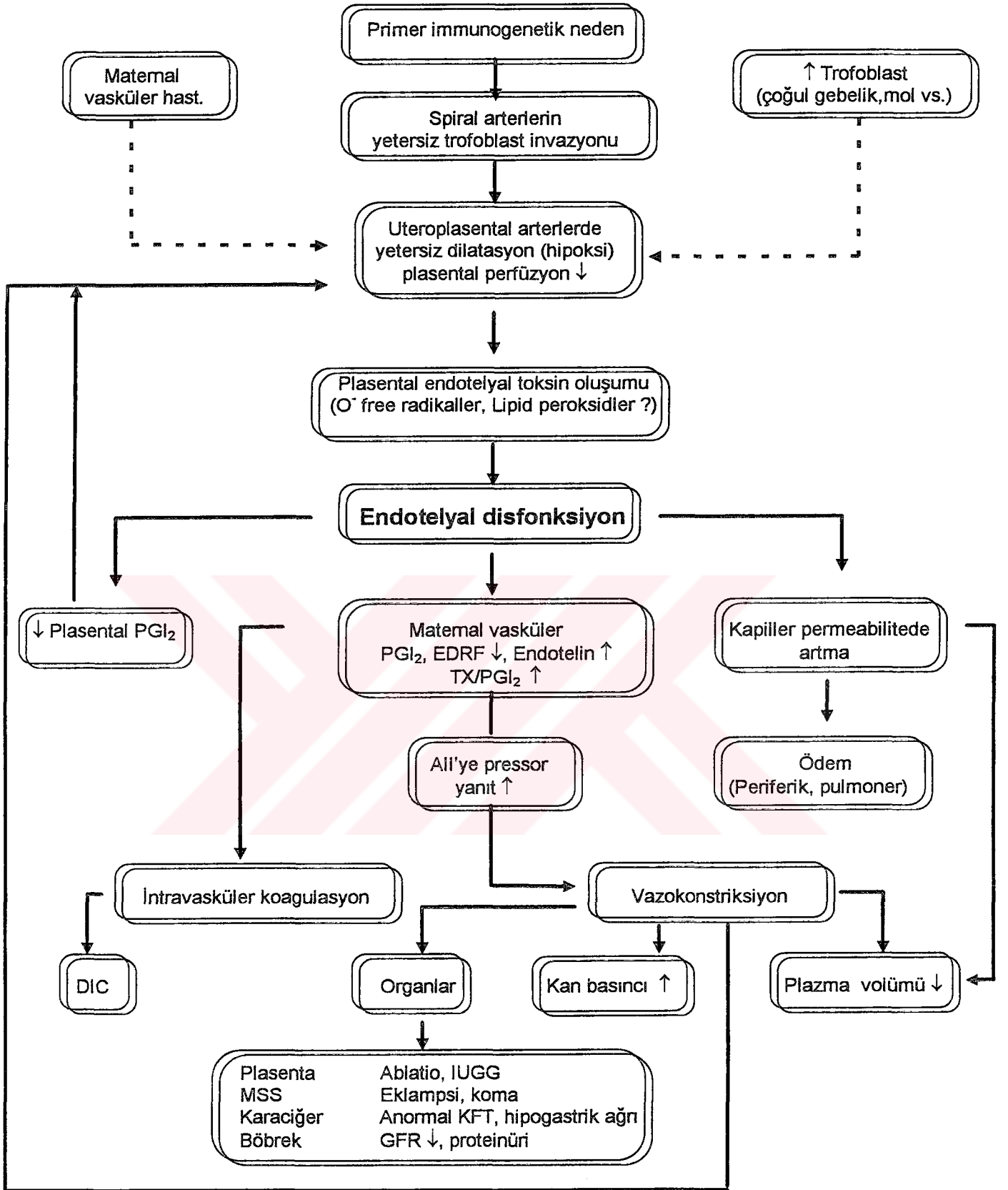
**Prostaglandinlerin rolü:** Normal gebelerde AII'ye karşı görülen duyarsızlığın, vasküler prostaglandin (PG) veya prostaglandin benzeri maddelerin sentezi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (17, 27, 48). Vazokonstriktör ve vazodilatatör prostanooidlerdeki fonksiyonel dengesizliğin (Şekil 1), preeklampsinin patofizyolojisinde major bir rolü olduğu bugün artık yaygın

şekilde kabul edilmektedir (84). Preeklampitik gebelerde  $TXA_2$ 'nin artması, buna karşın  $PI_2$  ile prostaglandin  $E_2$ 'nin ( $PGE_2$ ) azalması vazokonstriksiyona ve anjiotensin infüzyonuna karşı duyarlılığın artışına yol açmaktadır. Preeklampsinin önlenmesi için düşük doz aspirin kullanılması da  $TXA_2$  /  $PI_2$  dengesizliğinin düzeltilmesi amacıyla yöneliktir (83). Düşük doz aspirin,  $TXA_2$  sentezini belirgin ölçüde azaltırken,  $PI_2$  ve  $PGE_2$  yapımını kısmen bloke eder. Böylece relatif olarak artan bu iki vazodilatatör prostanoit, anjiotensin duyarsızlığının geri dönüşümünü sağlamaktadır.

**Kalsiyum:** Damar düz kaslarının kasılmasında rolü bilinen kalsiyumun gebelik hipertansiyonu ile ilişkili olabileceği düşüncesinden hareketle normal ve hipertansif gebelerde kalsiyum homeostazını inceleyen birçok araştırma yapılmıştır (5, 8, 9, 16, 26, 37, 53, 70, 71, 78). Kalsiyum alımı fazla olan toplumlarda preeklampsinin daha az görüldüğü ve oral kalsiyum verilmesi ile gebelerde kan basıncının düşürülebileceği öne sürülmüştür (8, 9, 46). Taufield ve ark. da preeklampitik gebelerde hipokalsiürinin varlığına işaret etmişlerdir (78). Hipertansif gebelerde oluşan hipokalsiürinin paratiroid hormon-kalsitriol aksından bağımsız olduğu ve muhtemelen intrinsek renal tubuler disfonksiyona bağlı olduğu düşünülmektedir (26). Bu durumdan, kalsiyumun tubuler reabsorbsiyonunu artıran renal PG'ler sorumlu tutulabilir. Covi ve ark. preeklampsi gelişen gebelerde görülen hipokalsiürinin  $PGE_2$  itrahi ile korele olduğunu saptamışlardır (16). Ayrıca, düşük doz kalsiyum glukonat verilmesinin insanlarda idrar  $PGI_2$  atılımını arttırdığı gözlenmiştir (51). Kawasaki ve ark. da diyetle kalsiyum eklenmesinin AII pressör yanıt duyarlılığını ve dolayısıyla preeklampsi gelişme riskini azalttığını bildirmişlerdir (41). Bu bulgular, vasküler reaktivitenin oluşumunda kalsiyum metabolizmasında meydana gelen bozuklukların etkili olabileceğine işaret etmektedir.

*Endotel hücre fonksiyonlarının rolü:* Endotelial hücreler fizyolojik olarak aktif çeşitli maddelerin salınımında rol oynayan dissemine bir organ olarak kabul edilmektedir. Bu maddeler arasında fibronektin, heparin sülfat, interlökin-1, doku plazminojen aktivatörü, endotelden kaynaklanan gevşetici faktör (Endothelium-derived relaxing factor = EDRF), trombosit aktive edici faktör ve endotelin sayılabilir (22). Endotelial hücre fonksiyonlarının ve endotel hasarının preeklampsi patofizyolojisindeki önemi ile ilgili kanıtlar her geçen gün artmaktadır (28, 42, 63, 64, 69, 74, 87). Araştırmacılar preeklampsinin muhtemelen immun mekanizma ile düzenlenen bir endotelial hücre disfonksiyonu olduğunu düşünmektedir. Bu immun mekanizmanın, vazoaaktif maddelerin yapımında değişikliklere yol açıp trombosit aktivasyonunu ve intravasküler koagülasyonu artırdığı öne sürülmüştür (63). Prostaglandin / tromboksan dengesizliği (84), fibronektin (74) ve endotelin düzeylerinin (42) artması, faktör VIII-ilişkili antijenin artması ve doku plazminojen aktivatöründeki değişiklikler (87) endotelial hasarın preeklampsi patogenezindeki önemini ortaya koyan bulgulardır. Fibronektin düzeylerinin preeklampsi klinik bulguları ortaya çıkmadan önce yükseldiği gösterilmiştir (6, 7, 44, 45, 79). Endotel kaynaklı maddelerden potent bir vazodilatatör olan EDRF'nin ve güçlü vazokonstriktör etkili endotelinin de preeklampsi patogenezinde önemli rol oynadıkları düşünülmektedir (22, 87).

Preeklampsi patogenezinde yukarıda ayrı ayrı başlıklar halinde belirtilen tüm faktörler aslında hep birlikte karmaşık bir mekanizmanın ara birimleridir. Preeklampitik sendrom kendini vazospazm, ödem, proteinüri, trombositopeni, kompense dissemine intravasküler koagülasyon, renal ve hepatik bozukluklarla gösteren generalize endotel disfonksiyonudur. Şekil 2'de preeklampsinin patofizyolojik aşamaları şematize edilerek gösterilmiştir.



Şekil 2: Preeklampsi patofizyolojisi şematik modeli

## ***PREEKLAMPSİNİN ERKEN TANISI***

Preeklampsii geliŒecek gebelerin tahmin edilmesi için kullanılan yöntemlerin çoğunun temelinde yukarıda anlatılan patofizyolojik değişiklikler bulunmaktadır. Preeklampsinin erken tanısı araştırmacıları oldukça meşgul eden konuların başında gelir. Bu amaçla önerilen birçok metod ve test bulunmaktadır (Tablo I). Bunlardan çalışmamız kapsamında olanlar daha ayrıntılı olarak incelenmiştir. Ayrıca, roll-over testinin daha iyi anlaşılabilmesi açısından anjiyotensin sensitivite testine de yer verilmiştir.

***Tablo I: Preeklampsii Erken Tanısı İçin nerilen Testler***

---

***\*Antenatal takipte kullanılan standard metodlar***

- Parite ve aile yküsü
- İkinci trimester kan basıncı lümü
- Proteinüri
- Kilo alımı

***\*Vazokonstriksiyon testleri***

- Anjiyotensin II infüzyonu
- Katekolamin, vazopressin infüzyon testi
- İzometrik egzersiz testi
- Roll-over testi

***\* Hematolojik marker'lar***

- Hemoglobin, hematokrit, plazma hacmi
- Trombosit sayısı, hacmi, betatromboglobulin
- Plazma faktör VIII-ilişkili antijen aktivitesi
- Faktör VIII / Koagulan faktör oranı
- Antitrombin III
- Plazminojen aktivatör inhibitör 1
- Fibronektin, ED1+ fibronektin

***\* Biyokimyasal marker'lar***

- Ürik asit
- Üriner Ca itrahi, Ca/kreatinin oranı
- Prostaglandin metabolitlerinin üriner itrahi
- Platelet anjiyotensin II reseptörleri
- Arginin-vazopressin'e platelet Ca cevabı
- Çeşitli enzimler ve plasental proteinler
  - Dehidroizoandrosteron sülfat klirensi
  - Sistil aminopeptidaz
  - Deoksistidilat deaminaz
  - Pregnancy-associated plasma protein
  - Human plasental laktojen
  - SP<sub>1</sub> (Schwangerschaft protein)
  - Alfetoprotein

***\* Ultrasonografik değerlendirme***

---

## ***ANJİOTENSİN II SENSİTİVİTE TESTİ***

İntravenöz anjiotensin infüzyonu gebe kadımlarda gebe olmayanlara göre kan basıncında daha az yükselmeye yol açmaktadır (1). Normal gebelerde, AII'nin kan basıncını artırıcı etkilerine karşı relatif duyarsızlık söz konusudur. Bu bulgunun preeklampsi erken tanısında kullanılabileceği fikri de Gant ve ark. tarafından ortaya atılmıştır (30). AII'nin kan basıncına etkisinin kantitatif değerlendirilebilmesi amacıyla *efektif pressör doz* tanımlanmıştır. Bu, diastolik kan basıncında 20 mmHg artış sağlayan anjiotensin miktarını ifade etmektedir. Gebe olmayanlarda ve erken gebelikte efektif pressör doz 8 ng/kg/dk bulunmuştur. Gebeliğin 28. haftasında 15 ng/kg/dk iken, terme doğru azalarak 12 ng/kg/dk olduğu gözlenmiştir. Efeitoif pressör dozlar sonradan hipertansiyon gelişen gebelerde ortalama normotensif kalanlara göre anlamlı derecede yüksektir. Bu fark en belirgin olarak 28-32. gebelik haftalarında tebit edilmiştir (30).

