



# Preeklampitik hastalarda fetal stresin değerlendirilmesi

Esra Can<sup>1</sup> , Oluş Api<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

<sup>2</sup>Amerikan Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

## Özet

**Amaç:** Daha önceki çalışmalar, stres belirteçleri olarak bilinen artmış 17-hidroksiprogesteron seviyeleri (17-OHP) ile fetusteki preeklampsiye (PE) bağlı stres arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur. Çalışmamızın amacı, kordon kanıyla analiz edilen bu belirteçler ile preeklampsi şiddeti arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

**Yöntem:** Ağustos 2009 ile Aralık 2009 tarihleri arasında Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran ardışık preeklampsi olguları çalışmaya dahil edildi. Aynı dönemde başvuran komplikasyonsuz gebeler ise kontrol grubunu oluşturdu. Doğumun hemen ardından umbilikal arterden umbilikal kan örnekleri alındı ve 17-OHP analiz edildi.

**Bulgular:** Çalışma grubu 40 hafif PE (n=12) ve şiddetli PE (n=28) olgularından, kontrol grubu ise 35 hastadan oluşmaktaydı. Maternal yaş ve vücut kitle indeksi değerleri çalışma grupları arasında benzerdi, ancak şiddetli PE grubundaki fetüsler daha küçük ortalama gestasyonel yaşa ve ortalama doğum ağırlığına sahipti (p=0.001). Umbilikal kordon 17-OHP seviyeleri kontrol grubuna kıyasla şiddetli PE hastalarında istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü [Kontrol grubu=12.5±4.6 (n=35); hafif PE=10.3±6 (n=12, p=0.24), şiddetli PE=9.6±5.2 (n=28, p=0.019)]. Hafif PE hastalarında 17-OHP seviyeleri daha düşük olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.827).

**Sonuç:** Çalışmamızda, PE şiddeti ile kordon kanı 17-OHP seviyeleri arasında hiçbir ilişki bulmadık. Feto-maternal komplikasyonları önleyen erken müdahale etkisi, daha önceki çalışmalarda preeklampitik hastaların kordon kanında arttığı tespit edilen bu belirteçlerin normal veya düşük seviyelere sahip olmasını sağlayabilir.

**Anahtar sözcükler:** Preeklampsi, umbilikal kordon, kronik fetal stres, stres belirteçleri.

## Abstract: Evaluation of fetal stress in preeclamptic patients

**Objective:** Previous studies have established the association between preeclampsia (PE)-induced stress on fetus and elevated 17-hydroxyprogesterone levels (17-OHP) of which known as a stress markers. The aim of our study was to evaluate the relationship between these markers that were analyzed via cord blood with the severity of PE.

**Methods:** Consecutive PE women who were admitted to Dr. Lütfi Kırdar Training and Research Hospital Obstetrics and Gynecology Clinics from August 2009 to December 2009 were recruited. Uncomplicated pregnant women admitted at the same period consisted the control group. Umbilical blood samples were collected from umbilical artery immediately after birth and 17-OHP analyzed.

**Results:** The study group consisted of 40 mild PE (n=12) and severe PE patients (n=28) and the control group consisted of 35 patients. Maternal age and body mass index were similar between the study groups, but the fetuses in the severe PE group had a smaller mean gestational age and mean birth weight (p=0.001). Umbilical cord 17-OHP levels were statistically significantly lower in the severe PE patients than the controls [Control group=12.5±4.6 (n=35); mild PE=10.3±6 (n=12, p=0.24), severe PE=9.6±5.2 (n=28, p=0.019)]. Although the patients with mild PE had lower 17-OHP levels, they were not statistically significant (p=0.827).

**Conclusion:** In our study, it is found that there is no association between PE severity and the cord blood levels of 17-OHP. The effect of early intervention that prevent fetomaternal complications may lead to normal or low levels of these markers of which was found increased in cord blood of preeclamptic patients in previous studies.

