Association of Serum Fibronectin Levels with Preeclampsia and Gestational Hypertension

Fibronektin Seviyesi ile Preeklampsi ve Gestasyonel Hipertansiyon Arasındaki İlişki

Fibronektin İle Preeklampsi ve Gestasyonel Hipertansiyonun İlişkisi /
Association of Fibronectin with Preeclampsia and Gestational Hypertension

Nida Erol[1], Hakan Timur[1], Cantekin Iskender[1], Sabri Cavkaytar[2], Nuri Danisman[1]
[1]Department of Perinatology, [2]Department of Gynecology,
Dr Zekai Tahir Burak Research and Training Hospital, Ankara, Turkey

Özet

Amaç: Maternal serum fibronektin seviyesi ile preeklampsi ve gestasyonel hipertansiyon arasındaki muhtemel ilişkiyi değerlendirmek, ve yüksek fibronektin seviyelerinin maternal ve fetal parametrelere olan etkisini araştırmak. Gereç ve Yöntem: 32. gebelik haftası ve üzerinde olup kliniğimize başvuran 30 normotansif ve 30 hipertansif hastadan kan örneği alınmıştır. 30 hastadan 18'i preeklampsi, geri kalan 12'si gestasyonel hipertansiyon tanısı almıştır. Tüm gruplardan maternal kanda fibronektin seviyesi ölçülmüş, maternal ve fetal etkiler değerlendirilmiştir. Bulgular: Preeklampsi grubunda maternal serum fibronektin seviyesi, gestasyonel hipertansiyon ve normotansif gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. (p: 0,016). Fetal komplikasyonlar açısından (IUGR, SGA, Doppler anormallikleri) gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Tartışma: Özellikle hikâyesinde hipertansiyon ya da preeklampsi olan gebelerde serum fibronektin seviyesinin ölçülmesi, preeklampsiyi ön görmede faydalı olabilir.

Anahtar Kelimeler

Preeklampsi; Gestasyonel Hipertansiyon; Fibronektin

Abstract

Aim: To assess the possible relationship between maternal serum levels of fibronectin and gestational hypertension and/or preeclampsia, and the effects of high levels of fibronectin on maternal and fetal parameters. Material and Method: Blood samples were obtained from 30 normotensive pregnant women, and a total of 30 hypertensive patients, attending to our clinic at or beyond 32 gestational weeks. Of the 30 patients, 18 had the diagnosis of preeclampsia and the remaining 12 patients had gestational hypertension. Maternal serum fibronectin levels were measured in all groups, and maternal and fetal effects were compared. Results: In preeclamptic group, maternal serum fibronectin levels were statistifically significantly higher when compared to gestational hypertension and normotensive controls. (p:0,016). Regarding fetal complications (IUGR, SGA, doppler abnormalities), there were no significant differences among the groups. Discussion: Measurement of maternal serum fibronectin levels in pregnant patients, especially with a previous history of hypertension or preeclampsia may be useful in predicting preeclampsia.

Keywords

Preeclampsia; Gestational Hypertension; Fibronectin

DOI: 10.4328/JCAM.2862 Received: 30.09.2014 Accepted: 17.10.2014 Printed: 01.06.2015 J Clin Anal Med 2015;6(suppl 3): 279-82
Corresponding Author: Sabri Cavkaytar, Gürpınar Sok. No:4/8 Cebeci, Çankaya, Ankara, Türkiye.
GSM: +905054526360 F.: +90 3123124931 E-Mail: sabri.cavkaytar@gmail.com

