

Yoğun Bakım Hastalarında Fibronektin Düzeyleri Plasma Levels of Fibronectin in Critical Ill Patients

Dr. Haydar ŞAHİNOĞLU, Dr. Özcan YILMAZ, Dr. Levent ALTINTOP
Dr. Abdulkerim BEDİR, Dr. İbrahim GÖREN

O.M.Ü. Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ABD, Kardiyoloji ABD, İç Hastalıkları ABD ve Biokimya ABD

✓ Yoğun bakım hastalarında opsonik bir mediatör olan fibronektinin plazma düzeylerindeki değişiklikleri araştırmak amacı ile 22 hasta çalışmaya alındı. Hastalar iki gruba ayrıldı. Birinci gruba genel vücut travması olan hastalar, ikinci gruba akut miyokard enfaktüsü geçirmiş hastalar dahil edildi. Birinci, üçüncü, yedinci, onuncu günlerde fibronektin düzeyleri ölçüldü. Bütün yoğun bakım hastaları birlikte değerlendirildiğinde normal değerler sırası ile 33.75±1.21 mg/dl, 27.47±1.62 mg/dl, 37.05±1.43 mg/dl, 38.80±1.43 mg/dl olarak bulundu. Birinci grupta sırası ile 30.78±1.77, 22.87±1.96, 32.83±1.67, 35.62±2.11 olarak, ikinci grupta ise 37.30±0.16, 32.99±1.29, 42.12±1.10, 42.61±1.01 olarak bulundu. Yoğun bakım hastaları toplu olarak değerlendirildiği zaman üçüncü günde elde edilen değerler birinci güne göre anlamlı olarak düşük bulundu (p<0.001). 7. ve 10. günlerde ise üçüncü güne göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırası ile p<0.001 ve p<0.001). Birinci gün ile 7. ve 10. günler arasında da anlamlı fark vardı (sırası ile p<0.05, p<0.01). Fakat 7. gün ile 10. gün arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Birinci grupta birinci güne göre üçüncü günde anlamlı olarak düşük bulunurken, üçüncü güne göre 7. ve 10. günlerde anlamlı olarak yüksekti (sırası ile p<0.01, p<0.01, p<0.01). İkinci grupta bulgular birinci gruba benzerdi (sırası ile p<0.05, p<0.01, p<0.01). Farklı olarak birinci güne göre 7. gün ve 10. günlerde değerler anlamlı olarak yüksekti (sırası ile p<0.01, p<0.01). Birinci grup ile ikinci grup karşılaştırıldığı zaman elde edilen bütün değerler birinci grupta anlamlı olarak düşük bulundu (1. günden 10. güne doğru sırası ile p<0.01, p<0.001, p<0.001, p<0.05). Sonuç olarak, plazma fibronektin düzeylerindeki düşüşün yoğun bakım hastalarında doku hasarının göstergesi olarak kabul edilebileceği kanıtına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Yoğun bakım hastaları, Fibronectin.

✓ This study was performed to investigate the plasma levels of fibronectin in critically ill patients. Fibronectin was measured in twenty-two patients on 1 st, 3rd, 7th and 10th days of admission to the intensive care unit and it was found 33.75±1.21 mg/dl., 27.47±1.62 mg/dl., 37.05±1.43 mg/dl., 38.80±1.43 mg/dl. respectively. Patients were divided into two groups as 12 in injured (Group I) and 10 patients with acute myocardial infarctus (Group II). The plasma levels of fibronectin were found 30.78±1.77 mg/dl., 22.87±1.96 mg/dl., 32.83±1.67 mg/dl., 35.62±2.11 mg/dl., in the first group and 37.30±0.61 mg/dl., 32.99±1.29 mg/dl., 42.12±1.10 mg/dl., 42.61±1.01 mg/dl., in the second on 1 st, 3 rd, 7 th, 10 th days respectively.