**Keywords:** Preeclampsia, umbilical cord, chronic fetal stress, stress markers.

## Giriş

Preeklampsi, farklı seviyelerde maternal ve dolaylı fetal hasar ile ilişkilendirilen plasental oksidatif stres ile ilişkilidir.<sup>[1-4]</sup> Anne üzerindeki etki, genel olarak artmış

endovasküler disfonksiyon, kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile ilişkilendirilmektedir ve şiddet arttıkça genel organ hasarına kadar geniş bir etkide bulunmaktadır.<sup>[5-8]</sup> Fetüs üzerindeki ana etki, büyüme kısıtlamasıyla

**Yazışma adresi:** Dr. Esra Can, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul.

e-posta: dresraoten@yahoo.com / **Geliş tarihi:** 23 Aralık 2019; **Kabul tarihi:** 17 Şubat 2020

**Bu yazının atf künyesi:** Can E, Api O. Evaluation of fetal stress in preeclamptic patients. Perinatal Journal 2020;28(1):7-10. doi:10.2399/prn.20.0281002

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü: www.perinataljournal.com/20200281002

sonuçlanan uteroplasental vasküler yetersizlikten kaynaklanan yetersiz beslenmedir. Düşük ağırlıklı bu bebekler akut sorunlara sahip olmakla kalmayıp, gelecekte kardiyovasküler riskler gibi uzun dönemli olumsuz sonuçlara da sahiptir.<sup>[9,10]</sup> Preeklampsinin neden olduğu fetal stresin erken tespiti ve dolayısıyla perinatal mortalitenin ve morbiditenin önlenmesi, birçok klinik çalışmanın ana amacı olmuştur. Tüm bu nedenler için belirteçlerin, preeklampsiyle ilişkili fetal letarji şiddetinin tespit edildiği ve şiddetli hasar olmaksızın önceden fark edilebileceği bulunmuştur. Şimdiye kadar gerçekleştirilen birçok çalışmaya rağmen, hastalığın gelişimini yine de ön-görebilecek yüksek hassasiyete ve özgüllüğe sahip belirteçler belirlenememiştir.

Fetal distrese yol açabilecek en erken çalışmalar, ultrasonografi ve kardiyotokografi gibi makine temelli yöntemleri ve her antenatal vizitte uterusun fundus ve abdomen çevresinin ölçümü gibi fetal büyümenin kısmi endikasyonunu ölçebilen fiziksel muayene ile erken tanı koymayı denemiştir. Bunun dışında, birçok çalışma stres hormonlarını ve uteroplasental hipoperfüzyona salınan biyokimyasal belirteçleri kullanmıştır. Bu biyokimyasal belirteçlerin en yaygını hormon temellidir ve kortizol yolağının öncüsü olan 17-hidroksiprogesteron seviyelerinin (17-OHP) bir intrauterin stres göstergesi olarak kullanılabilceği düşünülmektedir.<sup>[11]</sup>

Bu çalışmada, preeklampitik kadınların doğurduğu fetüslerin umbilikal kordon kanı üzerindeki preeklampsi etkisinin daha önce fetal stres belirteci olarak bildirilen 17-OHP seviyeleriyle ilişkili olup olmadığını belirlemeyi ve bu belirtecin seviyeleri ile preeklampsi arasında ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

## Yöntem

Çalışma protokolü yerel etik komitesi tarafından onaylandı ve katılan her hastadan bilgilendirilmiş onam alındı. Preeklampsiyle komplike gebelikler,  $\geq 140/90$  mmHg sistolik kan basıncı ve  $\geq 90$  mmHg diyastolik kan basıncının en az iki ayrı ölçümüyle ve proteinüri varlığıyla ( $>300$  mg / 24 saat veya spot idrar tahlilinde ++) tanımlandı. Kan basıncı ACOG 2002 Klinik Uygulama Kılavuzu'nda tanımlandığı şekilde 10 dakika veya daha fazla süre boyunca dinlenme sonrasında oturma pozisyonunda ölçülen sistolik basınç Korotkoff 1. oskültasyon sesiyle değerlendirilirken, diyastolik kan basıncı Korotkoff 5. oskültasyon sesiyle değerlendirildi.

10 dakikalık dinlenme sonrasında yüksek kan basıncına sahip gebeler dinlenmeye alındı ve 6 saat sonra kan basıncı tekrar ölçüldü; kan basıncı 140/90 mmHg veya üzeri değerdeki gebeler hipertansif olarak kabul edildi ve spot idrar tahlilinde 1+ ve üzeri belirlenen gebelikler, preeklampsi tanısıyla çalışmaya dahil edildi.

