

# Preeklampsinin Önceden Belirlenmesi ve Önlenmesi

**M. Sinan BEKSAÇ**

*Hacettepe Üniv. Tıp Fak. Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı,*

Maternal ve Fetal Tıp alanında çalışanların amacı perinatal morbidite ve mortalitefinin azalmasına katkıda bulunmaktır. Bu nedenle yüksek riskli gebeliklerin yakın takibi ve risklerin önceden belirlenerek tedbirinin alınması gereklidir. Preeklampsi yüksek riskli gebelikler içinde önemle üzerinde durulması gereken bir durumdur. Primigravidlerde preeklampsinin % 5 oranında görülmesi, riskin bu kişilerin kız kardeşleri için % 38, kızları için de % 22 oranında görülmesi konunun önemini vurgulamaktadır <sup>(1,2)</sup>. İkinci gebeliklerde preeklampsinin görülme sıklığı 10-20 kat azalmaktadır. Preeklampside perinatal morbidite ve mortalitenin yüksek olması, bu hususta etyoloji ile patogenezin tam bilinmemesi, dikkatleri koruyucu hekimlik yaklaşımlarına çekmektedir. Arzu edilen preeklampsinin önceden belirlenmesi ve tedbir alınmasıdır. Preeklampsinin nedeninin tam bilinmemesi onun önceden belirlenmesi hususunda sıkıntı yaratmaktadır. Son zamanlardaki çalışmalar prostasiklin ve tromboksan yapımını etkileyen ilaçların preeklampsi gelişimini etkilediğini göstermektedir. Bu nedenle de düşük-doz aspirin uygulaması ve tromboksan sentez inhibitörleri ve reseptör antagonistleri tedavi ve önlem almada kullanılmaktadırlar.

Preeklampside olayın ne zaman gelişeceğini belirlemesi önemlidir, ve de esas semptom tansiyon yüksekliği olduğundan gebeliğin erken döneminde ve ikinci trimesterde tansiyon ölçümleri önem kazanmaktadır. İkinci trimesterdeki tansiyon ölçümleri ile gebeliğin daha sonraki döneminde hipertansiyon gelişebileceğinin belirlenmesi ile ilgili çalışmalar vardır <sup>(3,4)</sup>. En azından erken gebelik dönemindeki tansiyon ölçümleri daha sonraki aşamalarda karşılaştırma açısından önemlidir. Literatürde, preeklampsinin önceden belirlenmesi amacıyla kullanılan ancak belirleyici değerleri tartışmalı olan bazı testler mevcuttur (Tablo I).

## Preeklampsinin Önceden Belirlenmesi 1.

### Kan basıncı ile ilgili testler:

**a)** Angiotensin infüzyon testi: Kan basıncında 20 mmHg'lik artış sağlayan Angiotensin II dozu "etkin basınç dozu" kabul edilir. Preeklampside anjiotensin H'ye duyarlılık artar. Sabit doz kullanıldığında preeklampsi adaylarında tansiyon çok duyarlıdır, diyastolik basınç artar <sup>(5,6)</sup>. Bu test kullanım açısından pratik değildir ve üzerinde tartışmalar vardır <sup>(5,7)</sup>.

**b)** "Roll over testi": Kendi başına veya anjiotensin testi ile birlikte kullanılabilir. Hasta sol yan yatar pozisyonda diyastolik kan basıncı açısından stabilize edilir, daha sonra sırt üstü pozisyona getirilip hemen ve 5 dakika sonra tansiyon ölçümleri yapılır. 20 mmHg'lik diyastolik kan basıncı artımı test açısından pozitif kabul edilir <sup>(8,9)</sup>. Bu test ile ilgili tartışmalı hususlar vardır.

### 2. Biyokimyasal Testler:

**a) Serum ürik asit tayini:** İdrarda protein ölçümleri ile birlikte en eski testlerden bir tanesidir <sup>(10,11)</sup>. Pre-

**Tablo I. Preeklampsinin önceden belirlenmesinde kullanılacak testler**

#### I. Kan basıncı ile ilgili testler

1. Anjiotensin stimülasyon testi
2. "Roll-over" testi

#### II. Biyokimyasal testler

1. Serum ürik asit tayini
2. Serum demir konsantrasyonu tayini
3. İdrarda albumin tayini
4. İdrarda kalsiyum/kreatinin tayini
5. Antitrombin III tayini
6. Atrial natriuretik peptid tayini
7. Beta tromboglobulin tayini
8. Endoksin tayini
9. Fibronektin tayini

eklampside ürik asit düzeyleri artar <sup>(11)</sup>. Preeklampsiye aday hastalarda da ürik asit düzeylerinin yüksek olduğu iddia edilmektedir.