Plasma levels of fibronectin was significantly decreased on 3rd day (p<0.001, p<0.01, p<0.05 respect) in all groups (total, group I and group II). However it did not change on 7 th and 10 th days first groups but it significantly increased (p<0.05, p<0.01, respect) on 7 th and 10 th days in total and second group respect to first day result. When we compared to the plasma level of fibronectin on 3 rd day to on 7 th and 10 th days and it was significantly increased on 7 th and 10 th days in total group (p<0.01, p<0.001, respect), first group (p<0.01, p<0.01 respect), second group (p<0.01, p<0.01 respect). Group I and group II were compared to each other for each days and it was found that the plasma levels of fibronectin in group I were significantly lower than group II on 1 st, 3 rd, 7 th, 10 th days (p<0.01, p<0.001, p<0.001, p<0.05 respect).

As a result, reduced plasma level of fibronectin in critical ill patients can be accepted as an indication for the size of damaged cells.

Key words: Critical ill patient, Fibronectin.

Fibronektin yüksek moleküler ağırlıklı ve vücut sıvılarında, hücre yüzeyinde ve ekstrasellüler matrikste yaygın olarak bulunabilen glikoprotein yapısında bir maddedir. İlk olarak plazmada keşfedilmiş ve "cold-insoluble globulin" adı verilmiştir⁽¹⁾. Fakat daha sonra birçok hücre sisteminde bulunduğu gösterilmiştir. İnsan plazma fibronektini başlıca karaciğer ve endotelial hücreler tarafından oluşturulur. Fakat, yirmiden fazla hücre tipinde hücre yüzeylerinde fibronektin tespit edilmiş ve ekstrasellüler ortama sekrete ettikleri gösterilmiştir. Fibronektinin başlıca altı farklı fonksiyonu gösterilmiştir. Bunlar koagülasyon, vasküler bütünlüğünün devamı, adezyon ve migrasyon, doku tamiri, fagositoz ve immun cevap olarak sayılabilir^(1,2).

Fibronektinin normal plazma seviyesi yetişkinlerde 30-40 mg/dl. dir. Düşük plazma fibronektin seviyeleri hücre ve doku yıkımının bir göstergesi olabilir.

Biz bu çalışma ile yoğun bakım hastalarında plazma fibronektin düzeylerindeki değişikliklerin nasıl bir seyir izlediğini araştırmayı amaçladık.

MATERYAL-METOD

Cerrahi yoğun bakım servisine ve koroner yoğun bakım servisine yatan ikisi kadın 22 hasta çalışmaya alındı. Hastalar iki gruba ayrıldı. Birinci gruptaki hastalar genel vücut travması ve büyük cerrahi girişim uygulanan ve yoğun bakıma yatırılan 12 hastadan, ikinci grup ise koroner yoğun bakım servisine yatırılan 10 akut miyokard enfaktüslü hastadan oluşturuldu. İkinci gruba tipik göğüs ağrısı olan, en az iki derivasyonda 1 mm den fazla ST yükselmesi olan ve CK-MB düzeyleri normalin en az iki katına çıkan hastalar dahil edildi. Bütün hastalardan yattıkları ilk gün, üçüncü gün, yedinci gün, onuncu günlerde

alınan kan örneklerinden fibronektin düzeyleri ölçüldü.

Kan örnekleri EDTA lı tüplere alındı ve 1500 devir ile 15 dk çevrilerek plazma örnekleri elde edildi. Elde edilen plazma örnekleri -70 °C'de saklandı. Fibronektin nefelometrik metodlarla otomatik olarak ölçüldü.

Sonuçlar istatistiki olarak Mann Whitney-u, Friedman ve Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek t testi kullanılarak değerlendirildi.