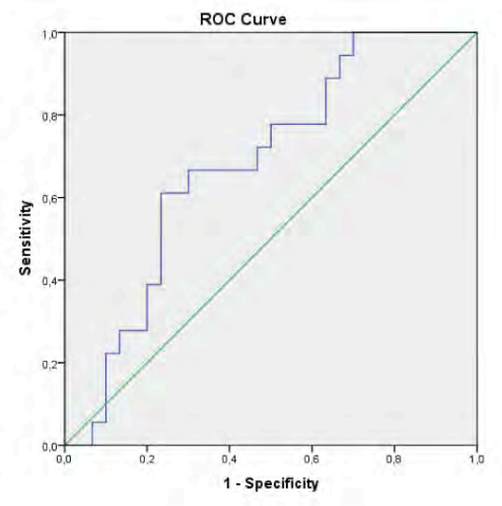
Giriş

Hipertansif hastalıklar, gebeliğin en sık tıbbi komplikasyonları olup, insidansı %5-10 olarak rapor edilmektedir. (1). Sıklığı bölgelere ve ülkelere göre farklılık gösterse de, bu hastalıklar gebelikte ciddi maternal ve perinatal morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. (2). Preeklampsi, endotel aktivasyonu ve vazospazma sekonder olarak organ perfüzyonunda azalma ile seyreden gebeliğe spesifik bir sendromdur. Bu sendrom; kan basıncı yüksekliği, proteinüri ve çeşitli semptomları içeren üçlü triaddan oluşur. Hipertansiyon, en az 6 saat ara ile iki defa yapılan ölçümlerde kan basıncının 140/90 mm-Hg ve üzerinde olması durumudur. (3). Yukarıda tanımlanan klasik hipertansiyon ve eşlik eden proteinüri ile preeklampsi tanımı ACOG'un 2013'te yayınladığı bildiri ile kısmen revize edilmiştir. Buna göre hipertansiyona eşlik eden proteinüri yokluğunda, trombositopeni, renal yetmezlik (kreatinin seviyesinin 1.1 mg/dl olması, veya böbrek fonksiyon bozukluğunun eşlik etmediği durumda, kreatinin seviyesinin ikiye katlanması), karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma (transaminazların en az ikiye katlanması), pulmoner ödem, serebral ve vizüel semptomların olması preeklampsi tanısı koydurur. Yine bu bildiride, intrauterin gelişme geriliği ve günde 5 g ve üzeri proteinüri olması şiddetli preeklampsi kriterlerinden çıkarılmıştır. (4).

Fibronektin molekül ağırlığı 440.000 dalton olan dimerik bir glikoproteindir. Hem plazmada çözünür formda (plazma fibronektin), hem de hücre dışı alanda çözünmez formda (sellüler fibronektin) bulunurlar (5). Epitel, deri, endotel gibi örtücü dokularda kollagen, laminin gibi yapılarla birlikte hücre-hücre teması, hücre bazal membran adezyonu gibi bağlantı fonksiyonları vardır (6). Bu yönüyle hücre göçü, hücre farklılaşması, hemostaz, pıhtı stabilizasyonu, yara iyileşmesi gibi biyolojik fonksiyonlarda rol alır. Başlıca üretim yeri karaciğer hücreleri, fibroblastlar, ve endotelyal hücrelerdir. (7). Gelişmiş veya gelişmekte olan preeklampsisi olan kadınlarda plazma fibronektin seviyelerine değinen pek çok makale vardır. Preeklampsi patofizyolojisinde önemli bir yer tutan endotel hücre hasarının, hipertansif kadınlardaki yükselmiş fibronektin düzeylerinin temel sebebi olduğu düşünülmektedir (8,9). Biz bu çalışmamızda, fibronektinin hipertansif gebelerde tanısal değerini ve bazı klinik ve laboratuvar parametreleri ile korelasyonunu araştırdık.

Gereç ve Yöntem

Bu prospektif vaka kontrol çalışmasında, Mart 2013- Kasım 2013 tarihleri arası Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Perinataloji kliniğine başvuran 30 hipertansif hasta ve 30 kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. 30 hipertansif hastanın 18'i preeklampsi, 12'si gestasyonel hipertansiyon grubunu oluşturdu. Katılan gebelerin hepsine çalışma hakkında bilgi verilerek aydınlatılmış sözlü onam alındı. Dahil edilen hasta ve kontrol grubu 32 hafta ve üzeri, tekil gebeliklerdi. Gebelik haftası son adet tarihine ve fetal biyometrik ölçümlere göre hesaplandı. Çalışmaya alınan hastalarda ve kontrol grubunda kan basıncı ve proteinüri dışında, sistemik semptomların varlığı sorgulandı, laboratuar parametrelerinden karaciğer fonksiyon testleri ve platelet sayımı yapıldı, ultrasonografi ile İntrauterine gelişme geriliği (IUGG), oligohidramnios ya da Gestasyonel yaşa göre küçük fetus (Small for gestational age (SGA)) gelişip gelişmediği ve doppler incelemesi umblikal arter