Tüm şiddetli preeklampitik gebelikler, Parkland protokolüne uygun şekilde magnezyum sülfat ile eklampsi profilaksi tedavisi gördü.<sup>[12]</sup> Hafif ve şiddetli preeklampsi olgularını belirlemek için ACOG 2002 Klinik Uygulama Kılavuzu'nda belirtilen kriterler kullanıldı. Benzer şekilde, kontrol grubu için sağlıklı gebeliklere aynı gebelik haftasında uygulandı.

Aşağıdakiler, dışlama kriterleri olarak tanımlandı:

- Kronik hipertansiyon, diabetes mellitus, antifosfolipid antikor sendromu, karaciğer veya böbrek hastalığı, geçmişte tromboembolik sendrom ve trombofilik hikayesi, çoğul gebelik
- Fetal konjenital malformasyon, kromozom anomalileri, intrauterin enfeksiyonu
- Platelet sayısını ve karaciğer enzimlerini etkileyen bilinen bir hastalığı olan hastalar.

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların detaylı hikayesi alındı ve obstetrik bilgiler kaydedildi. Hastalar hastaneye başvurduğunda, tam kan sayımı, biyokimyasal analiz, gaita ve idrar testi gerçekleştirildi. Doğum esnasında umbilikal arterin klemplenmesinin hemen ardından umbilikal arterden umbilikal kan örnekleri alındı. Örnekler 10 dakika boyunca 2500 devirde santrifüj edildi. Serum ve plazma örnekleri ayrı ayrı donduruldu ve  $-80$  °C'de saklandı. Örnekler, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında incelendi. Kordon kanından disseminasyon preparatı hazırlandı ve preparatlar Hematoloji Laboratuvarında değerlendirildi. 17-OH progesteron, manuel olarak gerçekleştirilen enzime bağlı bağışıklık analiziyle çalışıldı ve EL $\times 50$ , EL $\times 800$  mikroploka okuyucu kullanılarak bir yıkama cihazıyla ölçüldü.

## İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel analizi için, olaylardan alınan sayısal veriler kodlandı ve bilgisayar programına aktarıldı. The Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) yazılımı kullanılarak tanımlayıcı ve analitik istatistikler gerçekleştirildi.

Grupların parametrelerinin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testiyle değerlendirildi. Üç gruptaki sayısal değişkenler arasındaki farkın anlamlılığı Kruskal-Wallis testiyle değerlendirildi. Kruskal-Wallis testinde gruplar arasındaki farkın anlamlı olduğu durumlarda, farkın nereden kaynaklandığını test etmek amacıyla gruplar arasındaki çift yönlü karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi uygulandı.  $p < 0.05$  istatistiksel anlamlılık seviyesi eşik değer olarak kabul edildi.

## Bulgular

Çalışma dönemi esnasında tüm preeklampitik gebeler ( $n=40$ ) ve komplikasyonsuz gebeler ( $n=35$ ) kliniğimize alındı. Çalışma grubu, hafif preeklampitik grup ( $n=12$ ) ve şiddetli preeklampitik grup ( $n=28$ ) olarak iki alt gruba ayrıldı.

Çalışma grubuna toplam 75 hasta dahil edildi; bu hastaların 35'i (%46.6) kontrol grubuyken, 12'si (%16) hafif PE grubu ve 28'i (%37.3) şiddetli PE grubuydu. **Tablo 1**'de, çalışma ve kontrol grubunun maternal yaş, doğumda gestasyonel yaş, maternal doğum ağırlığı ve maternal VKİ (vücut kitle indeksi) değerleri karşılaştırılmaktadır.

Çalışma ve kontrol grupları incelendiğinde, ortalama maternal yaş, VKİ değeri ve gestasyonel yaş bakımından bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı hiçbir fark gözlemlenmedi. Doğum ağırlıkları, gruplar arasında anlamlı şekilde farklıydı (her iki grup için  $p=0.001$ ). Şiddetli preeklampitik gebelerin doğurduğu bebeklerin ortalama doğum ağırlığı diğer gruplardan anlamlı şekilde daha düşüktü.