Anjiotensin duyarlılığı testlerinin prediktif değeri daha sonra birçok araştırmacı tarafından da değerlendirilmiştir (15, 19, 20, 52). Çalışmaların çoğunda prediktif değerler yüksek bulunmuştur. Buna karşın, çok komplike ve zaman kaybına yol açan bir yöntem olduğu için klinik tarama amacıyla kullanılamayacağı kaydedilmiştir. Ancak, araştırmaya yönelik çalışmalarda yararlı olabileceği de gözardı edilmemektedir..

### **ROLL-OVER TESTİ**

Anjiotensin sensitivite testi ile yapılan araştırmalar sırasında anjiotensine duyarlılığı artmış olan hastalar sol lateralden supin pozisyona çevrildiğinde diastolik kan basıncılarında artış olduğu gözlemlendi. Bu gözlemden yola çıkarak preeklampsinin erken tanısında kullanılmak üzere “roll-over testi” olarak adlandırılan test tanımlandı (31).

Test gebeliğin 28-32. haftalarında yapılmaktadır. Gebe sol tarafına yatırılır ve sağ kolundan ölçülen diastolik kan basıncı sabitleşene kadar beklenir. Daha sonra sırt üstü çevrilir ve kan basıncı 0. ile 5. dakikalarda tekrar ölçülür. Diastolik kan basıncında 20 mmHg’den daha fazla artış saptanması pozitif test sonucuna işaret eder.

**Tablo II: Roll-over testinin gebelik hipertansiyonu için prediktif değerleri**

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
Tumbridge	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
Conde-Agudelo ve ark.*	1993	127	19	63	90	60	91
Dekker ve ark.*	1990	90	13	25	92	33	89
Louden ve ark.	1991	62	7	0	91	0	93

\* işareti dışındaki çalışmalarda hasta grubu yalnız primiparlardan oluşmuştur.

Gant'in çalışmasından sonra güncel hale gelen bu test daha sonra birçok araştırmacı tarafından analiz edilmiştir (Tablo II) (15, 18, 19, 20, 34, 39, 40, 43, 49, 50, 55, 61, 80, 82, 52, ). Testin sensitivitesi %0-88 (median %61,5) arasındadır. Spesifitesi ise genellikle yüksektir; ve median değer %84,5 (%35-100) olarak bildirilmiştir (15). Conde-Agudelo, literatürdeki roll-over ile ilgili tüm verileri derlediği çalışmasında relatif riski 3,1 bulmuştur. Bu, pozitif roll-over test saptanan bir kadında negatif test sonucu elde edilen bir kadma göre yaklaşık üç kez daha fazla hipertansiyon gelişme olasılığını ifade eder (15). Roll-over testi için literatürde bildirilen sonuçların birbirini tutmamasının muhtemel sebepleri arasında test metodundaki farklılıklar, kan basıncı ölçüm farkları, gebelik hipertansiyonunun değişik tanımlanması, kan basıncı ölçülen kolun farklı olması gibi faktörler bulunabilir (15, 20, 52 ).

### ***HIPOKALSİÜRİ***

Taufield ve ark. üçüncü trimesterdeki 40 gebe kadın üzerinde yaptıkları bir çalışmada preeklampside üriner kalsiyum itrahının normal gebelere göre %13-25 oranında azaldığını gözlemişlerdir. Preeklampside görülen hipokalsüri kalsiyumun tubuler reabsorpsiyonunun artmasına bağlanmaktadır (78).

Rodriguez ve ark. da hipokalsüriyi idrar kalsiyum/kreatinin oranlarına (Ca/kre) bakarak değerlendirmişlerdir. Yazarlar, Ca/kre için cut-off değer olarak 0,04 alındığında preeklampsi erken tanısında sensitivitenin %70, spesifitenin %95 (65) olduğunu bildirmişlerdir. Sanchez-Ramos ve ark. da benzer bir sonuç elde etmişlerdir (71). Ancak bu sonuçlar diğer araştırmacılar tarafından desteklenememiştir (5, 15, 37, 58, 66). Testin tanısal değerini daha iyi ortaya



koyacak geniş prospektif araştırmalara gereksinim vardır. İdrar kalsiyum kreatinin oranlarının tanusal değerleri için çeşitli araştırmacılar tarafından bildirilen sonuçlar Tablo III'de verilmiştir.

**Tablo III: Kalsiyum / Kreatinin oranının preeklampsiyi önceden saptamadaki prediktif değerleri**

Yazarlar	Yıl	Hasta sayısı	(%) HT 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	13	33*	78	5	97
				50**	64	13	93
Baker ve ark.	1994	500	8	31*	55	54	?
				43**	52	51	?

\* Preeklampsi için

\*\* Geçici Hipertansiyon için

### **FİBRONEKTİN**

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 (6, 12, 25, 38, 45, 57, 74, 81). Plazma fibronektini esas olarak hepatositlerde sentezlenir. Oponik aktivitesi nedeniyle retiküloendotelial sistemde ve pıhtı stabilizasyonunda rol oynar (12, 38, 57). Sellüler fibronektin ise fibroblastlar, endotelial hücreler ve astroglial hücreler tarafından sentezlenir. Diğer fonksiyonlarının yanında hücre adezyonu, migrasyonu, büyüme ve differansiyasyonunda görev yapar (12, 38, 57).

Farklı yapıdaki çeşitli fibronektinler birçok bölgeden (domain) oluşan tek bir fibronektin geninden köken alır. Fibronektin geni değişirse de en azından 12 değişik tipi bulunmaktadır (38). Hepatosit, fibroblast, endotel hücre gibi değişik hücrelerde farklı fibronektin tipleri sentezlenebilir. Bunlardan biri, ED1+ (extra type III domain) içeren çözümlü plazma fibronektinidir. Daha çok büyük damarların endotel hücrelerinde ve az miktarlarda da trombositlerde bulunur (12, 45). Bu tipin fonksiyonu bilinmemekle birlikte endotel hücre hasarı ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir (54).

Total plazma fibronektini ve ED1+ fibronektin konsantrasyonu çeşitli metodlarla (turbidometri, nefelometri, kantitatif elektroimmünoassay, dual elektrosorbent, ELISA, immün elektroforez) tayin edilebilmektedir (13). Gestasyonel hipertansiyon ve preeklampside fibronektin düzeylerinin arttığı birçok araştırmacı tarafından gösterilmiştir (6, 25, 33, 44, 45, 67, 68, 74, 81). Bu artışın nedeni bilinmemekle birlikte vasküler hasar (artmış ED1+) ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (54). Ancak, plazma fibronektinin çoğu karaciğer tarafından sentezlenmektedir. Bu nedenle total fibronektinin artışı ile ilgili birtakım mekanizmalar öne sürülmüştür (12):

- 1- Maternal dolaşıma amniyotik sıvı sızması
- 2- Fibronektin tiplerinin artmış sentezi veya salınımı
- 3- Hepatik sentezinin artması (akut faz reaktanı)
- 4- Endotel hücre hasarı

5- Degradasyonunun artması (artmış proteolitik enzim)

6- Trombositlerde yapımının artması

7- Vazospazm ve hipertansiyona bağlı olarak dokulardan salımının artması

8- Renal klirensinin azalması.

Preeklampsi erken tanısında fibronektinin yararının araştırıldığı bir çalışmada 25-36. gebelik haftalarındaki 120 normotensif primigravid kadında fibronektin düzeyleri ölçülmüştür (6). Hipertansiyon gelişen 32 olgunun 31'inde fibronektin düzeyleri yüksek bulunmuştur. Fibronektin, preeklampsi bulguları ortaya çıkmadan ortalama  $3,6 \pm 1,9$  hafta önce yükselmektedir. Sensitivite ve spesifite %96 olarak hesaplanmıştır. Lockwood ve Peters ise, sellüler fibronektin ED1+ ile çalışmışlar; ve fibronektinin bu formunun preeklampşik gebelerde hastalık belirtileri ortaya çıkmadan yükseldiğini göstermişlerdir (45). ED1+ artması preeklampsi patogenezinde endotelial hücre hasarını desteklemektedir. Taylor ve ark. da sellüler fibronektinin yüksekliğinin yalnız preeklampsinin klinik ve biyokimyasal kriterlerine uyan hastalarda görüldüğünü bildirmişlerdir (79). Fibronektinin prediktif değeri ile yapılan ilk çalışmalar ümit vericidir. Preeklampsinin erken tanısındaki prediktif değerleri için literatürde bildirilen sonuçlar Tablo IV'de gösterilmektedir.

*Tablo IV: Fibronektinin preeklampsiyi önceden saptamadaki prediktif değerleri*

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

Sonuç olarak, bu kadar çeşitli tarama testine rağmen halen istenen kriterlere uyan ideal bir test yoktur. Bu nedenle, araştırmaya hala açık bulunan bir konudur. Örneğin, roll-over testi kolay, ucuz, non-invazif bir yöntem olmasına rağmen tanı değeri konusunda bir fikir birliğine varılamamıştır. Anjiotensin sensitivite testi ise yüksek tanı değerine rağmen klinik uygulanımı güç olan bir testtir. Fibronektin ve tiplerinin plazma düzeylerinin ölçümü ümit vericidir. Ancak daha geniş, kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

## ***GEREÇ VE YÖNTEM***

Çalışmaya 1.4.1993 - 30.11.1993 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniğine başvuran ve tahmini gebelik süreleri 20-39 hafta arasında olan normotensif 121 olgu dahil edildi. Gebelerin 88'inden 1 kez, 27'sinden 2 kez ve 6'sından 3 kez olmak üzere toplam 160 kan ve idrar örneği alındı. Kronik hipertansiyon, diabet, 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.

Çalışma grubuna alınan 28-32. gebelik haftalarındaki olgulara roll-over testi yapıldı. Roll-over testinde -önceden tarif edildiği şekilde- 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 ilk idrar örnekleri alındı. Daha sonra oturur pozisyonda, venleri zedelemekten tek ponksiyonda 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

süreyile santrifüj edildi. Santrifügasyon sonrası ayrılan plazmalar hemen polipropilen tüplere almarak çalışma gününe dek derin dondurucuda  $-70^{\circ}\text{C}$  'de saklandı. Geri kalan 5 ml kanda ise biyokimyasal ve hematolojik parametreler çalışıldı.

Gebeler doğuma kadar hipertansiyon / preeklampsi 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. Kan basınçları oturur durumda iken ve minimum 10 dakika dinlendirildikten sonra alındı. Koratkoff seslerinin ilk duyulduğu değer (Faz 1) sistolik basınç, tamamen kaybolduğu değer (Faz V) diastolik basınç olarak değerlendirildi. Birbirinden en az 6 saat aralıklı iki ölçümde kan basıncının 140 / 90 mmHg'dan fazla olması gestasyonel hipertansiyon olarak kabul edildi.

#### *ELISA yöntemi ile Fibronektin Tayini*

Deney sırasında DIAGNOSTICA STA 60-FRANSA firmasınınca hazırlanmış ELISA kiti kullanıldı.

*Deneyin prensibi:* ELISA plağı yüzeyi antifibronektin F(ab) 2 fragmanları ile kaplanmış şekilde hazırlanmış olup, kalibratör veya test edilecek örnekteki fibronektin molekülleri antijenik determinantlar nedeniyle bu yüzeye bağlanırlar. Daha sonra ilave edilen anti-fibronektin peroksidaz konjugatı hala serbest olan antijenik determinantlara bağlanır. Bağlanmış olan bu enzimatik aktivite, hidrojen peroksit varlığında, substratı olan orto-

fenildiamin üzerindeki oksidatif etkisi ile gösterilir. Sülfürik asit ile reaksiyon durdurulduktan sonra renkli ürün optik dansitometride 492 nm dalga boyunda ölçülür. Gözlenen optik dansite ile fibronektin konsantrasyonu arasında direkt bağlantı vardır.

***Kullanılan ayıraçlar:***

1)Dilüsyon tamponu 2)Antifibronektin peroksidaz 3)100 ng/ml konsantrasyonda Fibronektin içeren referans plazmalar 4)Yıkama çözeltisi 5)Hidrojen peroksit tabletleri 6)Orto-fenilendiamin (OPD) substrat tabletleri 7)Antifibronektin kaplı 96 çukurlu ELISA plağı 8)3 molar sülfürik asit solüsyonu

***Kullanılan cihaz ve araçlar:***

1)100, 250, 500 µl ve 2-10 ml'lik mikropipetler 2)Centra-4 masa üstü santrifüj 3)EDTA'lı (5 ml) ve düz polipropilen tüpler (2 ml), seroloji tüpleri (5 ml) 4)Distile su 5) 492 nm filtreli LP 300 ELISA plağı okuyucusu 6) -70° C dondurucu

***ELISA yöntemi***

1. Deneyin kalibrasyonu : 100 ng/ml konsantrasyonda fibronektin içeren referans çözelti dilüsyon tamponu ile 1, 1/2, 1/4, 1/8, 1/16 oranlarında sulandırılarak yöntem kalibratörleri hazırlandı.