Figür 1. Serum fibronektin seviyelerinin preeklampsi için tanısal değeri: ROC eğrisi.

S/D oranına bakıldı. Yenidoğan 1. ve 5. dk APGAR skoru kaydedildi. Preeklampsi tanısı kan basıncı 140/90 mmHg ve üzeri olması ve 24 saatlik idrarda 300 mg ve üzeri proteinüri olması ile kondu. Kan basıncı 140/90 mmHg olup 24 saatlik idrarda 300 mg ve altı protenürisi olan veya proteinürisi olmayan hastalar gestasyonel hipertansiyon grubunu oluşturdu. Kan basıncı normal olup proteinüri saptanmayan gebeler kontrol grubu olarak alındı. Çalışmaya çoğul gebelikler, renal hastalık, diyabet, ve kronik hipertansiyon öyküsü olan hastalar dahil edilmedi.

Tüm kan basıncı ölçümleri, en az 6 saat arayla, oturur pozisyonda, standart sfingomanometre ile manşon kalp seviyesine getirilerek sol koldan yapıldı. Diastolik basınç ölçülürken Korotkoff faz 5 sesi kullanıldı.. Fibronektin için kan örnekleri vacutainer ile antekubital venden steril şartlarda 2 ml EDTA lı tüpe alındı. 2000 rpm olarak 10 dakika santrifüj edildikten sonra serum örnekleri çalışılana dek -20° derecedeki buzdolabında saklandı. Fibronektin düzeyleri ELISA yöntemi ile çalışıldı. Sonuçlar ng/ml olarak hesaplandı.

Normal dağılım gösteren parametrik değişkenler ANOVA ile incelendi. Hipertansiyon başlangıç haftaları arasındaki farklılık bağımsız örneklem t-testi ile incelendi. Fibronektin ile gruplar arasındaki ilişki Kruskal-Wallis ile incelendi. Gruplar arasında parametrik olmayan değişkenler için Fisher's exact test kullanıldı. Fibronektin seviyeleri ile proteinüri, karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT), platelet düzeyi, 1. ve 5. dakika APGAR skorları arasındaki ilişki Sperman's korelasyon testi ile değerlendirildi. Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesi SPSS programı (Statistical Package for Social Science, sürüm 22.0, Chicago, IL) kullanılarak yapıldı. p değeri 0,05 ve altı istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Preeklampsi tanısında serum fibronektinin tanısal değerinin araştırılması amacıyla ROC eğrisi çizildi. ROC analizine preeklamptik gebeler (olgu) ve normotansif gebeler (kontrol) dahil edildi. Serum fibronektin düzeylerinin preeklampsi tanısında değeri için eğri altında kalan alan (area under curve (AUC)) ve bazı cut-off değerleri analiz edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubunun bazı demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. 18 preeklamptik gebede preeklampsinin başladığı ortalama gestasyon hafta-

Tablo 1. Gruplar arasında bazı klinik özelliklerin ve serum fibronektin düzeylerinin karşılaştırılması.