Umbilikal kordonun ortalama 17-OHP seviyeleri **Tablo 2**'de gösterilmektedir. Umbilikal kordon 17-OHP seviyeleri kontrol olgularına kıyasla hafif PE olgularında daha düşük bulundu, ancak bu fark kontrol olgularına kıyasla şiddetli PE olgularında anlamlı şekilde daha düşüktü fakat fark istatistiksel anlamlılık seviyesine ulaşmadı.

## Tartışma

Çalışmamızda PE şiddeti ile kordon kanı 17-OHP seviyeleri arasında hiçbir ilişki bulamadık. Diğer çalışmaların aksine, kronik stres göstergesi olarak kullanılan 17-OHP değerleri bakımından kontrol grubu ile preeklampisi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı hiçbir

**Tablo 1.** Çalışma ve kontrol gruplarındaki hastaların demografik özellikleri.

	Kontrol (n=35)	Hafif PE (n=12)	Şiddetli PE (n=28)	p değeri
Yaş (yıl)	27.1±6.2	29.8±5.7	26.8±5.3	0.206
Gestasyonel yaş (ay)	38.5±1.8	37.8±1.4	37.7±3.7	0.2
Doğum ağırlığı (g)	3243±551	2805±458	2215±833	0.001
Annenin VKİ değeri (kg/cm <sup>2</sup> )	28.3±3	29±3.4	30.1±3.9	0.08

PE: Preeklampisi; VKİ: Vücut kitle indeksi. Tüm değerler ortalama ± standart sapma (SS) olarak ifade edilmektedir.

fark yoktu. Ayrıca, diğer çalışmaların aksine çalışmamızda, şiddetli preeklampisi grubunda kontrol grubuna kıyasla daha düşük 17-OHP seviyeleri tespit ettik. Preeklampisi, tüm gebeliklerin %3-4'ünü etkileyen ve genel olarak yılda birden daha fazla maternal mortaliteye neden olan kompleks bir hastalıktır. Tarama testleri (yaygın şekilde kullanılan ve basit, non-invazif, hızlı sonuç veren, yüksek hassasiyetli ve öngörü değerine sahip) böyle yüksek riskli bir klinik durumu öngörmek ve mortalite ile morbidite oranlarını en aza indirmek için idealdir. Çalışmamızda kullandığımız stres belirteçlerinden biri olan ve kortizol sentezi yolağında öncü bir molekül olan 17-OHP'nin fizyolojik rolü net bir şekilde ortaya konulmuştur. Kortizol salgılatıcı hormon, kortizol ve dehidroepiandrosteron sülfat seviyeleri, sağlıklı bebeklere kıyasla literatürde incelenen preeklampitik annelerin bebeklerinin kordon kanında anlamlı şekilde daha yüksekti.<sup>[13,14]</sup>

Çalışmamızda umbilikal kordon kanındaki 17-OHP seviyelerini inceledik ve beklenenin aksine preeklampitik grupta hiçbir anlamlı fark bulamadık. Aksine, sayısal olarak en düşük değerleri yoğun şekilde eklampitik grupta bulduk. Ersch ve ark., preeklampisi ve amniyotik sıvı enfeksiyonu nedeniyle prematüre doğan bebeklerde yaptıkları çalışmada, akut stres göstergesi olarak fetal pH, Apgar skoru ve başlangıç değerinde hiçbir fark yoktu. Ancak kronik stres belirteçleri olarak

**Tablo 2.** Umbilikal kordon 17-OHP seviyeleri.

Değişken	Kontrol (n=35)	Hafif PE (n=12)	Şiddetli PE (n=28)
17-OHP (pg/ml)	12.59±4.65	10.3±6.05	9.6±5.24*

\* $p < 0.05$  şiddetli PE'ye karşı kontrol grubu. 17-OHP: 17 hidrokspirogesteron; PE: Preeklampisi.