**b) Serum demir konsantrasyonu:** Genel olarak kabul edilen, preeklampside serum demir konsantrasyonunun yüksek olduğu şeklindedir <sup>(12)</sup>. Genellikle bu hastalarda demirdeki fizyolojik düşüş olmamaktadır.

**c) İdrarda kalsiyum tayini:** İdrarda kalsiyum düzeyleri preeklampitik gebelerde düşer <sup>(13)</sup>. Bu nedenle kalsiyum/kreatinin tayinleri kullanılmaktadır <sup>(14)</sup>. Bu test preeklampsinin gelişip gelişmeyeceğini anlamada sık kullanılan bir testtir.

**d) İdrarda protein tayini:** Genellikle gebeliğin erken döneminde idrarda protein preeklampsi gelişebilecek hastalarda görülebilir. Mikroalbuminüri bu grup hastalarda tansiyon yüksekliği belirginleşmeden ortaya çıkabilir <sup>(15)</sup>. Yine de bu testin önceden belirleyici özelliği tam açık değildir.

**e) Antitrombin III:** Bu bir serin protease inhibitörüdür. İnvasküler koagulyasyonda rol alır. Preeklampside antitrombin III düzeyleri azalır, kronik hipertansiflerde ise bu azalma yoktur <sup>(16,17)</sup>. Bu test preeklampsinin mevcudiyetini belirlemede etkindir ancak riskin önceden belirlenmesi hususunda tartışmalıdır.

**f) Atrial natriüretik peptidler:** Bu grup peptidler kalpte atrial myokarda bulunan hücrelerden salınır; Alfa, beta ve alfa/beta tipleri vardır. Salınımları kan hacminin artmasına bağlı atriumun genişlemesi, konjestif kalp yetmezliği ve pulmoner hipertansiyon gibi durumlarda artar <sup>(18,19)</sup>. Gebelikte hipertansiyon durumlarında bu peptidlerin düzeyleri artar. Farklı peptidlerin mevcudiyeti ve konunun tam açıklanması bu testin gebelikte preeklampsinin önceden belirlenmesi amacıyla kullanılmasını tartışmaya sokmaktadır.

**g) Beta-tromboglobulinler:** Trombositlere spesifik olan bu protein preeklampside artmaktadır <sup>(20-21)</sup>. Bu testin önceden belirleyici özelliği tartışmaya açıktır.

**h) Endoksinler:** Diğer bir deyişle endojen digoksin

benzeri immünreaktif maddeler preeklampside artmaktadır <sup>(22,23)</sup>. Endoksinler bir protein grubu olmaları nedeniyle preeklampsideki rolleri yoğun çalışma gerektirmektedir.

**i) Fibronektinler:** İki ayrı tipi vardır. 1) Doku fibronektinleri birçok dokuda bazal membranlarda bulunur ve hücreler arası ilişkide rol oynarlar; 2) Plasma fibronektini ise bakterilere karşı fagositik faaliyetlerde rol oynar. Plasma fibronektininin preeklampside arttığı gösterilmiştir <sup>(24,25)</sup>. Önceden belirleme hususundaki yeri açık değildir.

### III. Preeklampsinin Önlenmesi

Preeklampsinin önlenmesi konusu çok tartışmalı bir konudur. Bu tartışmanın ana kaynağı ise preeklampsinin nedeninin bilinmemesidir. O nedenle de ancak hipotetik yaklaşımlar mevcuttur. Halihazırda diüretikler, beta-blokörler, kalsiyum tedavisi ve düşük doz aspirin tedavisi preeklampsinin önlenmesi amacıyla kullanılabilmektedir.

**a) Diüretikler:** Diüretikler ödem ve aşırı kilo şikâyeti olanlarda kullanılabilmektedir <sup>(26)</sup>. Bu tip hastalarda diüretik kullanımı ile daha az preeklampitik gelişme olduğu iddia edilmektedir, ancak neonatal trombositopeni ve pankreatit riski göz önünde tutulmalıdır <sup>(27)</sup>.

**b) Beta mimetikler:** Preeklampsinin önlenmesinde atenolol'ün etkili olacağına dair yayın vardır <sup>(28)</sup>. Bu sonuç tartışmalıdır ve başka yayınlarda benzer bulgular gösterilememiştir <sup>(29-30)</sup>.