	Preeklampsi (N: 18)	Gestasyonel hipertansiyon (N:12)	Kontrol (N:30)	p
Yaş (yıl)	25.8 ± 7.8	26.7 ± 5.0	28.2 ± 5.2	0.42
Nulliparite	10 (55.6 %)	6 (50 %)	22 (73.3 %)	0.26
Sigara	3 (16.7 %)	7 (58.3 %)	0	<0.01
Hipertansiyon öyküsü	4 (22.2 %)	3 (25 %)	0	<0.01
≥ 2 abort öyküsü	1 (5.6 %)	0	0	0.50
Ölü doğum öyküsü	2 (11.1 %)	0	0	0.12
Tanıda gestasyonel hafta	30.3 ± 2.5	31.1 ± 2.6	-	0.43
Doğum haftası	33.7 ± 2.5	35.8 ± 2.0	35.1 ± 2.5	0.06
İUGG/SGA	10 (55.5 %)	4 (33.3 %)	0	<0.01
Anormal fetal umbilikal arter Doppler	7 (38.9 %)	1 (8.3 %)	0	<0.01
Fibronektin	3.27 (2.84 - 3.52)	2.92 (1.47 - 3.34)	3.18 (0.89 - 3.53)	0.02

sı 30,3 olarak hesaplanırken, gestasyonel hipertansiyonu olan hastada bu hafta ortalama 31,1 idi. Başlangıç haftası bakımından hastalık grupları arasında anlamlı fark saptanmadı. (p: 0,43) Preeklampsi grubundaki serum fibronektin düzeyi gestasyonel hipertansiyon ve kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu. (p: 0,02). Gruplar arasında kötü perinatal sonuçlar (IUGG, SGA) ve anormal Doppler bulguları değerlendirildiğinde; preeklampsi grubunun % 38,9'unda anormal Doppler bulgusu ve % 55,6'sında en az 1 kötü perinatal sonuçla karşılaşıldığı görüldü. Bu oranlar gestasyonel hipertansiyon grubunda sırasıyla % 8.3 ve % 33.3 olarak bulunurken, kontrol grubunda hiçbir gebede ne anormal Doppler bulgusu ne de kötü perinatal sonuç saptandı. Gruplar arasında anormal Doppler bulguları ve kötü perinatal sonuçlar yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p sırasıyla <0.01 ve <0.01) Fibronektin seviyeleri ile proteinüri, karaciğer fonksiyon testleri, trombosit düzeyi, 1. ve 5. dakika APGAR skorları arasındaki ilişki Sperman korelasyon testi ile değerlendirildi. Tüm gruplar göz önüne alındığında serum fibronektin seviyeleri ile bu parametreler arasında istatiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 2).

Uygulanan ROC eğrisi analizi sonucunda fibronektin düzeyinin normotansif gebeler ile preeklampsi hastalarını ayırmak için kullanılabilecek bir tanı değeri olduğu tespit edilmiştir. (Figür 1, AUC: 0,681, p<0,05). Fibronektin düzeyi için kullanılabilecek cut-off değerleri Tablo 3'de verilmiştir. Buna göre 3,26 ng/ml cut-off noktası için sensitivite 0,611, spesifisite 0,767 olarak tespit edilmiştir.

Tablo 2. Fibronektin ile proteinüri, AST, ALT, Plt, APGAR 1 ve APGAR 5 değişkenleri arasındaki ilişkinin incelenmesi (Sperman's Korelasyon)

		Proteinüri	AST	ALT	Plt	APGAR 1. dk	APGAR 5.dk	
Fibronektin	r	-0.077	-0.046	0.107	0.039	0.101	0.100	
	p	0.760	0.728	0.414	0.769	0.444	0.448	
	N	18	60	60	60	60	60	

Tablo 3. Serum fibronektin seviyelerinin bazı Cut-off değerler için tanısal performansı

Cut-Off	Sensitivite	Spesifisite
3.26	0.611	0.767
3.24	0.667	0.700
3.25	0.611	0.733

Tartışma

Çalışmamızda 32 hafta ve üzeri gebeliği olan preeklamptik hastalarda, gestasyonel hipertansiyon ve normotansif gruba göre maternal serum fibronektin düzeylerini anlamlı oranda yüksek saptadık.