2. Dilüsyon : Normal plazmadan 1/5000 oranında dilüsyon yapıldı.

3. Antijen fiksasyonu : Çukurlara kalibratör ve örneklerden 200 'er µl koyuldu. Oda sıcaklığında 2 saat inkübe edildi. Yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkandı.

4. Konjugat ilavesi : Yıkamanın hemen ardından, 200 µl immunokonjugat eklendi. Oda sıcaklığında 2 saat inkübe edildi. Yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkandı.

5. Renk gelişimi : Her çukura yıkamadan hemen sonra 200 µl OPD/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> koyuldu. Oda sıcaklığında 3 dakika inkübasyondan sonra 3 molar H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> çözeltisinden 50 µl ilave edilerek reaksiyon durduruldu.

6. Stabilizasyon için oda sıcaklığında 10 dakika beklendi; ve optik dansitometride 492 nm dalga boyunda okundu.

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 programa kaydedildi. İstatistikler, bu program içinde yer alan istatistik paketi (Analysis Tool Pack) kullanılarak student-t testi, varyans analizi, ki-kare testi ve regresyon analizi ile yapıldı.



## ***BULGULAR***

Çalışma grubumuz 20-39 gestasyon haftalarındaki 121 gebeden oluştu. Doğuma kadar izlenen gebelerin yaşı, mesleği, obstetrik geçmişi (gravida, parite) özgeçmişi, ilk başvurudaki gebelik haftası, kontrol sırasındaki gebelik haftası, doğum haftası, yenidoğan verileri (doğum ağırlığı, cinsiyet, apgar skoru) ile gebelik ve eylem sırasındaki obstetrik komplikasyonları kaydedildi.

Gebelere 28-32. gebelik haftalarında, gereç ve yöntem bölümünde tanımlandığı şekilde roll-over testi yapıldı. Alınan kan örneklerinde; plazma fibronektin düzeyleri, BUN, kreatinin, kalsiyum, total protein, ürik asid, hemoglobin, hematokrit, trombosit ve lökosit değerleri çalışıldı. Sabah alınan ilk idrar örneğinde ise kalsiyum, kreatinin ve protein düzeyleri kantitatif olarak saptandı.

Gebelik boyunca normotensif kalan gebeler kontrol grubu kabul edildi. Hipertansifler ise preeklampsi belirtileri bulunup bulunmamasına göre ayrıca 2 gruba bölündü. Böylece hastalar 3 grupta değerlendirmeye alındı:

- 1- Kan basıncında artış gözlenmeyen gebeler (kontrol grubu),
- 2- Preeklampsinin diğer bulgu ve semptomları olmaksızın gebelikte veya postpartum 48 saate kadar kan basıncında artış görülen gebeler (geçici hipertansiyon grubu),
- 3- Preeklampsinin klasik bulgu ve semptomlarını gösteren gebeler (preeklampsi grubu).

Kontrol grubunda 94, geçici hipertansiyon grubunda 20 ve preeklampsi grubunda 7 gebe yer aldı.

Hastalar maternal yaş, doğum sayısı, gebelik haftası, doğum ağırlığı ve doğum haftası açısından karşılaştırıldığında (Tablo V), üç grup (kontrol, geçici hipertansiyon, preeklampsi) arasında bu değerler açısından istatistiki anlamlılık tesbit edilmedi. Preeklampsi ve geçici hipertansiyon gruplarında doğum ağırlıkları, kontrol grubuna göre daha düşük gibi görülmesine rağmen istatistiksel anlam taşımıyordu ( $p > 0,05$ ).

**Tablo V: Gebelerin maternal yaş, doğum sayısı, gebelik haftası, doğum ağırlığı ve doğum haftası açısından karşılaştırılması ve istatistik değerlendirme**

X ± SD (DG)	Kontrol Grubu	Geçici Hipertansiyon Grubu	Preeklampsi Grubu	p (Fark)
Maternal Yaş	25,93 ± 4,08 (17-37)	25,45 ± 3,14 (20-32)	26,57 ± 5,29 (20-33)	p > 0,05
Doğum Sayısı	0,66 ± 0,68 (0-3)	0,60 ± 1,05 (0-4)	0,57 ± 0,98 (0-2)	p > 0,05
Gebelik Haftası	30,62 ± 4,04 (20-38)	31,00 ± 3,91 (24-39)	32,43 ± 2,82 (28-36)	p > 0,05
Doğum Ağırlığı (g)	3326,28 ± 516,24 (2000-5250)	3120,00 ± 569,02 (1800-4250)	2950,00 ± 604,15 (1850-3900)	p > 0,05
Doğum Haftası	39,53 ± 1,37 (34-42)	39,40 ± 1,39 (37-41)	38,43 ± 1,90 (35-40)	p > 0,05

(X = Ortalama; SD = Standart deviasyon; DG= Değişim Genişliği)

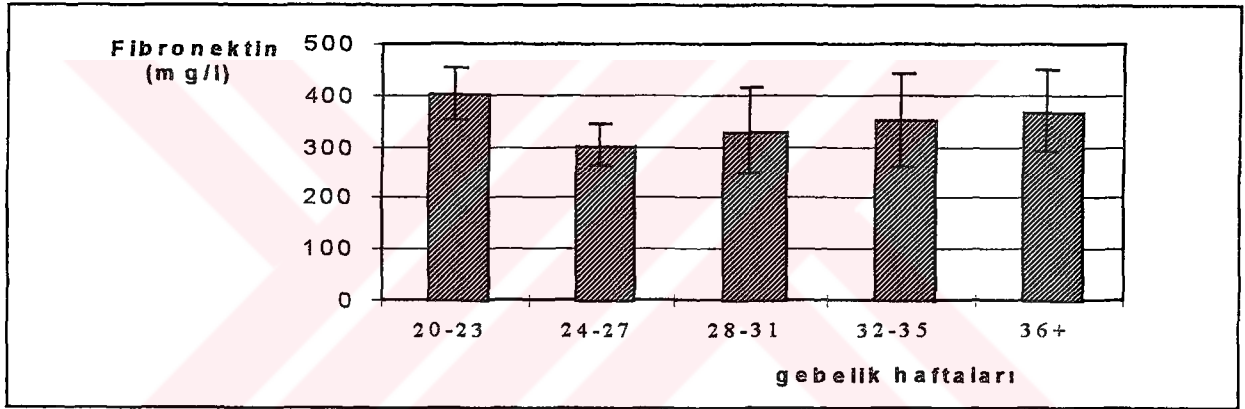
Tüm gebeler dikkate alındığında doğumların %76,86'sı normal vajinal yolla, %19,84'ü sezaryen ile, %1,65'i forseps ve %1,65'i vakum ekstraksiyon ile gerçekleşti. Hasta gruplarında normal doğum ve müdahaleli doğum (sezaryen, forseps, vakum ekstraksiyon) açısından istatistiki fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ).

Yukarıda da belirtildiği gibi hastalarda çeşitli kan ve idrar parametreleri de değerlendirildi. Bu parametreler açısından da Tablo VI'da görüldüğü gibi hasta gruplarında anlamlı fark bulunmadı. Ancak, preeklampsi grubunda idrar kalsiyumunun daha düşük olduğu gözlemlendi. Ayrıca, idrar proteinin preeklampsi grubunda yüksek olduğu serum albuminin ise düşük olduğu saptandı ama bu farklar %95 güvenlik sınırları içinde istatistiki olarak anlamlı değildi. Yalnız, idrar proteini için p değeri 0,069 sınır değere yakın olarak bulundu. Bu sonuç, preeklampsinin tanımlanan belirtileri arasında proteinürinin bulunması nedeniyle beklenen bir sonuç olarak değerlendirilebilir, ama yine de istatistiksel fark olmadığından yorum yapmak doğru değildir.

*Tablo VI: Hasta gruplarında çeşitli idrar ve kan parametreleri*

	Preeklampsi	Geçici HT	Kontrol	p
İdrar kreatinini (% mg/dl)	90,00 ± 48,82 (50-165)	88,75 ± 37,62 (40-175)	88,62 ± 42,90 (15-290)	p > 0,05
İdrar Ca (% mg/dl)	18,14 ± 6,67 (6-28)	25,75 ± 14,95 (12-71)	22,83 ± 12,13 (6-82)	p > 0,05
İdrar proteini (% mg/dl)	29,86 ± 21,64 (15-40)	15,20 ± 14,04 (0-80)	19,41 ± 13,84 (0-105)	p = 0,07
BUN (% mg/dl)	9,71 ± 2,98 (7-16)	9,10 ± 2,07 (5-13)	8,68 ± 2,41 (5-18)	p > 0,05
Serum Kreatinin (% mg/dl)	1,00 ± 0,18 (0,70-1,20)	0,92 ± 0,14 (0,70-1,20)	0,91 ± 0,14 (0,6-1,3)	p > 0,05
Serum Ca (% mg/dl)	9,26 ± ,50 (8,60-10,20)	9,44 ± 0,46 (8,8-10,4)	9,41 ± 0,89 (6,6-13,5)	p > 0,05
Total protein (% g/dl)	6,21 ± 0,21 (5,90-6,50)	6,70 ± 0,35 (6-7,2)	6,48 ± 0,42 (5,4-7,6)	p > 0,05
Albumin (% g/dl)	2,80 ± 0,39 (2,20-3,30)	3,25 ± 0,29 (2,6-3,7)	3,14 ± 0,42 (1,8-4,4)	p > 0,05
Ürik asid (% mg/dl)	3,74 ± 0,62 (3,00-4,60)	3,48 ± ,76 (1-4,7)	3,64 ± 0,52 (2,8-5,5)	p > 0,05
Hemoglobin (% g/dl)	11,19 ± 1,49 (9,10-13,40)	11,40 ± 0,88 (10-13,3)	12,60 ± 14,37 (6,3-147)	p > 0,05
Lökosit ( / mm <sup>3</sup> )	9500 ± 1671 (7000-12100)	10326 ± 1977 (7100-13600)	10266 ± 2367 (6300-22400)	p > 0,05
Trombosit (10 <sup>5</sup> / mm <sup>3</sup> )	1,94 ± 0,26 (1,65-2,33)	2,35 ± 0,69 (1,05-3,76)	2,22 ± 0,55 (0,91-4,20)	p > 0,05
Htc (%)	32,81 ± 3,76 (28,40-38,70)	33,89 ± 2,45 (28,9-39,2)	32,77 ± 2,67 (26,9-38,8)	p > 0,05

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  $348,56 \pm 84,32$  mg/l (178-594) olarak bulundu. Gebelik haftalarına göre değişim ve standart deviasyonları Şekil 3'de gösterilmektedir.