**c) Kalsiyum uygulaması:** Son zamanlarda günde 1-2 gr kalsiyum uygulamasının preeklampsinin önlenmesinde yeri olduğu kabul edilmektedir <sup>(31-33)</sup>. Bu uygulama preeklampsinin fizyopatolojisinin aydınlatılmasında önemlidir. Teorik olarak iddia edilen preeklampside fizyolojik hiperparatiroidi durumunun olduğu ve bunun serbest iyonize kalsiyum düzeylerinde artma ve sonucunda da düz kaslarda kasılma ya neden olduğudur. Damarlardaki düz kaslarda kasılma yüksek tansiyona neden olmaktadır <sup>(35)</sup>. Dışarıdan kalsiyum verilmesi bu hiperparatiroidi durumunu bozacaktır, ancak oluşabilecek preeklampsinin kalsiyum uygulaması ile önlenmesi hususu açık değildir ve yeni araştırmaları gerekli kılmaktadır <sup>(31-34)</sup>.

**d) Düşük doz aspirin uygulaması:** Preeklampsinin önlenmesinde düşük doz aspirin uygulaması yaygın bir biçimde kabul görmekte ancak yine de tedbirli olunması belirtilmektedir<sup>(35,36)</sup>. Normalde gebelik prostasiklin ve tromboksan A2 düzeyleri artmaktadır. Preeklampside ise prostasiklin artımı daha belirgindir. Aspirin uygulaması ile tromboksan A2 baskılanmaktadır, prostasiklin düzeyleri ise etkilenmemektedir<sup>(37,38)</sup>.

Genel olarak kabul edilen aspirinin tek başına veya dipirydamole uygulaması ile preeklampsinin gelişmesini önleyebildiğidir<sup>(39)</sup>. Risk gruplarında 60-100 mg/gün aspirin, uygulaması tercih edilmektedir<sup>(35-38)</sup>. Aspirin dozu 150 mgr/gün olarak günde 300 mg dipirydamole ile birlikte kullanılabilir<sup>(39)</sup>.

Düşük doz aspirin maternal trombositlerde tromboksan A2 yapımında azalmaya neden olmaktadır. Günde 60 mgr'lık aspirin uygulaması tromboksan A2 yapımını baskıladığı halde prostasiklin yapımı üzerinde etkili değildir.

## KAYNAKLAR

1. **MacGillivray I:** Some observations on the incidence of preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 65:536-9, 1958.
2. **Chesley LC, Cooper DW:** Genetics of hypertension in pregnancy: Possible single gene control of pre-eclampsia and eclampsia in the descendants of eclamptic women. *Br J Obstet Gynaecol* 93:898-908, 1986.
3. **Villar MA, Sibai BM:** Clinical significance of elevated mean arterial blood pressure in second trimester and threshold increase in systolic or diastolic blood pressure during third trimester. *Am J Obstet Gynecol* 160:419-23, 1989.
4. **Reiss RE, O'Shaughnessy RW, Quilligan TJ, Zuspan FP:** Retrospective comparison of blood pressure course during preeclamptic and matched control pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 156:894-8, 1987.
5. **Gant WF, Daley GL, Chand S, Whalley PJ, MacDonald PC:** A study of angiotensin II pressor response throughout primigravid pregnancy. *J Clin Invest* 52:2682-9, 1973.
6. **Morris JA, O'Grady JP, Hamilton C, Davidson EC:** Vascular reactivity to angiotensin II infusion during gestation. *Am J Obstet Gynecol* 130:379-84, 1978.
7. **Oney T, Kaulhausen H:** The value of the angiotensin sensitivity test in the early diagnosis of hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 142:17-20, 1982.
8. **Kuntz WD:** Supine pressor (roll-over) test: An evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 137:764-8, 1980.
9. **Dhall k, Dhall GI:** Evaluation of the supine pressor test. *Gynecol Obstet Invest* 11:225-30, 1980.
10. **Selmons JM, Bogert LJ:** The uric acid content of maternal and fetal blood. *J Biol Chem* 32:63-9, 1917.
11. **Sagen N, Haram K, Nilsen ST:** Serum urate as a predictor of fetal outcome in severe pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 63:71-5, 1984.
12. **Entman SS, Moore RM, Richardson LD, Killam AP:** Elevated serum iron in toxemia of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 143:398-404, 1982.