Paarlberg ve ark'nın 1998'de yaptığı bir çalışmada (10), 376 gebe 1. trimesterdan itibaren takibe alınmış, preeklampsi gelişen 29 ve gestasyonel hipertansiyon gelişen 125 hastada maternal serum fibronektin seviyeleri her 3 trimesterda da normotansif kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da, 3. trimestrda dahil edilen preeklamptik gebelerde fibronektin düzeyi anlamlı olarak yüksek bulundu, ancak normotansif gebelerle karşılaştırıldığında gestasyonel hipertansiyonu olan gebelerde fibronektin düzeyleri bakımından anlamlı fark yoktu. Bizim çalışmamızla benzer bir sonuç Taylor ve ark'nın 1991'de yaptığı çalışmada gözlenmiştir, araştırmacılar gestasyonel hipertansiyon ve normotansif gebeleri karşılaştırdıklarında her iki grup arasında fibronektin seviyeleri açısından anlamlı fark saptamamışlardır. (11).

Aydın ve ark'nın 2006'da yaptığı bir çalışmada (12), preeklampsi, gestasyonel hipertansiyon, ve kontrol grubundaki gebeler karşılaştırıldığında, 24, 28, ve 32. gebelik haftalarında maternal serum fibronektin seviyesi preeklampsi ve gestasyonel hipertansiyon grubunda normotansif kontrollere göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Fibronektin düzeyi için cut-off 40 mg/dl olarak belirlendiğinde preeklampsi için testin sensitivitesi %73, spesifisitesi %92 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda cut-off 3,26 ng/ml olarak belirlendiğinde sensitivite %61.1, spesifisite %76.7 olarak tespit edilmiştir.

Ekaidem ve ark. yaptıkları çalışmada, 163 gebe ve gebe olmayan kadında fibronektin ölçümü ve kan basıncı takibi yapılmış, hasta grupları aşırı kilolu, obez, ve normal vücut kitle indeksi olarak alt gruplara ayrılmıştır. Araştırmacılar, 18-20. gebelik haftasında bakılan serum fibronektin düzeyinde yükseklik saptanan obez gebelerde preeklampsi riskinin anlamlı ölçüde arttığını saptamışlardır, ve özellikle obez ya da aşırı kilolu gebelerde 18-20. gebelik haftalarında serum fibronektin düzeyinin tarama testi olarak kullanılmasını ve yüksek saptanan hastaların preeklampsi gelişme riski açısından daha yakın takip edilmesini önermişlerdir. (13).

Preeklampsi sistemik bir inflamasyon cevabı olduğundan bir çok mediatör bu süreçte rol almaktadır. Bu mediatörler arasında fibronektin de yer almaktadır (14). Gebeliğin hipertansif hastalıkları proinflamatuar sistemik bir çevre ile ilişkilidir. Her ne kadar etiyopatogenez net olarak aydınlatılamamış olsa da, endotelyal hasar ile ilişkili inflamatuar sürecin hastalığın gelişmesinde temel rol aldığı bilinmektedir. Serum fibronektin düzeyi, endotelyal hasarın ve inflamasyonun bir belirteci olarak yükselebilir, ancak bu total fibronektinin ne kadarının endotel hücrelerinden, ne kadarının karaciğer sinüzoidlerinden, trofoblastlardan, ya da platelet aktivasyonundan kaynaklandığını öngörmek mevcut bilgilerimizle mümkün değildir

Bodova ve ark'nın 2011'de yaptıkları çalışmada, 2. trimester fibronektin seviyesi, PAI-1 seviyesi, ve uterin arter Doppler incele-

mesi ile preeklampsi arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmaya dahil edilen 102 nullipar hastanın takipte 13'ünde preeklampsi gelişmiş, ve geri kalan 89 gebe kontrol grubunu oluşturmuştur. Fibronektin için cut-off 290 mg/ml olarak belirlendiğinde preeklampsi için sensitivitesi %92, spesifisitesi %43 olarak hesaplanmıştır. En iyi prediktif değerin fibronektin ve PAI-1 kombine edildiğinde bulunduğu tespit edilmiştir. (15).