BULGULAR

Yaş ortalaması 45±7.5 olan, ikisi kadın yirmisi erkek, toplam yirmiiki yoğun bakım hastası çalışmaya alındı. Bütün yoğun bakım hastaları birlikte değerlendirildiği zaman elde edilen fibronektin değerleri birinci gün 33.74±1.77 mg/dl., üçüncü gün 27.47±1.62 mg/dl., yedinci gün 37.05±1.43 mg/dl. ve onuncu gün 38.80±1.43 mg/dl. olarak bulundu. Birinci grupta fibronektin değerleri birinci gün 30.78±1.77 mg/dl., üçüncü gün 22.87±1.96 mg/dl., yedinci gün 32.83±1.67 mg/dl., onuncu gün 35.62±2.11 mg/dl. olarak, ikinci grupta ise birinci gün 37.30±0.61 mg/dl., üçüncü gün 32.99±1.29 mg/dl., yedinci gün 42.12±1.10 mg/dl., onuncu gün 42.61±1.01 mg/dl. olarak bulundu. Bütün yoğun bakım hastalarından elde edilen fibronektin düzeyleri günlere göre birbiri ile karşılaştırıldığı zaman üçüncü günde elde edilen değerler birinci güne göre anlamlı olarak düşük bulundu (p<0.001), 7. ve 10. günlerde elde edilen değerler ise üçüncü güne göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırası ile p<0.001 ve p<0.001). Birinci günde ölçülen değerler ile 7. ve 10. günler arasında da anlamlı olarak düşük bulundu (sırası ile p<0.05 ve p<0.01). Fakat 7. gün ile 10. gün arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Birinci gruptaki

sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildiği zaman benzer şekilde plazma fibronektin düzeyleri birinci güne göre üçüncü günde anlamlı olarak düşük bulunurken, üçüncü güne göre 7. ve 10. günlerde anlamlı olarak yüksekti (sırası ile $p<0.01$, $p<0.01$, $p<0.01$). İkinci grupta elde edilen sonuçlar birinci gruba benzer olarak bulundu (sırası ile $p<0.05$, $p<0.001$, $p<0.001$). Fakat ikinci grupta farklı olarak birinci güne göre 7. gün ve 10. günlerde plazma fibronektin düzeyleri anlamlı olarak yüksekti (sırası ile $p<0.01$, $p<0.01$). Birinci grup ile ikinci grup karşılaştırıldığı zaman elde edilen bütün değerler birinci grupta anlamlı olarak düşük bulundu (1. günden 10. güne doğru sırası ile $p<0.01$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.05$). Sonuçlar Tablo-I de grafik olarak gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Literatürde, yoğun bakım hastalarında fibronektin düzeylerini konu alan birçok çalışma mevcuttur. Özellikle akut miyokard infarktüsü geçiren hastalarda yoğun çalışmalar yapılmıştır.

Shekhonin ve arkadaşları⁽³⁾, koroner arter ligasyonundan hemen sonraki ilk 3 saatte miyozitlerde fibronektin depolanmaya başladığını, enfaktüs gelişiminden 3 gün sonra sellüler fibronektin sentezinin

başladığını ve fibronektinin granülasyon dokusunun ekstrasellüler matriksinde 7-15. günlerde belirgin olarak arttığını ve 30. günden itibaren azalmağa başladığını göstermişlerdir. Yine yaptıkları başka bir çalışmada, fibronektini infarktüs sonrası gelişen granülasyon dokusunda gösterirken, gelişen skar dokusunda fibronektinin bulunmadığını göstermişlerdir^(4,5).

