

ESANSİYEL HİPERTANSİYONLU HASTALARDA MİKROALBUMİNÜRİ İLE PLAZMA FİBRONEKTİN DÜZEYLERİ İLİŞKİSİ(*)

THE RELATIONSHIP BETWEEN MICROALBUMINURIA AND PLASMA FIBRONECTIN LEVELS IN HYPERTENSIVE PATIENTS

Mert ÖZBAKKALOĞLU
Ayşın HARMANDA
Çiğdem ERTEN
Sema ÖZİNEL
Coşkun YAVUZGİL

SUMMARY

In this clinical study, we have studied the relationship between microalbuminuria and plasma fibronectin levels in the hypertensive study and normotensive control groups. Hypertensive group had 38 patients and control group had 19 patients. Microalbuminuria values were 21.96+ 5.18mg/L for hypertensive group and 6.54+ 2.43mg/L for normotensive group ($p < 0.05$). In the study group very significant statistical relation between microalbuminuria and fibronectin values ($r=0.497$) was obtained (which indicated a p value smaller than 0.001) while on the contrary no relation ($p > 0.05$) was observed in the control group.

(Key Words: Extracellular Matrix, Hypertensive Complications)

ÖZET:

Çalışmamızda, hipertansiyonun ortaya çıkardığı mikro ve makrovasküler potolojilerin güvenilir bir yansıtıcısı olan mikroalbuminüri ile ekstraselüler matriksin önemli bir elemanı olan ve trombosit aktivitesi ile de ilişkili olan fibronektin'in plazma düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Hipertansif grup 38 hasta, normatensif kontrol grubu ise 19 hasta içermektedir. Hipertansif grupta mikroalbuminüri değerleri 21.96+ 5.18, kontrol grubunda ise 6.54+ 2.43 olarak bulunmuştur ($p < 0.001$). Grupların fibronektin değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p < 0.05$). Mikroalbuminüri ile fibronektin değerleri arasında hipertansif grupta ileri anlamlı istatistiksel ilişki ($r=0.497$) saptanmış olup bu 0.001'den küçük bir p değerini ifade etmektedir. Bu ilişki normtensif grupta gözlenmemiştir ($p > 0.05$).

(Anahtar Sözcükler: Ekstraselüler Matriks, Mikrovasküler Komplikasyonlar)

(*) XI. Ulusal Kardiyoloji Kongresi'nde (İstanbul, 1995) sunulmuştur.

1. İç Hastalıkları Kliniği, (Uz.Dr.C Yavuzgil Kli. Şefi, Uz.Dr. M Özbakkaloğlu, Uz.Dr.A Harmanda, Uz.Dr.Ç Erten)
Klinik Biyokimya Laboratuvarı (Uz.Dr.S. Özinel)
SSK Tepecik Eğitim Hastanesi Yenişehir 35120 İZMİR

Yazışma Uz.Dr.M Ösbakkaloğlu
1339 sokak. No: 4/1 Alsancak - İZMİR 35220

Hipertansif hastalarda gerek yapısal gerekse fonksiyonel böbrek patolojisi sıklıkla mevcuttur. Böbrek tutulmuşu erken dönemlerde genellikle asemptomatiktir ve intraglomerüler hipertansiyonu yansıtan mikroalbuminüri en erken bulgudur (1,2,3,4). Hipertansif hastalarda ne derece olursa olsun mikroalbuminürinin mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir (5). Fibronektin esas olarak vasküler endotel hücrelerinden salgılanan bir glikoproteindir, basitçe görevi trombositler başta olmak üzere bir çok hücrenin damar duvarına yapışmasını sağlamaktır. Renal mezanjial matrikste Angiotensin II uyarısı ile artmış fibronektin salınımı gösterilmiştir (6,7,8).

SSK Tepecik Hastanesi 1. İç Hastalıkları Kliniğinde takip edilen, biyokimyasal rutin böbrek fonksiyon testleri normal olan esansiyel hipertansiyonlu olgularda mikroalbuminüri sıklığı araştırılmış, normotensif olgular ile mikroalbuminüri değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması yapılmıştır. Ayrıca hipertansiyonun hedef organ hasarı yapıcı etkisinin fizyopatolojisinde, endotel hücresi zedelenmesinin bir belirteci olan, bir ekstraselüler matriks elemanı olarak fibronektinin plazma düzeylerinin rolü araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda, klinik ve standart laboratuvar bulguları ile böbrek bozukluğu saptanamayan, 38 esansiyel hipertansiyonlu

hasta (çalışma grubu) ile normotensif sağlıklı 19 olgu (kontrol grubu) değerlendirilmiştir. Çalışma ve kontrol gruplarının genel özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Çalışma ve kontrol grupları arasında yaş ve kadın erkek oranı yönünden istatistiksel anlamda fark saptanmamıştır.

Çalışmada değerlendirilen olguların tümünde rutin fizik bakı yapılmış, esansiyel hipertansiyon tanısında 'Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure V' kriterleri kullanılmıştır (9). Olgularda açlık kan şekeri, serum üre, kreatinin, tam idrar tetkikleri yapılmıştır. Üriner albumin atılımının 30-300 mg/L olması şeklinde tarif edilen mikroalbuminüri tüm olguların 24 saatlik idrarlarında ve fibronektin plazmada türbidimetrik immunasey tekniği ile ölçülmüştür.