Şekil 3: Gebelik haftalarına göre fibronektin düzeyleri ve standart deviasyonu

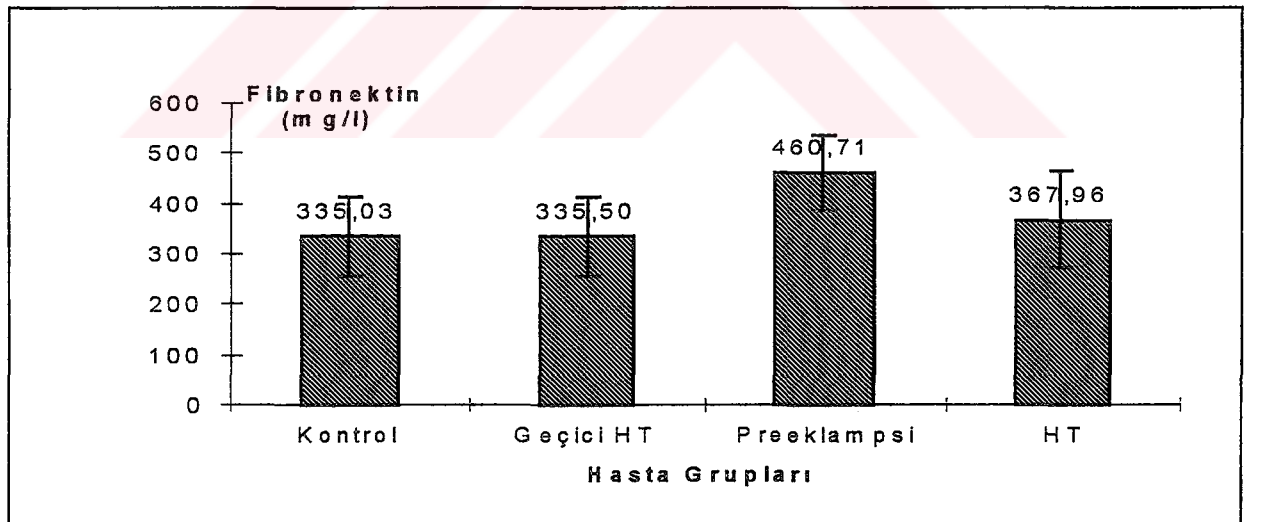
Hasta gruplarında, plazma fibronektin düzeylerini incelediğimizde, hipertansiyon gelişen gebelerle gelişmeyen gebeler arasında istatistiksel fark gözlemedik (Tablo VI). Ancak, gebeleri yukarıda belirtildiği gibi preeklampsi ve geçici hipertansiyon gruplarında topladığımızda preeklampitik gebelerde fibronektin düzeylerinin ( $460,71 \pm 75,22$ ) kontrol grubundan ( $335,03 \pm 78,73$ ) anlamlı oranda yüksek olduğunu saptadık ( $p < 0,01$ ). Buna karşın, preeklampsinin diğer

bulguları olmaksızın sadece kan basıncında artış gözlenen gebelerle (geçici hipertansiyon grubu) normotensifler arasında anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ ).

**Tablo VII: Grupların fibronektin değerleri açısından karşılaştırılması**

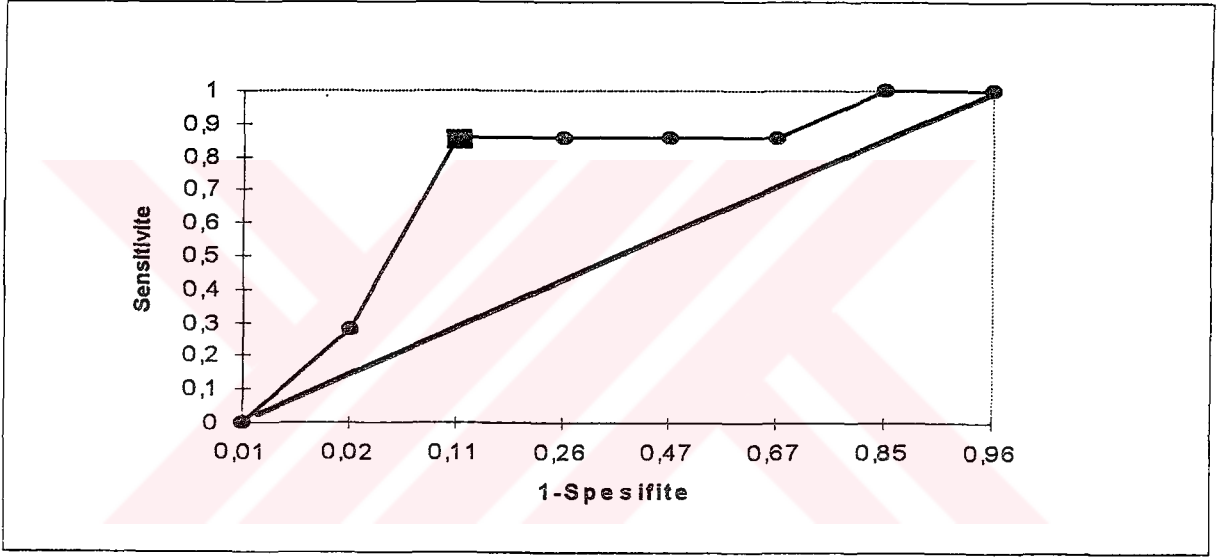
GRUPLAR (n)	Ortalama (mg/l)	Standard Deviasyon	Değişim Genişliği	p
Kontrol (94)	335,03	78,73	(178-504)	-
Geçici Hipertansiyon (20)	335,50	80,89	(185-457)	$p > 0,05$
Preeklampsi (7)	460,71	75,22	(294-507)	$p < 0,01$
Tüm Hipertansifler (27)	367,96	95,99	(185-507)	$p > 0,05$

Hasta gruplarında Fibronektin düzeylerinin değişimi ve standard sapmaları Şekil 4'te verilmiştir.



**Şekil 4: Hasta gruplarında fibronektin düzeyleri ve standart sapmaları**

Erken tanı veya tarama amacı ile önerilen testlerde değerler açısından bir değişkenlik, süreklilik söz konusuysa (örneğin herhangi bir parametrenin kan veya idrar düzeyleri kullanılıyorsa) sensitivite ve spesifitenin belirlenebilmesi için bir cut-off (ayırım) değerinin tesbit edilmesi gereklidir. Prediktif değerler daha sonra bu cut-off değerine göre hesaplanmalıdır.



**Şekil 5:** *Plazma Fibronektinin çeşitli düzeyleri için saptanan sensitivite ve spesifite değerleri ile oluşturulan Relative Operating Characteristics (ROC) eğrisi. (■ işareti cut-off 450 mg/l alındığında saptanan değeri göstermektedir).*

Fibronektin için cut-off değeri olarak literatürde 400 ve 450 mg/l önerilmiştir. Biz kendi popülasyonumuzdaki cut-off değerini saptamak istedik. Bunun için "Relative (receiver) Operating Characteristics" (ROC) denen "Relatif İşlem Karakteristikleri" olarak

adlandırabileceğimiz eğriler oluşturulur. Kullanılan parametrenin çeşitli düzeyleri için sensitivite ve yanlış negatiflik değerleri saptanır. Yanlış negatiflik değerleri (1-spesifite) x eksenine, sensitivite değerleri y eksenine yerleştirilmektedir. İdeal bir tarama ya da erken tanı testinin ROC eğrisinin grafiğin üst yarısındaki üçgende yer alması gereklidir. Plazma fibronektin düzeylerinin preeklampsi erken tanısındaki rolü için bu eğri oluşturulduğunda istenen özelliklere uyduğu gözlemlendi. Cut-off değeri olarak en düşük yanlış negatiflik değerinde en yüksek sensitiviteyi gösteren 450 mg/l'nin kullanılması uygun bulundu (Şekil 5).

**Tablo VIII: 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
Tüm Hipertansifler	21,88	89,06	33,33	82,01	1,85

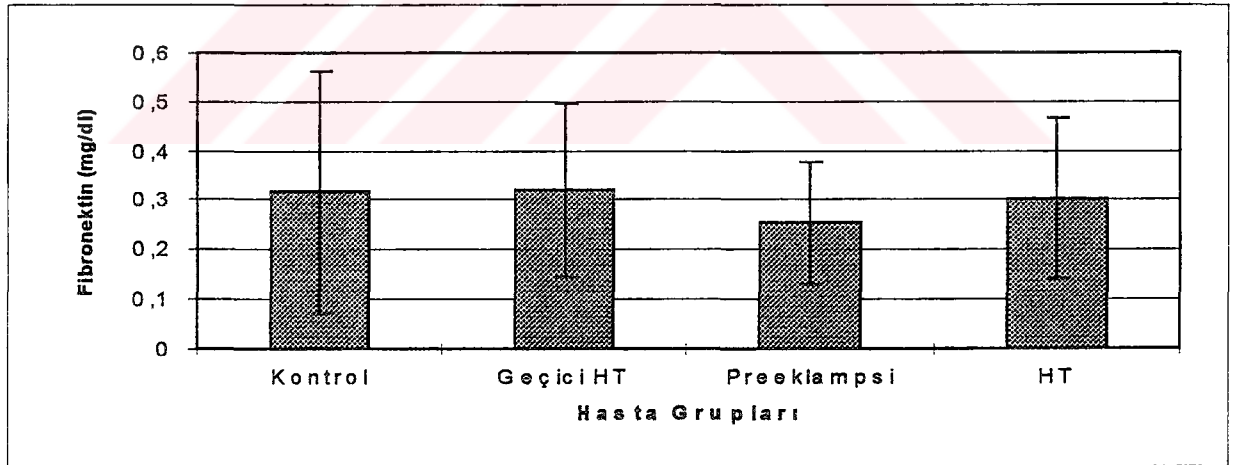
(PPD= Pozitif Prediktif Değer ; NPD= Negatif Prediktif Değer; RR= Relatif Risk)

Saptanan bu cut-off değeri göz önüne alındığında hasta gruplarındaki sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif tanı değerleri ve relatif risk Tablo VIII'de gösterilmiştir. Geçici hipertansiyon grubunda ve sensitivite değerlerinin ve relatif riskin ne kadar düştüğü gözlenmektedir. Spesifite kabul edilebilir sınırlarda iken sensitivite %4 gibi çok düşük bir değer bulunmuştur.

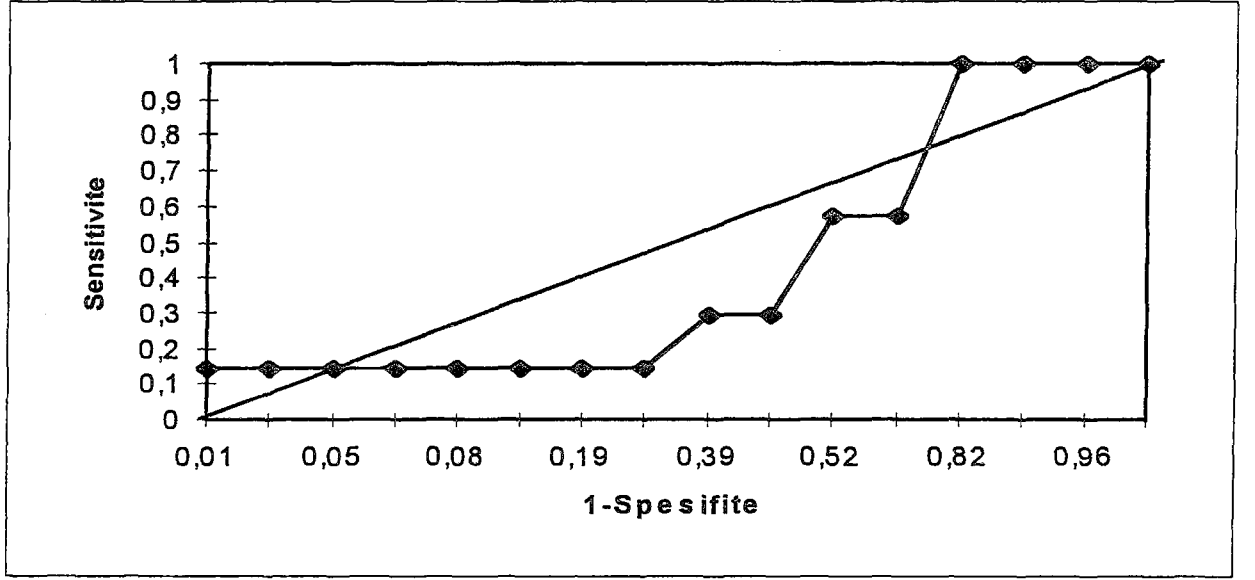
**Tablo IX: Hasta gruplarında idrar kalsiyum / kreatinin oranları.**

	Ortalama	Standard Deviasyon	Değişim Genişliği	p
Geçici HT	0,32	0,17	(0,08-0,79)	p>0,05
Preeklampsi	0,25	0,12	(0,04-0,40)	p>0,05
Kontrol	0,32	0,25	(0,06-1,73)	-
Tüm HT	0,30	0,16	(0,04-0,79)	p>0,05

Bu çalışmada ayrıca, idrar kalsiyum / kreatinin oranlarının erken tanıda kullanılıp kullanılmayacağı da araştırılmıştır (Tablo IX). Görüldüğü gibi, geçici hipertansiyon grubu ( $0,32 \pm 0,17$ ) ile kontrol grubunda ( $0,32 \pm 0,25$ ) değerler hemen hemen aynıdır. Preeklampsi grubunda ise daha düşük olmakla birlikte ( $0,25 \pm 0,12$ ) hipertansiyon görülmeyen gebelerden anlamlı farklılık göstermemektedir. İdrar kalsiyum / kreatinin oranlarının hasta gruplarındaki değişimi, Şekil 6’da grafiksel olarak gösterilmiştir.