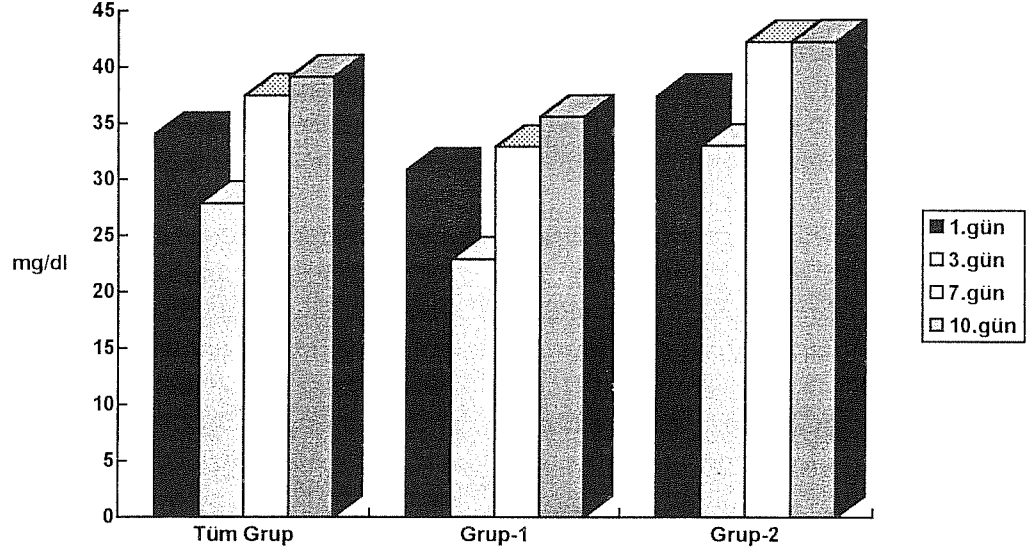
Titov ve arkadaşları⁽⁶⁾, miyokard infarktüsü seyrinde fibronektin düzeylerinin ilk üç günde önemli ölçüde değişikliğe uğramadığını, fakat üçüncü günden itibaren progressif olarak 4. haftanın sonuna kadar arttığını göstermişlerdir. Bunun ise miyokardta yeniden yapılanma veya tamir sürecinin bir göstergesi olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Thornell ve arkadaşları⁽⁷⁾, fibronektin düzeylerindeki değişiklikleri hücre hasarının mükemmel bir göstergesi olabileceğini iddia etmişlerdir. Titov ve arkadaşlarının bulgularından farklı olarak Chialo ve arkadaşları⁽⁸⁾, plazma fibronektin düzeylerinin miyokard infarktüsünün ilk saatlerinden itibaren azalmağa başladığını gösterdiler.

Knowlton⁽⁹⁾ ve arkadaşları, miyokard infarktüsü sonucu oluşan nekrotize dokularda fibronektin ilk 3-5. günden itibaren artmaya başladığını gösterdiler. Bunu ise

Tablo-1 : Yoğun bakım hastalarından farklı günlerde elde edilen fibronektin düzeyleri gösterilmiştir.

	1.gün(mg/dl)	3.gün(mg/dl)	7.gün(mg/dl)	10.gün(mg/dl)
Bütün hastalar	33.75±1.21	27.47±1.62	37.05±1.43	38.80±1.43
Grup 1	30.78±1.77	22.87±1.96	32.83±1.67	35.62±2.11
Grup 2	37.30±0.61	32.99±1.29	42.12±1.10	42.61±1.01



Şekil 1 : Yoğun bakım hastalarında elde edilen fibronektin düzeyleri.

tamir sürecinde fibronektinin önemli rol aldığı bir göstergesi olarak kabul edilir.

Dyck⁽¹⁰⁾ ve arkadaşları ise komplikasyonlu ve komplikasyonsuz seyreden miyokard infarktüsü hastalarda plazma fibronektin düzeylerini karşılaştırdılar. Özellikle komplikasyonlu seyreden hastalarda fibronektin düzeylerinde ilk 48 saat içinde önemli düşüşler tespit ettiler. Casscells ve arkadaşları⁽¹¹⁾, koroner ligasyonu sonrası doku fibronektin düzeylerinde doku hasarından sonraki ilk 24 saat içinde önemli ölçüde artışlar olduğunu, bunun 48 saat sonra maksimum düzeye çıktığını ve 3-7 günler boyunca aynı yoğunlukta devam ettiğini, daha sonra progressif olarak azaldığını gösterdiler. Fibronektinin özellikle fibrotik, angiogenik, inflamatuvar ve trombotik süreçlerden etkilendiğini gösterdiler.