kullanılan 17-OHP seviyeleri ve doğum ağırlığı önemli ölçüde artmıştı. 17-OHP için referans aralığının üst kısmında, preeklampitik annelerin bebekleri yer almaktaydı.<sup>[11]</sup> Kortizol seviyesinin bir akut belirteç olan birçok faktörden etkilenebileceği düşünülerek 17-OHP'nin kronik stres göstergesi olarak kullanılabilceği yorumu yapılmaktadır. 17-OHP seviyesinin referans aralığının belirsizliği, 17-OHP seviyesinde fetal immatür ağırlık ve düşük doğum ağırlığındaki değişikliklerin belirsiz olduğuna net bir şekilde işaret etmektedir. Yazılar ayrıca, 17-OHP seviyesinin bir kronik stres etkeni olarak kullanılabilceğini ve bir akut stres olan amniyotik sıvı enfeksiyonlu gebelerin karşılaştırma grubu olarak kullanılabilceğini ileri sürmüştür. Çalışmamızda 17-OHP seviyelerini preeklampsi şiddetiyle karşılaştırdık ve akut ve kronik stres yerine kontrol grubu ile iki kronik stres grubunu (şiddetli ve hafif PE) karşılaştırdık. Çalışmamız bir stres etkeni olarak tanımlanamaz, çünkü fetal kordon kanıyla tespit edilen 17-OHP seviyelerinin maternal, plasental ve fetal kortizol seviyelerinden nasıl etkilendiği ve fetomaternal adaptasyon sürecinin nasıl yanıt vereceği belirsizdir.

## Sonuç

Kordon kanı 17-OHP seviyeleri ve preeklampsi şiddeti arasında hiçbir korelasyon yoktur. Ancak, preeklampitik gebelere uygulanan erken müdahalenin fetüste ortaya çıkabilecek kronik stresi ortadan kaldırmaya yardımcı olabilir.

**Çıkar Çakışması:** Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

## Kaynaklar

1. Duley L. Pre-eclampsia and the hypertensive disorders of pregnancy. *Br Med Bull* 2003;67:161-76.
2. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;77:67-75.

3. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science* 2005;308:1592-4.
4. Roberts JM, Redman CW. Preeclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. *Lancet* 1993;341:1447-51.
5. Barker DJ. Fetal origins of cardiovascular disease. *Ann Med* 1999;31 Suppl 1:3-6.
6. Roberts JM, Pearson GD, Cutler JA, Lindheimer MD; National Heart Lung and Blood Institute. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 2003;22:109-27.
7. Consensus Report: National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1689-1712.
8. Levine RJ, Ewell MG, Hauth JC, Curet LB, Catalano PM, Morris CD, et al. Should the definition of preeclampsia include a rise in diastolic blood pressure of 15 mm Hg to a level 90 mm Hg in association with proteinuria? *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:787-92.
9. Carr H, Cnattingius S, Granath F, Ludvigsson JF, Edstedt Bonamy AK. Preterm birth and risk of heart failure up to early adulthood. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2634-42.
10. Kuhle S, Maguire B, Ata N, MacInnis N, Dodds L. Birth weight for gestational age, anthropometric measures, and cardiovascular disease markers in children. *J Pediatr* 2017;182:99-106.
11. Ersch J, Beinder E, Stallmach T, Bucher HU, Torresani T. 17-Hydroxyprogesterone in premature infants as a marker of intrauterine stress. *J Perinat Med* 2008;36:157-60.
12. Luger R, Arnold J. Pregnancy, hypertension. 2017 May 3. StatPearls [Internet]. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2017 Jun 3.
13. Giles WB, McLean M, Davies JJ, Smith R. Abnormal umbilical artery Doppler waveforms and cord blood corticotropin-releasing hormone. *Obstet Gynecol* 1996;87:107-11.
14. Goland RS, Tropper PJ, Warren WB, Stark RI, Jozak SM, Conwell IM. Concentrations of corticotrophin-releasing hormone in the umbilical-cord blood of pregnancies complicated by pre-eclampsia. *Reprod Fertil Dev* 1995;7:1227-30.

Bu makalenin kullanım izni Creative Commons Attribution-NoCommercial-NoDerivs 3.0 Unported (CC BY-NC-ND3.0) lisansı aracılığıyla bedelsiz sunulmaktadır. / This work is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported (CC BY-NC-ND3.0) License. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/> or send a letter to Creative Commons, PO Box 1866, Mountain View, CA 94042, USA.