**Şekil 6: Hasta gruplarında kalsiyum kreatinin oranları ve standard sapmaları**





**Şekil 7: Çeşitli cut-off değerleri göz önünde tutulduğunda kalsiyum/kreatinin oranlarının sensitivite ve spesifitesinin ROC eğrisinde dağılımı**

Fibronektin için çizilen ROC eğrisinin bir benzeri kalsiyum / kreatinin oranları için de oluşturulmuş ve Şekil 7'de 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. Tablo X'de bu durum cut-off için iki ayrı değer kullanılarak örneklenmiştir.

**Tablo X: Cut-off değerleri 0,04 ve 0,20 olarak alındığında Kalsiyum / kreatinin oranları tanı değerlerindeki değişiklikler**

Cut-off	Geçici HT		PE		Geçici HT + PE	
	Ca/Kre <0,04	Ca/Kre <0,20	Ca/Kre <0,04	Ca/Kre <0,20	Ca/Kre <0,04	Ca/Kre <0,20
<b>Sensitivite (%)</b>	4,00	28,00	14,29	28,57	6,25	28,13
<b>Spesifite (%)</b>	99,22	60,94	99,22	60,94	99,22	60,94
<b>PPD (%)</b>	50,00	12,28	50,00	3,85	66,67	15,25
<b>NPD</b>	84,11	81,25	95,49	93,98	80,89	77,23
<b>RR</b>	3,15	0,65	11,08	0,64	3,49	0,67

Cut-off değeri olarak 0,04 yerine 0,2 alındığında preeklampsi için sensitivite %14'ten %29'a çıkmakta, buna karşın spesifite değerleri %99'dan %61'e düşmektedir. Ancak, yine de, sensitivite değerlerinin çok düşük olması bir erken tanı testi olarak yararını kısıtlamaktadır.

**Tablo XI: Hasta gruplarında pozitif ve negatif roll-over testi sonuçları**

GRUPLAR (n)	Roll-over testi (n)		p
	(+)	(-)	
Kontrol (74)	7	67	-
Geçici Hipertansiyon (16)	4	12	p<0,05
Preeklampsi (5)	2	3	p<0,05
Hipertansiyon (21)	6	15	p<0,05

Preeklampside erken tanıda prediktif değerini araştırdığımız diğer test olan roll-over testinin hasta gruplarındaki sonuçları ve ki-kare testi ile yapılan istatistikleri Tablo XI'de verilmiştir. Pozitif roll-over testi ile hem geçici hipertansiyon hem de preeklampsi arasında bir ilişki vardır (p<0,05). Bu ilişki preeklampsi grubunda daha belirgin olarak izlenmiştir.

**Tablo XII : 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
Preeklampsi	40,00	90,54	22,22	95,71	5,19
Hipertansiyon	28,57	90,54	46,15	81,71	2,52

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

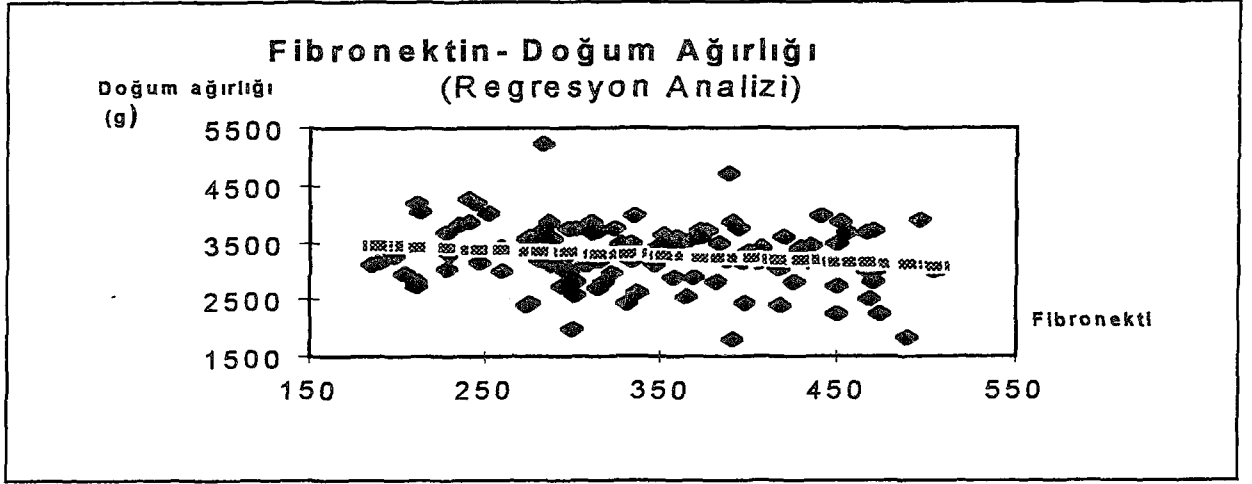
Roll-over testinin hipertansif gebeleri önceden saptamadaki tanusal değerleri de Tablo XII'de verilmiştir. Geçici hipertansiyon için sensitivite %25 iken preeklampside bu değer %40'tır. Spesifite, her iki grupta aynı (%90,54) bulunmuştur. Relatif risk ise geçici hipertansiyon grubunda 2,39 iken preeklampsi grubunda 5,19 olarak saptanmıştır.

**Tablo XIII: Roll-over testi ve Fibronektin düzeyleri birlikte ele alındığında tanı değeri.**

	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	PPD (%)	NPD (%)	RR
<b>Geçici Hipertansiyon</b>	36,00	79,69	25,71	86,44	1,90
<b>Preeklampsi</b>	85,71	79,69	18,75	99,03	19,31
<b>Hipertansiyon</b>	0,47	0,80	0,37	0,86	2,56

Ayrıca, roll-over testi ve fibronektin düzeyleri birlikte kullanıldığında tanı değerlerinin değişimi de incelendi. Bunun için hastalar iki gruba ayrıldı. Roll-over testi (-) olan hastalar ve fibronektin düzeyleri  $\leq 450$  mg/l olan hastalar bir grup, roll-over testi (+) ve / veya fibronektin düzeyleri  $>450$  mg/l olan hastalar diğer grup olarak alındı (Tablo XIII). Sonuçta, her iki testin birlikte kullanımının ek bir fayda getirmediği gözlemlendi.

Çalışmanın son aşamasında endotelyal hasarın İUGG'deki (İntrauterin Gelişme Geriliği) rolü düşünülerek bu konuda Fibronektin düzeyleri ile İUGG arasındaki ilişkiyi araştırıldı. Bu amaçla, fibronektin ve yenidoğan doğum ağırlıkları regresyon analizi yöntemiyle karşılaştırıldığında negatif bir korelasyon olduğu gözlemlendi (Şekil 8). Bu ilişki sınırdan anlamlılık gösteriyordu ( $p=0,049$ ).



**Şekil 8: Regresyon analizi yöntemi ile Fibronektin ve doğum ağırlığı ilişkisi**

(Koyu işaretli noktalar gözlenen fibronektin değerlerini, açık olanlar ise beklenen fibronektin değerlerini göstermektedir).

Bu değerlerin gestasyonel yaştan etkilenebileceği düşünüldü. Bu nedenle, bebeklerinde intrauterin gelişme geriliği (gestasyonel yaşa göre yenidoğan doğum ağırlığı 10. persantilin altında) bulunan gebelerle normal doğum ağırlıklı bebeği olan gebelerdeki maternal fibronektin düzeyleri karşılaştırıldı. Sonuçta, İUGG grubunda fibronektin konsantrasyonu anlamlı oranda yüksek ( $p < 0,05$ ) bulunmuştur (Tablo XIV). Bu farklılık, hipertansiyon ile de bağlantılı değildi; zira gruplar arasında hipertansiyon/preeklampsi görülme açısından fark yoktu ( $p > 0,05$ ).

**Tablo XIV: IUGG ve normal doğum ağırlıklı bebek doğuran gebelerin hamileliklerinde fibronektin düzeyleri ile istatistik sonuç.**

	n	Fibronektin (mg/l) X ± SD (DG)	p
NORMAL	108	335,4074 ± 82,33 (185-322)	-
IUGG	13	394,9231 ± 81,68 (211-278)	$p < 0,05$

## ***TARTIŞMA***

Preeklampsi, perinatal morbidite ve mortalitenin primer nedenlerinin başında gelmektedir (4, 23, 76). Yatak istirahati, aspirin, kalsiyum gibi bazı tedavi yöntemlerinin preeklampsi gelişimini önleyebildiği bugün artık kabul edilmektedir (21, 62, 85). Preeklampsi riski taşıyan gebeler hastalık ortaya çıkmadan önce 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 (Tablo I). Çalışmamızda bu testlerden roll-over testi, idrar kalsiyum kreatinin oranları ve plazma fibronektin düzeylerinin erken tanıdaki yeri araştırılmış; ve klinik uygulamada bize getireceği sonuçlar tartışılmıştır.

Roll-over testi, bunların en eski ve en klasikleşmişlerinden olan uygulaması kolay, non-invaziv bir testtir. İdrar kalsiyum / kreatinin oranları da her klinikte kolaylıkla uygulanabilir, hastaya fazla külfet yüklemeyen rutin tetkikler arasına girmesi mümkün olabilecek bir testtir. Damar endotel hasarının bir göstergesi olan plazma fibronektin düzeyleri preeklampsi erken tanısında gelecek vaad eden bir prediktif test olarak sunulmaktadır.

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 kullanılma amacı dikkate

almalıdır. Örneğin, amacımız çalışılan subjenin birtakım güçlüklerle de katlanmasını gerektiren uzun ve ayrıntılı bir takım patofizyolojik çalışmalar için yüksek riskli hastaların seçimi ise, bunlarda kullanılacak testler, yüksek prediktif değere sahip olmalıdır. Bu durumda testin invaziv olmasının, zaman kaybına yol açmasının veya orta derecede sensitivitesi olmasının önemi azdır. Buna karşın, terapötik girişimlerde bulunmak üzere yüksek riskli geniş bir grubu saptamakta kullanılacak bir test ucuz, kolay uygulanan, noninvaziv ve yüksek sensitiviteli olmalıdır. Bu durumda ortalama bir prediktif değer kabul edilebilir (20, 52).

Bizim amacımız, çalıştığımız 3 parametre içinde, terapötik girişimlere olanak veren bir testin olup olmadığını araştırılmasıydı.

Roll-over yöntemi böyle bir testin taşınması gereken özelliklerden ucuzluk, kolay uygulanabilirlik ve noninvaziv olmak gibi avantajlara sahiptir.

Normal gebelerde görülen vasküler duyarlılık preeklampside kaybolmaktadır (30). Roll-over testi, bunun gösterilmesi amacıyla yapılan bir biyofiziksel vazokonstriksiyon testidir. Testin 28-32. gebelik haftalarında yapılması önerilmiştir. Bunun nedeni, normal gebelerde, anjiyotensin II'ye duyarlılığın en belirgin olarak 28-32. gebelik haftalarında olduğunun AII infüzyonuna pressör yanıtı araştırıldığı çalışmalarla gösterilmesidir (31).

Çalışma grubumuzdaki 121 gebenin 95'i, 28-32. gebelik haftaları arasında en az bir kez görüldü ve bunlara roll-over testi uygulandı. Bu 95 gebenin 5'i preeklampsi, 16'sı da geçici hipertansiyon olmak üzere 21 tanesinde gestasyonel hipertansiyon gözlemlendi. Geri kalan 74

normotansif gebe kontrol grubu olarak alındı.  $\chi^2$  testi ile gruplar karşılaştırıldığında (Tablo XI) roll-over testi ile gestasyonel hipertansiyon, geçici hipertansiyon ve preeklampsi gruplarının her biri arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptandı ( $p < 0,05$ ).

Bu ilişkinin bir tarama - erken tanı testi olarak bize ne ölçüde yarar sağlayacağını belirlemek amacıyla da testin hipertansif gebeleri saptamada prediktif değerlerinin ne olduğunu hesapladık (Tablo XII). Tüm hipertansif gebeler göz önüne alındığında roll-over testinin sensitivitesi, yani hasta olanların pozitif test ile doğru olarak önceden tahmin edilebilme oranı %28,57 idi. Spesifite %90,54, pozitif testin prediktif değeri %46,15 olarak saptandı. Relatif risk ise 2,52 hesaplandı. Yani, roll-over testi pozitif olan gebelerin hipertansif olma riski negatif olanların 2,5 katı idi. Hipertansif hastalar preeklampsi ve geçici hipertansiyon olarak gruplandırıldığında ise sensitivitenin preeklampsi grubunda daha yüksek olduğu (%25'e karşılık %40), ancak pozitif tanı değerinin düştüğü (%36'ya karşılık %22) gözlemlendi.