Garcia⁽¹²⁾ ve arkadaşları, yoğun bakım hastalarında düşük fibronektin düzeylerinin prognoz ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir. Lundsgaard-Hansen⁽¹³⁾ ve arkadaşları ise fibronektinin opsonik bir mediatör olarak retikulo endotelial sistemin klerens fonksiyonunda önemli rolü nedeniyle özellikle yoğun bakım hastalarında akut olarak azalmasının bu fonksiyonda bir zayıflamaya neden olabileceğini ileri sürdüler. Yerine koyma tedavi ile bunun düzeltilebileceğini iddia ettiler. Yine aynı yazarlar başka bir çalışmada akut karın hastalarında da plazma fibronektin düzeylerinde düşme olduğunu gösterdiler⁽¹⁴⁾.

Doran⁽¹⁵⁾ ve arkadaşları, plazma fibronektin düzeylerinde akut azalmaların RES'in fonksiyon bozukluğunun bir göstergesi olduğunu iddia ettiler. Yoğun bakım hastalarında özellikle intravasküler koagülasyon, organ yetmezliği ve sepsis gibi

komplikasyonların geliştiği hastalarda özellikle düşük fibronektin düzeylerinin olduğunu göstermişlerdir.

Clasir⁽¹⁶⁾ ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ise plazma fibronektin düzeylerinin yoğun bakım hastalarında diagnostik ve prognostik önemi olduğunu ortaya koydular. Güler⁽¹⁷⁾ ve arkadaşları ise karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda fibronektin düzeylerinin prognostik değeri olduğunu gösterdiler.

Bizim çalışmamızda plazma fibronektin düzeyleri bütün yoğun bakım hastalarında birinci günde elde edilen düzeylere göre özellikle üçüncü günde anlamlı düşüşler göstermiş, özellikle daha büyük doku hasarının olduğu birinci grupda bu düşüş belirgin olmuştur. Akut miyokard infarktüsü geçiren hastalardan oluşan ikinci grupda bu azalmanın daha düşük düzeyde olduğu görülmüştür. İki grup arasındaki bu fark hasara uğramış doku büyüklüğü ile ilgili olabilir. Her grupda ise 7-10 günde tayin edilen plazma fibronektin düzeyleri anlamlı olarak yükselmiştir. Daha önce bahsedildiği gibi fibronektin RES'in klerens fonksiyonunun bir göstergesidir ve nekrotik dokularda ilk günlerde hızlı miktarda artmaktadır. Bu artış plazma düzeylerindeki düşüş ile paralellik göstermektedir. Bunun sonucunda özellikle travmatik veya nekrotik dokunun büyüklüğü ile orantılı olarak plazma düzeylerinde düşüşler olmaktadır. Bizim çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar da bunu desteklemektedir.

Sonuç olarak travma sonrası ilk günlerdeki plazma fibronektin düzeylerindeki düşüş yoğun bakım hastalarında doku hasarının bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Özellikle erken oluşan önemli miktardaki düşüşler doku hasarının büyüklüğünün bir indeksi, bununla ilişkili olarak ise kötü prognozun bir göstergesi olarak

kullanılabilir.

Bizim çalışmamızdaki vaka sayısı ve hasta takip süresi yetersiz olması nedeni ile, fibronektin düzeylerindeki düşüşün prognostik değeri konusunda bir sonuca varmak mümkün olmamakla birlikte bu konuda daha ileri çalışmalar yapılabilir.