13. **Taufield PA, Ales KL, Resnick LM, Druzin ML, Gartner JM, Laragh JH:** Hypocalcemia in pre-eclampsia. *N Engl J Med* 316:715-8, 1987.
14. **Rodriguez MH, Maskaki DI, Mestman J, Kumar D, Rude R:** Calcium/creatinine ratio and microalbuminuria in the prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 159:1452-5, 1988.
15. **Irgens-Moller L, Hemmingsen L, Holm J:** Diagnostic value of micro-albuminuria in pre-eclampsia. *Clin Chim Acta* 157:295-8, 1986.
16. **Weiner CP, Brandt J:** Plasma antithrombin III activity: An aid to the diagnosis of pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 142:275-81, 1982.
17. **Weenink GH, Borm JJJ, Ten-Cate JW, Treffers PE:** Anti thrombin III levels in normotensive and hypertensive pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 16:230-42, 1983.
18. **Hirai N, Yanaihara T, Nakayama T, Ishibashi M, Yainaji T:** Plasma levels of atrial natriuretic peptide during normal pregnancy and in pregnancy complicated by hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 159:27-31, 1988.
19. **Miyamoto S, Shimokawa H, Sumioki H, Touno A, Nakano H:** Circadian rhythm of plasma atrial natriuretic peptide, aldosterone, and blood pressure during the third trimester in normal and preeclamptic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 158:393-9, 1988.
20. **Douglas JT, Shaw M, Lowe GD, Belch JJ, Forbes CD, Prentice CR:** Plasma fibrinopeptide A and beta-thromboglobulin in preeclampsia and pregnancy hypertension. *Thromb Haemost* 47:54-5, 1982.
21. **Leiberman JR, Aharon M, Schuster M, Plotnik-Schadler T, Nathan I, Dvilansky A:** Beta-thromboglobulin in pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 64:407-9, 1985.
22. **Witherspoon L, Shuler S, Alyea K, Figueroa J, Neely H:** Digoxin-like substance in term pregnancy, newborns, and renal failure. *J Nucl Med* 27:1418-22, 1986.
23. **Gusdon JP, Buckale VM, Hennessy JF:** A digoxin-like immunoreactive substance in pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 140:83-5, 1984.
24. **Mosesson MW, Amrani DL:** The structure and biological activities of fibronectin. *Blood* 56:145-9, 1980.
25. **Stubbs TM, Lazarchick J, Horger EO:** Plasma fibronectin levels in pre-eclampsia: A possible biochemical marker for vascular endothelial damage. *Am J Obstet Gynecol* 150:885-7, 1984.
26. **Collins R, Yusuf S, Peto R:** Overview of randomized trials of diuretics in pregnancy. *Br Med J* 290:17-23, 1985.
27. **Chesley LC:** The control of hypertension in pregnancy. *Obstet Gynaecol Annu* 10:69-84, 1981.
28. **Rubin PC, Butter L, Clark DM, et al:** Placebo-controlled trial of atenolol in treatment of pregnancy-associated hypertension. *Lancet* 1:431-4, 1983.
29. **Wichman K, Ryden G, Karlberg BE:** A placebo controlled trial of metoprolol in the treatment of hypertension in pregnancy. *Scand Jk Clin Lab Invest* 169:90-5, 1984.
30. **Walker JJ, Belch JFF, Erwin L, et al:** Labetolol and platelet function in pre-eclampsia. *Lancet* 2:279, 1982.
31. **Pitkin RM, Reynolds WA, Williams GA, Hargis GK:** Calcium metabolism in normal pregnancy: A longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol* 133:781-90, 1979.
32. **Belizan JM, Villar J, Zalazar A, et al:** Preliminary evidence of the effect of calcium supplementation on blood pressure in normal pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 146:175-80, 1983.
33. **Villar J, Repke J, Belizan JM:** Calcium and blood pressure. *Clin Nutr* 5:153-6, 1986.
34. **Belizan 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.
35. **Elder MG, de Swiet M, Robertson A, et al:** Low-dose aspirin in pregnancy. *Lancet* 1:410, 1988.
36. **Wallenburg HC, Dekker GA, Makovitz JW, et al:** Low-dose aspirin prevents pregnancy-induced hypertension and preeclampsia in angiotensin-sensitive primigravidae. *Lancet* 1:1-3, 1986.
37. **Schiff E, Peleg E, Goldenberg M, et al:** The use of aspirin to