Gant'in ilk çalışmasından sonra çok sayıda araştırmacı roll-over testinin tanı değerini araştırmıştır (18, 19, 34, 39, 40, 43, 47, 49, 50, 55, 61, 80, 82) . Gebelik hipertansiyonu için çeşitli yazarlar tarafından elde edilen sensitivite, spesifite ve prediktif değerler Tablo II'de toplu halde verilmiştir. Burada belirtilen gebelik hipertansiyonu geçici hipertansiyon ve preeklampsi gruplarının ikisini de kapsamaktadır.

Bu çalışmalarda, sensitivite değerlerinin % 0- 88 arasında değiştiği gözlenmektedir. Median değer %63, ortalama %53'tür. Spesifite değerlerinin ise daha yüksek olduğu ve %35-99 arasında değiştiği görülmektedir (Median= 90, Ortalama=79,82). Pozitif prediktif değer %0-

93, negatif prediktif değer ise %67-96 arasmda değişmektedir. Bizim alışmamızda ise hipertansiyon gelişen tım gebeler gız önüne alındığında spesifite kabul edilebilir düzeyde (%91) bulunurken sensitivite oldukça dışük (%29) hesaplanmıştır.

Çeşitli araştırmacıların sonuçları arasmda büyük farklılıklar göze çarpmaktadır. Bunun çeşitli nedenleri olabilir. Örneğin, kan basıncı ölçüm farkları söz konusu olabilir. Çok az çalışmada kan basıncının hangi koldan ölçüldüğü belirtilmiştir. Ölçüm için sağ (üst) kol kullanıldığında, sol (alt) kolla yapılan ölçümlere göre 11 mmHg'a varan farklar olabileceği bildirilmiştir (19). Yine diastolik basıncın değerlendirilmesinde Koratkoff seslerinin 4. veya 5. fazlarının kullanımı da farklılıkları doğurmuş olabilir. Bizim alışmamızda faz 5 kullanılmıştır. Bazı araştırmacılar roll-over testini AII duyarlılık testinden sonra uygulamışlardır. Bu da sonucu etkileyebilir (19). Ayrıca alışma gruplarının seçimi, hastaların pariteleri, yaş, ırk gibi nedenler yanında çalışma popülasyonundaki gestasyonel hipertansiyon insidensinin farklılığı bu değişkenliği açıklayabilir (15, 20). Bizim alışma grubumuz, multipar ve primipar tım gebeleri kapsamaktaydı ve hasta grupları arasmda parite açısından bir fark yoktu. Gebe popülasyonumuzdaki (roll-over testi uygulanan hastalar için) 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 değişkenlik gösterebilmektedir (Tablo II).

Yukarıda tanımlandığı gibi roll-over testinin terapötik girişimlere kolaylık sağlayacak bir test olarak kabul görmesi için ucuz, kolay ve noninvaziv olması yanında yüksek sensitivite



göstermesi öngörülmektedir. Literatürdeki veriler değişmekle birlikte genellikle sensitivite değerleri düşük-orta düzeylerde dir. Bizim çalışmamızda da %29 civarında (sadece preeklampsi grubu değerlendirildiğinde %40) bulunmuştur. Bu verilerle, roll-over testi ile hipertansif olacak grubun saptanması ve aspirin vb. birtakım preventif tedavi metodları ile hastalığın ve / veya komplikasyonların bu hastalarda ortaya çıkmadan önlenmesine olanak tanınması mümkün gibi gözükmemektedir. Test, ancak, normotansif kalacak olan gebeleri saptamada yararlı olabilir. Yani negatif test saptandığında bu gebelerde hipertansiyon gelişmeyeceği daha rahatlıkla söylenebilir. Buna karşın, Schröcksnadel ve ark. roll-over testi sonucu pozitif çıkan 41 gebenin 22'sine düşük doz aspirin, 19 tanesine de plasebo verdiklerinde aspirin uygulanan grupta gestasyonel hipertansiyonu anlamlı oranda düşük bulmuşlardır (72). Bu sonuç, her ne kadar daha önceki verilerle desteklenmese de, roll-over testinin bu amaçla kullanılabileceğine işaret etmektedir.

Preeklampside, endotel hücre fonksiyonlarının önemi ve endotel hasarının rolü bugün artık kabul edilmiştir. Birçok araştırmacı endotel hücresi yapısı ve fonksiyonlarıyla ilgili birtakım maddelerin (Endotelin, fibronektin, endotelden kaynaklanan gevşetici faktör vb) preeklampsi ile ilişkisini incelemiştir (22, 28, 33, 42, 63, 64, 67, 68, 69, 74, 87). Bu araştırmalarda elde edilen bulgular preeklampsi etyopatogenezinde vasküler endotelin rolü yadsınmaz kılmiştir.

Fibronektin, hepatositler ve endotelial hücreler tarafından sentezlenen bir glikoproteindir. Retikuloendotelial sistemde, pıhtı stabilizasyonunda rol oynar. Ayrıca hücre adezyonu, migrasyonu, büyüme ve diferansiyasyonunda görev yapar (6, 12, 25, 38, 45, 57, 74,

81). Fibronektin ile preeklampsi ilişkisine ait bulgular birçok araştırmacının dikkatini bu glikoproteine yöneltmiştir. Erken tanıdaki rolü ile ilgili çeşitli araştırmalar gerçekleştirilmiştir (2, 6, 7, 32, 44, 45, 75, 79).

Biz de bu çalışmalardaki ümit verici sonuçlardan yola çıkarak preeklampsi erken tanısında fibronektin düzeylerinin prediktif değerlerini araştırmaya karar verdik. Önce çalışmaya dahil edilen gebe popülasyonundaki fibronektin düzeyleri ve bu düzeylerin gebelik haftalarına göre değişimi araştırıldı. Fibronektinin normal düzeyleri 200-400 mg/l civarında bildirilmektedir (25, 36, 74). Bizim çalışmamızda plazma fibronektin düzeyi ortalaması  $348,56 \pm 84,32$  bulundu. Değerler 178-594 mg/l arasında değişim göstermekteydi. Gebelik haftalarına göre bakıldığında 20-23. haftada daha yüksek bulunurken ( $402,17 \pm 50,82$ ), daha sonra bu değer 24-27. haftada bir düşüş gösterip ( $303,20 \pm 40,45$ ) sonra terme doğru tedricen arttığı ve 36. gebelik haftasından sonra  $369,76 \pm 80,74$  olduğu gözlemlendi (Şekil 3). Literatürde de normal gebelerde gebeliğin başlangıcından itibaren fibronektin düzeylerinin terme doğru arttığı bildirilmiştir (25, 36). Bizim vakalarımızda 20-23. haftalarda görülen nispeten yüksek değer, bu haftalarda fibronektin tayini yapılan gebelerin az sayıda olması nedeniyle popülasyonu gerçek anlamda temsil etmemesine bağlı olabilir.

Çalışma gruplarında fibronektin düzeyleri incelendiğinde en yüksek ortalama değer ( $460,71 \pm 75,22$ ) preeklampsi grubunda olduğu gözlemlendi (Şekil 4). Preeklampsi grubundaki fibronektin düzeyleri diğer kontrol grubundaki gebelerle karşılaştırıldığında ( $335,03 \pm 78,73$ ) anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p < 0,01$ ). Ancak, geçici hipertansiyon görülen vakalarda bu

değer ( $335,50 \pm 80,89$ ) kontrol grubundan farklı değildi ( $p > 0,05$ ). Yine tüm hipertansif gebelerin ortalama fibronektin değeri de ( $367,96 \pm 95,99$ ) normotensif olgulardan anlamlı farklılık göstermiyordu ( $p > 0,05$ ).

Balleger ve ark. çalışmasında üçüncü trimesterde normotensif grupta fibronektin değeri  $332 \pm 68$  bulunmuştur. Bu değer sonradan preeklampsi gelişenlerde  $606 \pm 129$  olarak hesaplanmıştır (7). Yine aynı çalışmada, fibronektin düzeylerinin preeklampsi semptomlarının görülmesinden 4 hafta önce yükseldiği ancak, bu değer, klinik semptomların başlamasına kadar giderek arttığı gösterilmiştir. Türk toplumunda yapılan bir çalışmada ise normotensif gebelerde fibronektin düzeyi  $281 \pm 70$  mg/l, sonradan preeklampsi gelişen gebelerde  $606,5 \pm 228$  mg/l bulunmuş ve fibronektin düzeylerinin artışı ile preeklampsi semptomlarının görülmesi arasındaki süre  $30 \pm 8,74$  gün bildirilmiştir (2). Çalışmamızda bu süre  $26,5 \pm 19,3$  olarak saptanmıştır. Ancak, hem bizim hem de Akgül ve ark. araştırmalarında, preeklampsi gelişen yeterli sayıda hasta bulunmadığı, gebelerde daha önceden fibronektin düzeylerinin artıp artmadığı da değerlendirilmemiş olduğu için sonuçları temkinli karşılamak gerekmektedir. Burada önemli olan konu, testin pozitif çıktığı gebelerde preeklampsi gelişimini önleyecek preventif tedavi alternatiflerinin yararlı olup olamayacağını göstermektir. Dört haftalık sürenin bunun sağlanmasında faydasının bulunup bulunmadığı da şüphelidir. Ancak, fibronektin konsantrasyonlarının preeklampsi erken tanısında yararı kesin olarak belirlenirse ya da en azından bu doğrultuda kanıtlar çoğalır, ileride gerçekleştirilecek çalışmalarda düzeyin yüksek

seyrettiği gebelere uygulanacak preventif tedavinin (düşük doz aspirin gibi) preeklampsi gelişimini önlemede yeterliliği kanıtlanabilir.

Fibronektinin cut-off değeri olarak literatürde genellikle 400 mg/l değeri önerilmektedir (2, 44). Ancak 450 mg/l'yi bildirenler de vardır (7). Çalışma gurubumuzda prediktif değerleri hesaplayabilmek amacıyla, önce popülasyonumuza ait bir cut-off değeri oluşturmayı planladık. Bunun için, çeşitli fibronektin düzeylerinde sensitivite ve yanlış pozitiflik değerleri hesaplandı ve bir ROC (Receiver Operating Characteristics) eğrisi oluşturuldu. Gestasyonel hipertansiyon gelişen tüm gebeler göz önüne alındığında bu eğrinin bir prediktif test için uygun olmadığı gözlemlendi. Bunun üzerine sadece preeklampsi gözlenen hastalar için bir eğri oluşturuldu (Şekil 5) ve ideal cut-off değeri olarak 450 mg/dl bulundu.

Daha sonra, bu değer baz alınarak prediktif değerler hesaplandı. Sonuçlar Tablo VIII'de gözlenmektedir. Fibronektin düzeyleri, preeklampsi 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 öngörülmesi için gereken maliyetin artmasına yol açar. Fibronektin düzeyi 450 mg/l'den yüksek olan gebelerde preeklampsi gelişme riski düşük olanlara göre yaklaşık 35 kat daha fazla olarak bulundu (RR = 34,5). Ancak, bu değerler geçici hipertansiyon da dikkate alındığında oldukça düşük (%4) sensitivite ve pozitif tanı değerleri gösterdi. Elde edilen bulgulara göre fibronektin ancak, preeklampsi 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. Bir başka düşünce tarzı ile de, bu grupta preeklampsinin patofizyolojik süreci bütünüyle tamamlanmadığından vasküler endotel hasarı tam olarak yerleşmemiş -dolayısıyla sadece geçici hipertansiyon olarak kendini göstermiştir- denilebilir. Taylor ve ark. da plazma sellüler fibronektin düzeylerinin preeklampsinin klinik belirtilerini gösteren gebelerde yüksek olduğunu, ancak, geçici hipertansiyon olgularında yükselmediğini bildirmiştir (79). Diğer araştırmacılar da şiddetli preeklampsi olgularında (44) ve proteinürik preeklampside (7) fibronektin düzeylerinin daha yüksek olduğunu iddia etmektedirler. Bu da preeklampsi şiddetinin fibronektin düzeyi ve dolayısıyla damar endotel hasarının derecesi ile ilişkili olduğu düşüncesini desteklemektedir.

Preeklampsiyi önceden saptamada fibronektinin prediktif değeri ile ilgili literatürde bugüne kadar yapılan çalışmalar Tablo IV'de verilmiştir. Sadece Gold ve Stubbs'ın yayımlarında sensitivite ve spesifite değerleri düşük bulunurken, diğer araştırmalarda ve bizim çalışmamızda oldukça yüksek olduğu dikkati çekmektedir (2, 6, 32, 44, 75). Bulgularımız, özellikle preeklampsi belirti ve bulguları gösteren hipertansif gebelerin önceden saptanmasında fibronektinin faydalı olabileceğine işaret etmektedir. Ancak, bu görüşü teyid etmeyenler de vardır. Konuyla ilgili daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu inkar edilemez.