Geliş Tarihi: 21.04.1995

Yayına Kabul Tarihi: 13.07.1995

KAYNAKLAR

1. Yank D. Y, Bohnsacs J.F, Hill H. R. Fibronectin in host defense: İmplication in the diagnosis, prophylaxis and therapy of infections disease. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 234-239.
2. Barnard D. R, Arthur M. Fibronectin (cold insoluble globulin) in the neonate. *The Journal of Pediatrics* 1983; 102: 453-455.
3. Shekhonin B. V, Guriev S. B, Irgashev S. B. Fibronectin and fibronojen/fibrin at the focus of an experimental myocardial infarct. *Arkhiv patologii (eng. abstr)* 1989; 51: 14-20.
4. Shekhonin B. V, Domogatsky S. P, Idelson G. L. Participance of fibronectin and various collagen types in the formation of fibrous extracellülar matriks in cardiosclerosis. *Journal of Molecular & Cellular Cardiology* 1988; 20: 501-508.
5. Shekhonin B. V., Idelson G. L, Kotelianskii V. E, Immunomorphological study of fibronectin and collagen type I,II,III,IV ve V in the myocardium in cardiosclerosis. *Arkhiv Patolojii (eng. abstr)* 1986; 48: 24-31.
6. Titov V. N, Ermolin G. A, Rude M. İ, Sanfirova V. M, Efremov E. E. Dynamics of blood fibronectin levelin myo-

- cardial infarction *Terapevticheskii arkhiv* (eng. abstrc) 1985; 57: 47-52.
7. Thornell L. E, Holmbom B, Eriksson A, Reiz S, Marklund S, Naslund U, Enzyme and immunohistochemical assessment of myocardial damage after ischaemia and reperfusion in a closed-chest pig model. *Histochemistry* 1992; 98: 341-353.
 8. Chalalo P. P, Solovev A. V, Ena I. M, et al. The content of ceruloplazmin, fibronectin, and selenium in the blood of patients with an acute myocardial infarct. *Vranhebnoe delo* (eng. abstrc) 1992; 3: 15-17.
 9. Knowlton A. A, Connelly C. M, Romo G. M, et al. Rapid expression of fibronectin in the rabbit heart after myocardial infarction with and without reperfusion. *Journal of Clinical Investigation* 1992; 89: 1060-1080.
 10. Dyck R. F, Orchard R. C, Senger D. L. The response of plazma fibronectin to acute myocardial in humans. *Clinical & Invesgative Medicine* 1990; 13: 107-110.
 11. Casscells W, Kimura H, Sanchez J. A, Yu Z. X, Ferans V. J. Immunohistochemical study of fibronectin in experimental myocardial infarction. *American Juornal of Pathology* 1990; 137: 801-810.
 12. Garcia Frade L. J, Landin L, Avello A. G, et al. Changes in fibroholysis in the intensive care patients. *Trombosis Research* 1987; 47: 593-599.
 13. Lundsgaar&Hanser P, Doren J. E, Rubli E. The intensive medical care relevance of plazma fibronectin. *Folia Haematologica-Internationales magazin für klinische und Morphologische Blutforschung* (eng. abstrc) 1986; 113: 435-445.
 14. Lundsgaar-Hansen P, Doran J. E, Rubli E. Purified fibronectin administration to patients with severe abdominal infection. *Annals of Surgery*. 1985; 202: 745-759.
 15. Doran J. E, Lundsgaar-Hansen P, Rubli E. Plasma fibronectin: relevance for anesthesiolog and intensive care. *Intensive Care Medicine* 1986; 12: 340-349.
 16. Claris O, Bienveun F, Rigal D. Value of plasma fibronectin in pediatric intensive care. *Archives francaises de Pediatrie* (eng. abstrc) 1986; 43: 171174.
 17. Gürler K, Salmayenli N., Güven Ö ve ark. Çeşitli karaciğer hastalıklarında plazma fibronectin düzeyinin prognostik değeri. *T Klin Gasroentero hepatoloji* 1991; 2: 279-282.