Preeklampsinin klinik ya da patolojik belirtilerin daha çok rastlandığı geç 2. trimester ve erken 3. trimester bulgularının yanında, inflamatuar sürecin çok daha erken dönemde, henüz kan basıncı yüksekliği dahi olmadan başladığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Sakura ve ark, 1998'de yaptıkları çalışmada, 16-20 hafta arası amniosentez sıvısında baktıkları yüksek fibronektin seviyesi ile gebeliğin ilerleyen dönemlerinde preeklampsi gelişme riski arasında anlamlı ilişki saptamışlardır. (16). Yine Östlund ve ark, takip ettikleri 228 gebe kadından preeklampsi gelişen 6 tanesinde henüz 16. gebelik haftasında maternal serum fibronektin yüksekliğini tespit etmişlerdir. (17). Bu bulgular, özellikle önceki gebelikte preeklampsi ya da gestasyonel hipertansiyon öyküsü olan ya da preeklampsi açısından yüksek risk faktörü bulunan gebeliklerin takibi ve hastalığın erken dönemde tanı alması açısından fayda sağlayabilir. Ancak fibronektin taramasının erken dönemde yapılmasının bazı çalışmalarda faydalı olmadığı gösterilmiştir. Gredmark ve ark, 1999'de yaptığı bir çalışmada (18), başlangıçta normotansif olan 657 sağlıklı kadın prospektif olarak takip edilmiş ve bunlardan preeklampsi gelişen 24 hastada 26, 30, ve 34. gebelik haftalarında ölçülen maternal serum fibronektin seviyeleri, 21 gestasyonel hipertansiyon ve geri kalan kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Preeklamptik grupta gestasyonel hipertansiyon ve kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde bulunan yüksek fibronektin seviyesi bizim çalışmamızın sonucu ile benzerdir. Araştırmacılar, plasental patolojinin ikinci trimesterda gelişmesi nedeniyle geç ikinci trimesterda yapılacak bir tarama testinin faydalı olacağı yorumunda bulunmuşlardır. Maliyet-etkin ve pratik olmaması, ayrıca hızlı-başlangıçlı preeklampsiyi gözden kaçırması bakımından seri fibronektin ölçümünün faydalı bir tarama testi olarak kullanılamayacağını belirtmişlerdir. Preeklampsi için düşük prevalansa sahip bir popülasyonu taramak için basit ve güvenilir bir yöntem gereklidir. Bu durum da göz önüne alındığında hangi hastaların erken dönemde taranması gerektiği hangi hastalara günümüzde yapılan temel obstetrik izlemin yeterli olacağı karmaşık bir hal almaktadır.

Jones ve ark'nın, 28. gebelik haftasında fibronektin yüksekliği saptanmasının ileriki gebelik haftalarında preeklampsi gelişme riski ile ilişkili olduğunu gösterdikleri çalışmada (19), araştırmacılar özellikle preeklampsi öyküsü olan hastalarda erken haftalarda fibronektin taramasının faydalı olabileceğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da, fibronektin yüksekliği ile preeklampsi ve önceki gebelikte hipertansiyon olması anlamlı olarak ilişkili bulundu. Gebelik takibinde önceki obstetrik öykünün sorgulanması bu açıdan oldukça önem arz etmektedir. Bu çalışmada, ayrıca fibronektin yüksekliği ile trombositopeni ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk arasında anlamlı ilişki saptanmıştır, ancak biz çalışmamızda fibronektin yüksekliği ile laboratuar parametrelerinde değişiklik arasında anlamlı fark saptamadık.

Sonuç olarak preeklampsi, gebeliğin önemli komplikasyonlarından biridir ve hastalığın erken prediksiyonu oldukça önem arz etmektedir. Özellikle preeklampsi gelişme riski yüksek olan gebeliklerde erken dönemde yapılacak maliyet-etkin ve basit bir test, bu hastalığın maternal ve fetal morbidite ve mortalitesi üzerinde oldukça anlamlı etkilere sahip olacaktır. Maternal kanda fibronektin seviyesinin ölçülmesi hastalığı erken ön görmek adına umut vaat edici olmakla birlikte, testin güvenilirliği ve etkinliğinin daha iyi anlaşılması açısından çok daha fazla hastanın dahil edildiği, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