Araştırmanın, idrar kalsiyum / kreatinin oranlarının preeklampsi erken tanısındaki prediktif değerini saptamaya yönelik olan bölümünde elde ettiğimiz sonuçlar maalesef umut

ettiğimiz gibi olmamıştır. Hasta gruplarında idrar kalsiyum / kreatinin oranları arasında -her ne kadar preeklampsi gelişen hastalarda daha düşük bulunsa da- anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo IX). Preeklampsi grubunda 0,25 olan bu oran kontrol grubunda ve diğer hipertansiflerde 0,32'dir. Yine cut-off değeri bulmak için yararlandığımız ROC eğrisi, idrar kalsiyum / kreatinin oranının tarama ve erken tanı amacıyla kullanılmasının hiç bir avantaj getirmediğini ortaya koymuştur. Literatürde önerilen 0,04 oranı baz alındığında relatif risk 3,15 bulunmaktadır. Ancak, bu oldukça düşük bir sensitivite değerine eşlik ettiğinden bir tarama testi olarak kabulü zordur. Sensitivite ancak cut-off değeri 0,4 alındığında %50'nin üzerine çıkmaktadır. Bu durumda spesifite haliyle çok düşmektedir.

Literatürde de kalsiyum / kreatinin oranları ile ilgili çelişkili sonuçlara rastlanmaktadır (Tablo III). Rodriguez'in öncü çalışmasında (65) bildirdiği yüksek prediktif değerler, Sanchez-Ramos'un araştırmasında da teyid edilmektedir (71). Ancak, bu sonuçlar, biz ve diğer grupların çalışmalarında destek bulamamıştır (5, 15). O nedenle kullanılabilirlik tartışmalıdır. Hatta, en geniş çalışmayı gerçekleştiren Conde-Agudelo ve ark. hem gestasyonel hipertansiyon, hem preeklampsi için testin kötü bir prediktör olduğu kanısındadırlar (15).

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, tezde sadece, fibronektin düzeyleri ve roll-over testinin birlikte kullanımının avantajları, dezavantajları tartışılmıştır.

Bu amaçla, hastalar iki gruba ayrıldı. Fibronektin düzeyleri  $\leq 450$  mg/l ve roll-over testi (-) olanlar bir grup; her iki testten biri pozitif olanlar da diğer grup olarak değerlendirildi (Tablo XIII). Fibronektinin tek başına sensitivitesi %85,71 iken, her ikisi birlikte kullanıldığında da sonuç değişmedi. Ancak, geçici hipertansiyonun saptanmasında, birlikte değerlendirildiklerinde sensitivitenin arttığı görüldü. Geçici hipertansiyon için sensitivite roll-over testi ile %25, fibronektin ile %4 iken birlikte kullanıldıklarında %36'ya çıktı. Ancak, yine de yeterli düzeyde bir değere ulaşamadı. Spesifite ise doğal olarak tüm gruplarda düşme gösterdi. Sonuç olarak, her iki testin birlikte uygulanmış olması fazladan artı değerler sağlamamıştır.

Preeklampsinin patofizyolojik sürecinde endotelial hasar veya aktivasyonun bir şekilde yer aldığı bugün hemen hemen kabul edilmiş bilgiler arasına girmiştir (28, 42, 63, 64, 69, 74, 87). Endotelial hasarın patogenezi ise çok iyi anlaşılacakla birlikte trofoblastik hipoperfüzyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (28, 29). Maternal spiral arteriollere trofoblast invazyonunun yeterli olmaması bu trofoblastik hipoperfüzyona yol açarak bu gebelerde preeklampsi ve / veya İUGG ortaya çıkarabilmektedir. Bu yaklaşım, endotelial hasarın bir göstergesi olarak kullanılan fibronektinin İUGG ile ilişkisi olup olmadığı düşüncesini akla getirmektedir (28, 77). Tamás ve ark., fibronektin düzeyleri ile doğum ağırlıkları arasında negatif bir korelasyon saptamışlardır (77). Friedman ve ark. ise İUGG olan gebelerde sellüler fibronektin düzeylerinin kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir ( $p=0,02$ ) (28). Hem İUGG hem de preeklampsi olanlarda ise bu fark daha da fazla bulunmuştur ( $p < 0,0001$ ). Fibronektin düzeyleri ile İUGG arasındaki ilişkiyi gösteren yayınların çokluğundan

hareketle, her ne kadar çalışmanın ilk amacı olmasa da -endotelial hasarın rolünü irdeleyebilir miyiz düşüncesi ile vakalarımızda bu hususu da araştırdık. Regresyon analiziyle doğum ağırlığı ile fibronektin düzeyleri arasında negatif bir korelasyon saptadık (Şekil 8). Ancak, bu ilişki, sınırdaki bir istatistiksel değer ifade etmekteydi ( $p= 0,049$ ). Neonatal doğum ağırlığı normal sınırlarda olanlarla, gestasyon haftasına göre 10. persentilim altında olan gebelerde plazma fibronektin düzeyleri anlamlı farklılık ( $p< 0,05$ ) olduğu göstermektedir (Tablo XIV).

Fibronektinin prediktif değeri araştırılırken, gestasyonel hipertansif olguların ağır formlarında -yani preeklampsi tablosu görülenlerde- prediktif değerin belirgin derecede yüksek olduğunu saptadık (Tablo VIII). Bu sonuçlar, fibronektin ile İUGG ilişkisine işaret eden bulgularla birleştirildiğinde preeklampsi patogenezinde endotelial hasarın rolünü bir kez daha akla getirmektedir.

Neticede, idrar kalsiyum / kreatinin oranının gebelik hipertansiyonu erken tanısında çok fazla prediktif bir değer taşımayacağı kabul edilmelidir. Roll-over testi sensitivitesinin düşük, spesifitesinin yüksek olmasından dolayı hipertansiyon gelişecek gebelerden çok gelişmeyecekleri belirlemede yararlı olabilir. Fibronektin ise geçici hipertansiyon grubuna girecek olgularımızın önceden tahmininde yetersiz kalmış olmasına karşılık -bunlar bilindiği üzere fetal-maternal prognoz nisbeten iyi seyredebileceği durumlardır- preeklampsi erken tanısında, prediktif değerinin öbür erken tanı testlerine kıyasla çok yüksek saptanmasından dolayı klinikte en fazla yararlanılabilecek yöntem olarak gözükmektedir.



## SONUÇ

Preeklampsinin önceden tanısı amacıyla literatürde önerilen 3 testin (roll-over testi, plazma fibronektin düzeyleri ve idrar kalsiyum / kreatinin oranı) prediktif değerlerinin karşılaştırmalı olarak analiz edildiği bu çalışmada aşağıdaki sonuçlara varılmıştır:

1. Çalışma grubuna alınan 121 gebeden, 94'ü normotensif kalırken, 20'sinde geçici hipertansiyon, 7'sinde preeklampsi ortaya çıktı.
2. Bu gruplar arasında maternal yaş, doğum sayısı, gebelik haftası, neonatal doğum ağırlığı ve doğum haftası açısından fark yoktu ( $p > 0,05$ ).
3. Hasta gruplarında çalışılan diğer kan ve idrar parametreleri arasında da fark gözlenmedi. Preeklampsi grubunda idrar kalsiyumu düşük, idrar proteini yüksek saptanmakla birlikte istatistiki anlam taşımadığı görüldü ( $p > 0,05$ ).
4. Tüm gebelerde plazma fibronektin konsantrasyonu  $348,56 \pm 84,32$  mg/l'dir. Literatürle uyumlu olarak termine yaklaştıkça fibronektin konsantrasyonu artış göstermektedir.
5. Plazma fibronektin konsantrasyonu, preeklampsi grubunda anlamlı ölçüde yüksekti ( $p < 0,01$ ). Geçici hipertansiyon grubu ile kontroller arasında ise fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ).
6. Çalışma grubumuzda, fibronektin düzeylerine özgü ideal sensitivite ve spesifite değerlerini bulmak amacıyla cut-off değer hesaplamaları yapıldı. Örneklerimizde cut-off 450 mg/l'dir.

7. Cut-off değer 450 mg/l olarak alındığında fibronektinin preklampsi için sensitivitesi %86, spesifitesi %89'dur. Geçici hipertansiyon için sensitivitesi oldukça düşük değerdedir (%4). Pozitif prediktif değer ise %30'da kalmıştır.
8. İdrar kalsiyum / kreatinin oranları preklampsi grubunda düşük olmakla birlikte istatistiksel anlamlılık taşımyordu ( $p>0,05$ ). Sensitivite ve spesifite için ideal bir cut-off değeri belirlenemedi; ve gebeliğe bağlı hipertansiyonda prediktif değerin yetersiz kaldığı izlenimi edinildi.
9. Roll-over testi ile hipertansiyon gelişimi arasmda anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Sensitivite geçici hipertansiyon için %25, preklampsi için %40'dır. Spesifite her iki grupta da %90'dır.
10. Roll-over testi ile fibronektin konsantrasyonu birlikte kullanıldığında geçici hipertansiyon için ayrı ayrı kullanılmalarına (Roll-over testinde %25, fibronektinde %4) gore sensitivite nispeten artmakta (%36), buna karşın spesifite değerleri daha düşük (%80) kalmaktadır (Roll-over testinde %91, fibronektinde %89).
11. Preeklampitik gebelerin önceden belirlenmesinde roll-over testi ve fibronektin düzeylerinin birlikte değerlendirilmesi ise sadece fibronektinin kullanılmasına gore ek bir fayda sağlamamaktadır.
12. Fibronektin düzeyleri ile neonatal doğum ağırlığı arasmda negatif korelasyon gorlmüştür. Ayrıca, IUGG olan annelerin fibronektin düzeyleri anlamlı derecede yüksektir ( $p< 0,05$ )

## ÖZET

*Tabloya özgü klinik tam anlamıyla yerleşmeden preeklampsinin ortaya çıkacağı tahmin edilebildiği takdirde -etiyojisi hala bugün bile karanlık olan- bu sendromun önlenabilirliği son yılların güncel konuları arasındadır. İşte bu nedenle çalışmamızda preeklampsi erken tanı yöntemlerinden, plazma fibronektini, idrar kalsiyum/kreatinin oranları ve roll-over testinin yararları araştırılmış; klinik uygulamadaki yerleri tartışılmıştır.*

*Çalışmaya, kronik hipertansiyonu veya sistemik hastalığı olmayan 121 normotansif gebe dahil edilmiştir. Postpartum 2. güne kadar izlenen olguların 94'ünde kan basıncı normal kalırken; 20'sinde geçici hipertansiyon, 7'sinde preeklampsi 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, preeklampsi için %40).*

*Fibronektin ise çalışma grubumuz için 450 mg/l olarak hesaplanan cut-off değeri baz alındığında, preeklampsinin önceden tahmin edilmesinde %86 sensitivite, %89 spesifite ile oldukça yararlı bulunmuştur. Ancak, geçici hipertansiyon için sensitivite hayli düşüktür (%4).*

*Ayrıca, çalışmamızda fibronektinin İUGG gelişecek gebeliklerin erken tanısında da faydalı olabileceğini düşündüren ön bulgular elde edilmiştir.*

## SUMMARY

*Early prediction of preeclampsia has recently been gaining an increasing popularity, since development of this syndrome would be prevented if a highly sensitive diagnostic test could be verified. Many tests have been suggested for early prediction. In present study, three of these tests; plasma fibronectin concentrations, urinary calcium / creatinin ratio and roll-over test have been investigated.*

*The study group included 121 normotensive pregnant women without chronic hypertension or systemic disease. Of these patients, 94 remained normotensive, while 20 developed transient hypertension and 7 preeclampsia during the follow-up (till the second day after delivery).*

*We could not find out any convincing evidence that urinary calcium/creatinin ratio has been beneficial for early prediction of this disease.*

*There was a significant relation between positive roll-over test and gestational hypertension ( $p < 0,05$ ), but sensitivity of the test wasn't satisfactory (% 25 and %40 for transient hypertension and preeclampsia respectively) for therapeutic interventions.*

*Fibronectin, based on the cut off value of 450 mg/l which has been calculated for our study group was a good predictor of preeclampsia with a sensitivity of 86% and a specificity of 89%. However sensitivity of the test for transient hypertension was found to be quite unproductive (%4).*

*Another finding, extracted from our data was that fibronectin concentrations inversely correlated with birth weight. It seems that fibronectin can also be used for early diagnosis of intrauterine growth retardation.*

## KAYNAKLAR

1. **Abdul-Karim R, Assali NS:** Pressor response to angiotonin in pregnant and nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 82: 246-251, 1961.
2. **Akgül C, Salmayenli N, İbrahimoğlu L, Sivaslı A, Çizmeciöglu F:** Preeklampsi erken tanısında plasma fibronektin konsantrasyon tayininin önemi. *T Klin Jineköl Obst* 3: 10-12; 1993.
3. **Arngrimsson R, Björnsson S, Geirsson RT, Björnsson H, Walker JJ, Snaedal G:** Genetic and familial predisposition to eclampsia and preeclampsia in a defined population. *Br J Obstet Gynaecol* 97: 762-769, 1990.
4. **Atrash HK, Koonin LM, Lawson HW, Franks AL, Smith JC:** Maternal mortality in the United States, 1979-1986. *Obstet Gynecol* 76: 1055-1060, 1990.
5. **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.
6. **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.