Çalışmamızda, grupların birbirleri ile istatistiksel farklarının anlamlılığının değerlendirilmesi için "Student's Testi" kullanılmıştır. Çalışmamızda iki veya daha fazla değişken arasındaki ilişkiyi analiz etmek için "Multipl Regresyon" ve "Korelasyon" testleri kullanılmıştır.

SONUÇ VE BULGULAR

Çalışma ve kontrol grupları arasında açlık kan şekeri, üre, kreatinin değerleri açısından istatistiksel anlamda (P > 0.05) fark saptanmamıştır (Tablo 2).

Çalışmaya alınan olguların hiçbirinin tam idrar incelemesinde proteinüri saptanmamıştır.

TABLO 1: Grupların Özellikleri:

Grup	Hasta Sayısı	Yaşı(yıl)	K/E	Hipertansiyon süresi (yıl)	Tansiyon (mm Hg)
Hipertansiyonlu	38	51.4±12.3	10/9	4.3±2.1	160.7±1.28
Kontrol	19	48.1±13.2	11/8	0	121.4±1.36

TABLO 2: Çalışma ve Kontrol Gruplarının Rutin Biyokimyasal Test Sonuçları (Ortalama±standart hata)

	AKŞ (mg/dl)	Üre (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)
Çalışma grubu	89.2±10.4	25.8±6.2	1.04±0.21
Kontrol grubu	90.3± 6.8	26.3±7.1	1.09±0.19
p değeri	> 0.05	> 0.05	> 0.05

tanmamıştır. Kontrol grubunda mikroalbuminüri hiçbir olguda saptanmaz iken, çalışma grubunda 28 olguda (%73.7) bulunmuştur.

Çalışma grubunun mikroalbuminüri değerlerinin ortalaması ile kontrol grubundaki karşılaştırıldığında değerler arasında $p < 0.01$ düzeyinde anlamlı istatistiksel fark saptanmıştır. Plazma fibronektin düzeyleri ortalamaları hipertansif grupta daha yüksek bulunmakla beraber bu, istatistiksel anlamlılık arz etmemiştir (Tablo 3).

TABLO 3: Gruplarda Mikroalbuminüri (MAU) ve Fibronektin (FBN) değerleri (Ortalama+standart hata)

	MAU (mg/L)	FBN (mikrom/ml)
Çalışma grubu	21.96±5.18	163.94±17.12
Kontrol grubu	6.54±2.43	138.90±12.13
p değeri	< 0.05	> 0.05

Kontrol grubunda mikroalbuminüri ve fibronektin düzeyleri arasındaki ilişki anlamlı değildir ($p > 0.05$).

Mikroalbuminüri ve plazma fibronektin düzeyleri arasında korelasyon analizi yapıldığında çalışma grubunda bu iki değer arasındaki korelasyon katsayısı olan, r değeri 0.497 bulunmuş olup $p < 0.001$ düzeyinde ileri korelasyon saptanmıştır. Bu parametreler arasında multip regresyon analizi yapıldığında p değeri < 0.01 düzeyinde anlamlı ilişkiyi göstermiştir.

TARTIŞMA

Mikroalbuminürinin, hipertansiyonda hedef organ hasarlarının erken tespiti ve bu hasarların ortaya çıkma riskini saptama konularında güvenilir bir belirteç olduğu son yıllarda ortaya çıkmıştır (1-4). İdrardaki protein miktarının 30 ile 300mg/L olmasını ifade eden bu parametrenin, antihipertansif tedavinin komplikasyonları önleme ve geriletmedeki başarısı ile de ilişkili olduğu saptanmıştır. Özellikle anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü antihipertansif ilaçların, postglomerüler vazodilatasyon yaparak intraglomerüler basıncı azaltmaları yolu ile anti-proteinürik etki yaptıkları gösterilmiştir (10). Mikroalbuminürinin, mikro ve makrovasküller hipertansif komplikasyonların ortaya çıkışına etki yaptığı, hipertansif kalp

hastalığının bir sonucu olan sol ventrikül hipertrofisi ile arasında ilişki olduğu değişik çalışmalarda gösterilmiştir (11,12).