1. National High Blood Pressure Education Program Working Group. Report of the national high blood pressure education program working group on high blood pressure in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000;183(1):1-22.
2. Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies. Steven G. Gabbe et. Al. 5th edition. 2005.p.863-906.
3. Cunningham Fg, Mac Donald. PC, Gant Nf, et al. Hypertensive Disorders in Pregnancy. Williams Obstetrics 23 th ed. 2010.p.706-56.
4. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on American College of Obstetricians and Gynecologists: Hypertension in pregnancy. Hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol 2013;122(5):1122-31.
5. Brubaker DB, Ross MG, Marinoff D: The function of plasma fibronectin in preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1992;166: 526-531,.
6. Mossesson MW, Amrani DL. The structure and biologic activities of plasma fibronectin. Blood 1980;56(2):145-58.
7. Hynes RO: Fibronectins. Sci Am 1986;254(6):42-51.
8. Lockwood CJ, Peters JH. Incresaed plasma levels of ED +1 cellular fibronectin precede the clinical signs of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1990;162(2):358-62.
9. Taylor RN; Crombleholme WR, Friedman SA, Jones LA, Casal Dc, Roberts JM. High plasma celluler fibronectin levels correlate with biochemical and clinical features of preeclampsia but cannot be attributed hypertension alone. Am J Obstet Gynecol 1991;165(4-1):895-901.
10. Paarlberg M, De Jong Catharina, Herman Van P. Total plasma fibronectin as a marker of pregnancy-induced hypertensive disorders: a longitudinal study. Obst Gyn 1998;91(3):383-8.
11. Taylor RN, Crombleholme WR, Friedman SA, Jones LA, Casal DC, Roberts, et al. Plasma cellular fibronectin levels correlate with biochemical and clinical features of preeclampsia but cannot be attributed to hypertension alone. Am J Obstet Gynecol 1991;165(4-1):895–901.
12. Aydın T, Varol F, Sayın N. Third trimester maternal plasma total fibronectin levels in pregnancy-induced hypertension: results of a tertiary center. Clin Appl Thrombosis/Hemostasis 2006;12(1):33-39.
13. Ekaidem SI, Debayo M. Bolarin, Alphonsus E. plasma fibronectin concentration in obese/overweight pregnant women. A possible risk factor for preeclampsia. Ind J Clin Biochem 2011;26(2):187–92.
14. András S, János R Jr, Levente L, Gabriella Bek, Attila M. Circulating cytokines, chemokines and adhesion molecules in normal pregnancy and preeclampsia determined by multiplex suspension array. BMC Immunology 2010;11:59. doi: 10.1186/1471-2172-11-59.
15. Bodova K, Biringera K, Dokusa K, Staskob J, Dankoa J. Fibronectin, plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) and uterine artery Doppler velocimetry as markers of preeclampsia. Disease Markers 2011;30(3):191–6.
16. Östlund E, Hansson LO, Bremme K. Fibronectin is a marker for organ involvement and may reflect the severıty of preeclampsıa. Hypertension ın pregnancy 2001;20(1):79–87.
17. Sakura M, Nakabayashi M, Takeda Y, Sato K. Elevated fetal fibronectin in midtrimester amniotic fluid is involved with the onset of preeclampsia. J Obstet Gynaecol Res 1998;24 (1):73–6.
18. Gredmark T, Bergman B, Hellström L. Total fibronectin in maternal plasma as a predictor for preeclampsia. Gynecol Obstet Invest 1999;47(1);89-94.
19. Jones I, Cowley D, Andersen M, Vacca A, Voroteleiak V. Fibronectin as a predictor of preeclampsia: A pilot study. Obstet Gynaecol 1996;36(1):1–3.

How to cite this article:
Erol N, Timur H, Iskender C, Cavkaytar S, Danisman N. Association of Serum Fibronectin Levels with Preeclampsia and Gestational Hypertension. J Clin Anal Med 2015;6(suppl 3): 279-82.