7. **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.
8. **Belizán JM, Villar J, Gonzalez L, Campadonico L, Bergel E:** Calcium supplementation to prevent hypertensive disorders of pregnancy. *N Engl J Med* 325: 1399-1405, 1991
9. **Belizán JM, Villar J, Repke J :** The relationship between calcium intake and pregnancy-induced hypertension: Up-to-date evidence. *Am J Obstet Gynecol* 158: 898-902, 1988
10. **Branch DW, Andres R, Digre KB, Rote NS, Scott JR:** The association of antiphospholipid antibodies with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 73: 541-545, 1989.
11. **Brown MA:** Pregnancy-induced hypertension: pathogenesis and management. *Aust NZ J Med* 21: 257-273, 1991.
12. **Brubaker DB, Ross MG, Marinoff D:** The function of plasma fibronectin in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 166: 526-531, 1992.
13. **Brubaker DB, Blick KE, Romine M:** Four immunoassay methods and standards compared for measuring fibronectin. *Clin Chem* 33: 126-129, 1987.
14. **Chesley LC, Cooper DW:** Genetics of hypertension in pregnancy: possible single gene control of preeclampsia and eclampsia in the descendants of preeclamptic women. *Br J Obstet Gynaecol* 93:898-908,1986.

15. **Conde- Agudelo A, Lede R, Belizán J:** Evaluation of methods used in the prediction of hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol Survey* 49: 210-222, 1994.
16. **Covi G, Corsato M, Paluani F, Marcolongo A, Minuz P, Lechi A:** Reduced urinary excretion of calcium in pregnancy-induced hypertension: Relationship to renal prostaglandin excretion. *Clin Exper Hyper B9* : 151-167, 1990.
17. **Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gistrap III LC (eds):** Hypertensive Disorders in Pregnancy: *Williams Obstetrics. Ondokuzuncu Baski. Appleton & Lange, Connecticut, 1993, S: 763-817.*
18. **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.
19. **Dekker GA, Makovitz JW, Wallenburg HCS:** Prediction of pregnancy-induced hypertensive disorders by angiotensin II sensitivity and supine pressor test. *Br J Obstet Gynaecol* 97: 817-821, 1990.
20. **Dekker GA, Sibai BM:** Early detection of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 165: 160-172, 1991.
21. **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.

22. **Dekker GA, van Geijn HP:** Hypertensive disease in pregnancy. *Current Op Obstet Gynecol* 4: 10-27, 1992.
23. **Duley L:** Maternal mortality associated with hypertensive disorders of pregnancy in Africa, Asia, Latin America and Caribbean. *Br J Obstet Gynaecol* 99: 547-553, 1992.
24. **El-Roeiy A, Myers SA, Gleicher N:** The relationship between autoantibodies and intrauterine growth retardation in hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 164: 1253-1261, 1991.
25. **Eriksen HO, Hansen PK, Brocks V, Jensen BA.** Plasma fibronectin concentration in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 66: 25-28, 1987.
26. **Frenkel Y, Barkai G, Mashiach S, Dolev E, Zimlichman R, Weiss M:** Hypocalciuria of preeclampsia is independent of parathyroid hormone level. *Obstet Gynecol* 77: 689-691, 1991.
27. **Friedman SA:** Preeclampsia: a review of the role of prostaglandins. *Obstet Gynecol* 71: 122-137, 1988.
28. **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.
29. **Friedman SA, Taylor RN, Roberts JM:** Pathophysiology of preeclampsia. *Clin Perinatol* 18: 661-682, 1991.



30. **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.
31. **Gant NF, Chand S, Worley RJ, Whalley PJ, Crosby UD, MacDonald PC:** A clinical test useful for predicting the development acute hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 120: 1-7, 1974.
32. **Gold RB, 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.
33. **Graninger W, Tatra G, Pirich K, Nasr F:** Low antithrombin III and high plasma fibronectin in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 19: 223-229, 1985.
34. **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.
35. **Hayward C, Livingstone J, Holloway S, Liston A, Brock DJH:** An exclusion map for pre-eclampsia: assuming autosomal recessive inheritance. *Am J Hum Genet* 50: 749-757, 1992.
36. **Hess LW, O'Brien WF, Holmberg JA, Winkel CA, Monaghan WP, Hemming VG:** Plasma and amniotic fluid concentrations of fibronectin during normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 68: 25-28, 1986.

37. **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.
38. **Hynes RO:** Fibronectins. *Sci Am* 254: 42-51, 1986.
39. **Karbhari D, Harrigan JT, LaMagra R:** The supine hypertensive test as a predictor of incipient preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 127: 620-622, 1977.
40. **Kassar NS, Aldridge J, Quirk B:** Roll-over test. *Obstet Gynecol* 55: 411-413, 1980.
41. **Kawasaki N, Matsui K, Ito M, Nakamura T, Yoshimura T, Ushijima H, Maeyama M:** Effect of calcium supplementation on the vascular sensitivity to angiotensin II in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 153: 576-582, 1985.
42. **Kraayenbrink AA, Dekker GA, van Kamp GJ, van Geijn HP:** Endothelial vasoactive mediators in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 169: 160-165, 1993.
43. **Kuntz WD:** Supine pressor (roll-over) test: an evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 137: 764-768, 1980.
44. **Lazarchick J, Stubbs TM, Romein BA, Van Dorsten JP, Loadholt CB:** Predictive value of fibronectin levels in normotensive gravid women destined to become preeclamptic. *Am J Obstet Gynecol* 154: 1050-1052, 1986.
45. **Lockwood CJ, Peters JH:** Increased levels of ED1+ cellular fibronectin precede the clinical signs of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 162: 358-362, 1990.

46. *López-Jaramillo P, Narváez M, Weigel RM, Yépez R*: Calcium supplementation reduces the risk of pregnancy-induced hypertension in an Andes population. *Br J Obstet Gynaecol* 96: 648-655, 1989.
47. *Louden KA, Broughton Pipkin F*: Prediction of pregnancy induced hypertensive disorders by angiotensin II sensitivity and supine pressor test. *Br J Obstet Gynaecol* 98: 231-233, 1991.
48. *Magness RR, Gant NF*: Control of vascular reactivity in pregnancy: the basis for therapeutic approaches to prevent Pregnancy-Induced Hypertension. *Semin Perinatol* 18:45-69, 1994.
49. *Marshall GW, Newman RL*: Roll-over test. *Am J Obstet Gynecol* 127: 623-625, 1977.
50. *Marya RK, Rathee S, Mittal R*: Evaluation of three clinical tests for predicting pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 158: 683-684, 1988.
51. *Nadler JL, McKay M, Campese V, Vrbanac J, Horton R*: Evidence that prostacyclin modulates the vascular actions of calcium in man. *J Clin Invest* 77: 1278-1284, 1986.
52. *O'Brien WF*: The prediction of preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 35: 351-364, 1992.
53. *Pedersen EB, Johannesen P, Kristensen S, Rasmussen AB, Emmertsen K, Moller J, Lauritsen JG, Wohler M*: Calcium, parathyroid hormone and calcitonin in normal pregnancy and preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 18: 156-164, 1984.

54. 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.
55. Phelan JP, Everidge GJ, Wilder TL, Newman C: Is the supine pressor test an adequate means of predicting acute hypertension in pregnancy? *Am J Obstet Gynecol* 128: 173-176, 1977.
56. Pijnenborg R, Anthony J, Davey DA, Ressa A, Tiltman A, Vercauteren L, van Assche A: Placental bed spiral arteries in the hypertensive disorders of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 98: 648-655, 1991.
57. Pussell BA, Peake PW, Brown MA, Charlesworth JA: Human fibronectin metabolism. *J Clin Invest* 76: 143-148, 1985.
58. Raniolo E, Phillipou G: Prediction of pregnancy-induced hypertension by means of the urinary calcium:creatinine ratio. *Med J Aust* 158: 98-100, 1993.
59. Redman CWG: Immunology of preeclampsia. *Semin Perinatol* 15: 257-262, 1991.
60. Redman CWG, Jeffries M: Revised definition of preeclampsia. *Lancet* 1:809-812, 1988.
61. 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.
62. Repke JT: Prevention of Preeclampsia. *Clin Perinatol* 18: 779-792, 1991.

63. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK: Preeclampsia: An endothelial disorder. *Am J Obstet Gynecol* 161: 1200-1204, 1989.
64. 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.
65. 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.
66. Roelofsen JMT, Berkel GM, Uttendorfsky OT, Slegers JFG: Urinary excretion rates of calcium and magnesium in normal and complicated pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 27: 227-236, 1988.
67. 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.
68. Saleh AA, Bottoms SF, Norman G, Monem Farag A, Mammen EF: Hemostasis in hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol* 71: 719-722, 1988
69. Saleh AA, Bottoms SF, Monem Farag A, Dombrowski MP, Welch RA, Norman G, Mammen EF: Markers for endothelial injury, clotting and platelet activation in preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet* 251: 105-110, 1992.
70. Sanchez-Ramos L, Sandroni S, Andres FJ, Kaunitz AM: Calcium excretion in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 77: 510-513, 1991.

71. *Sanchez-Ramos L, Jones DC, Cullen MT*: Urinary calcium as an early marker for preeclampsia. *Obstet Gynecol* 77: 685-688, 1991.
72. *Schröcksnadel H, Sitte B, Alge A, Steckel-Berger G, Schewegel P, Pastner E, Daxenbichler G, Hansen H, Dapunt O*: Low-dose aspirin in primigravidae with positive roll-over test. *Gynecol Obstet Invest* 34: 146-150, 1992
73. *Sibai BM*: Immunologic aspects of preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 34: 27-34, 1991.
74. *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.
75. *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.
76. *Syverson CJ, Chavkin W, Atrash HK, Rochat RW, Sharp ES, King GE*: Pregnancy-related mortality in New-York City, 1980-1984: causes of death and associated risk factors. *Am J Obstet Gynecol* 164: 603-608, 1991.
77. *Tamás P, Feledi E, Ertl T, Kett A, Werling J*: Maternal plasma fibronectin and neonatal birth weight. *Gynecol Obstet Invest* 33: 124-125, 1992.
78. *Taufield PA, Ales KL, Resnick LM, Druzin ML, Gertner JM, Laragh JH*: Hypocalciuria in preeclampsia. *N Engl J Med* 316: 715-718, 1987.

79. **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.
80. **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.
81. **Thurnau GR, Morgan MA, Brubaker D, Romine M, Blackshaw C, Fishburne JI:** Plasma fibronectin levels in normal pregnancy and pre-eclampsia: a preliminary report. *Int J Gynaecol Obstet* 25: 441-444, 1987.
82. **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.
83. **Wallenburg HCS, Dekker GA, Makovitz JW, Rotmans N:** Effect of low-dose aspirin on vascular refractoriness in angiotensin-sensitive primigravid women. *Am J Obstet Gynecol* 164: 1169-1173, 1991.
84. **Walsh SW:** Preeclampsia: an imbalance in placental prostacyclin and thromboxane production. *Am J Obstet Gynecol* 152: 335-340, 1985.

85. **Walsh SW:** Physiology of low-dose aspirin therapy for the prevention of preeclampsia. *Semin Perinatol* 14: 152-170, 1990.
86. **Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy:** National high blood pressure education program working group report on high blood pressure in pregnancy: consensus report. *Am J Obstet Gynecol* 163: 1689-1712, 1990.
87. **Zeeman GG, Dekker GA, van Geijn HP, Kraayenbrink AA:** Endothelial function in normal and pre-eclamptic pregnancy: A hypothesis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 43: 113-122, 1992.