Mikroalbuminürinin ortaya çıkış mekanizması olarak, glomerüler bazal membranın ekstraselüler matriks elemanlarının bozukluğu gösterilmektedir. Bu matriks elemanlarının en önemlisi heparan sulfat proteoglikan olup azalmasının proteinüri ile doğrudan ilişkisi gösterilmiştir (11). Heparan sulfat proteoglikan, güçlü antiaterojenik özellikleri olan antitrombin III, lipoprotein lipaz ve dönüştürücü büyüme faktörü beta (transforming growth factor β) için özgül bağlayıcı görevi yapmaktadır, azalması durumunda bu maddelerin bağlanmaları azalmaktadır. Sonucunda sırası ile hiperkoagulabilite, çok düşük yoğunluklu lipoprotein artışı ve aşırı transforming growth faktör β lokal aktivitesi ortaya çıkmaktadır. Lokal transforming growth faktör β aktivitesi artışı ekstraselüler matriksin diğer elemanlarının artışına yol açmaktadır. Bu ekstraselüler matriks elemanları ise kollajen IV, kollajen VI ve fibronektin'dir. Bu matriks proteinlerinin artışında trombosit aktivitesini arttırmak başta olmak üzere henüz tam açıklığa kavuşmamış bazı mekanizmalar yolu ile endotel yapı bozukluğunun ortaya çıkışında rol oynadıkları gösterilmiştir (11,12). Glomerül bazal membranında saptanan bu bozukluğun sistemik tüm büyük arterlerin endotel hücrelerinde de aynı yönde olduğu değişik çalışmalarda gösterilmektedir (1,3,12).

Fibronektin, karaciğerde sentezlenen büyük bir glikoprotein olup, ekstraselüler matriks içinde ve plazmada bulunur. Fibronektinin, hücre-hücre, hücre-substrat yapışması, hücre morfolojisi tamiri ve hücre motilitesi üzerine etkileri gösterilmiştir. Trombositlerin alfa granüllerinde de mevcut olduğu gösterilen fibronektin, trombosit agregasyonunda rol oynamakta ve trombin ortaya çıkışını arttırmaktadır.

Çalışmamızda, hipertansif ve normotansif gruplar arasında mikroalbuminüri sıklığı karşılaştırılmış ve diabetik olgu içermeyen her grup arasında ileri anlamlı

fark saptanmıştır. Mikroalbuminürinin hipertansif hasta grubunda sık olduğu gözlenmiştir. Bugün için değişik randomize çalışmalarda hipertansiyonun mikrovasküller ve makrovasküler komplikasyonları ile doğrudan ilişkisi gösterilmiş olan mikroalbuminürinin sıklığını azaltmaya yönelik antihipertansif yaklaşımlara önem verilmesi gerektiği sonucu çıkarılmıştır.

Çalışmamızda, hipertansiyonun ortaya çıkardığı mikro ve makrovasküler patolojilerin güvenilir bir yansıtıcısı olan mikroalbuminüri ile ekstrasellüler matriksin

önemli bir elemanı olan ve trombosit aktivitesi ile de ilişkili olan fibronektinin plazma düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Mikroalbuminüri ile fibronektin arasında hipertansif grupta istatistiksel ilişki anlamlı bulunmuştur. Bu ilişki normotensif grupta gözlenmemiştir. Glomerül bazal membranı geçirgenliğinin bozulmasında fibronektinin de rol oynadığı, bu glikoprotein trombosit agregasyonu üzerine gösterilmiş etkileri de gözönüne alındığında hipertansif komplikasyonların takibinde ve saptanmasında önemli bir belirteç olabileceği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Hervey JM, Howie AJ, Lee SJ, Newbold KM, Beevers D. Renal biopsy findings in hypertensive patients with proteinuria. *Lancet* 1992 ; 340 : 1435-6.
2. Mathiesen ER, Ronne B, Jensen T. Relationship between blood pressure and urinary albumin excretion in the development of microalbuminuria. *Diabetes* 1990 ; 39 : 245-9.
3. Yudkin JS, Forrest RD, Jackson CA. Microalbuminuria as a predictor of vascular disease in non diabetic subjects. *Lancet* 1993 ; I : 530-3.
4. Mai M, Geiger H, Hilders Kf, Veelken R. Early interstitial changes in hypertension induced renal injury. *Hypertension* 1993 ; 22 : 745-51
5. Damsgaard EM, Froland A, Jorgensen OD, Mogensen CE. Microalbuminuria as predictor of increased mortality in elderly hypertensive people. *Br Med J* 1990 ; 300 : 297-300.
6. Takasaki I, Chobanian AV, Sarzani R, Brecher P. Effect of hypertension on fibronectin expression in the rat aorta. *J Biol. Chem.* 1990; 265 (35) : 219-29.
7. Berk B, Vekhtein V, Gordon H. Angiotensin II - stimulated protein synthesis in cultured vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 1989 ; 13 : 305-14.
8. Himeno H, Crowford DC, Hosoi M, Chobanian AV, Brecher P. Angiotensin II alters aortic Fibronectin independentlu of hypertension. *Hypertension* 1994 ; 23 : 823-6.
9. Joint National Committee on Detection, Evaluation, and treatment of High Blood Pressure (JNCV). *Arch Intern Med* 1993 ; 153 ; 154-183.
10. Abate D, Cafa R, Castellino AR. Microalbuminuria and essential hypertension in patients treated with ACE inhibitors, calcium channel blockers and their combination. *J Hypertension* 1995 ; 13 : 1059-1067.
11. Schwartz C, Born G. New horizons in diabetes mellitus and cardiovascular disease. London. *Bayer Current Science*, 1995 : 124-192.
12. Pardo FJ, Panizo A: Alterations in the extracellular matrix of the myocardium in essential hypertension. *Eu Heart J* 1993 ; 14 (Suppl J): 12-4.