



İzole Gestasyonel Proteinürisi Olan Gebelerde Preeklampsi Gelişimini Tetikleyen Risk Faktörleri ve Perinatal Sonuçlar

Risk Factors Triggering the Development of Preeclampsia in Pregnant Women with Isolated Gestational Proteinuria and Perinatal Outcomes

● Betül Dündar, ● Burcu Dinçgez Çakmak, ● Ülkü Ayşe Türker

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Bursa, Türkiye

Öz

Amaç: Çalışmamızda, izole gestasyonel proteinüride preeklampsi gelişimi için risk faktörlerini belirlemeyi ve preeklampsi gelişen ve gelişmeyen olguların perinatal sonuçlarını karşılaştırmayı amaçladık.

Yöntemler: Ocak 2016-Haziran 2017 tarihlerinde izole proteinürisi saptanan 76 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Sosyodemografik bilgiler, proteinürisi saptandığı andaki kan basıncı ve gebelik haftası, proteinürisi miktarı, laboratuvar değerleri, doğum haftası, şekli ve kilosu, birinci ve beşinci dakika Apgar skoru, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı ve perinatal mortalite kaydedildi.

Bulgular: İzole gestasyonel proteinürisi sıklığı %0,44 (76/17,000) idi ve 18 (%23,7) hastada preeklampsi gelişti. Proteinürisi saptandığı andaki sistolik kan basıncı proteinürik preeklampsi grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı. İki grup arasında doğum haftası, kilosu ve şekli, yenidoğan yoğun bakım ünitesi ihtiyacı, birinci ve beşinci dakika Apgar skorları, postpartum kanama, serebrovasküler olay ve maternal ölüm açısından fark saptanmadı. Lojistik regresyon analizinde yaşın (OR=0,749, %95 GA=0,681-0,854, p=0,021) ve proteinürinin saptandığı andaki gebelik haftasının büyük olmasının (OR=0,632, %95 GA=0,421-0,748, p=0,008) preeklampsi riskini azalttığı; proteinürisi saptandığı andaki sistolik kan basıncının yüksekliğinin (OR=1,24, %95 GA=1,038-1,254, p=0,014) ise preeklampsi riski arttırdığı saptandı. Ayrıca proteinürisi saptandığı anda sistolik kan basıncının >122,3 mmHg olmasının %53,8 duyarlılık ve %77,8 özgüllük ile preeklampsi gelişimini öngördüğü tespit edildi.

Abstract

Aim: To determine the risk factors for preeclampsia in isolated gestational proteinuria and to compare perinatal outcomes between women who did and did not develop preeclampsia.

Methods: Seventy-six pregnant, who were diagnosed with isolated proteinuria between January 2016 and June 2017, were evaluated retrospectively. Data on sociodemographic characteristics, blood pressure and gestational age at onset of proteinuria, the amount of proteinuria, laboratory findings, gestational age at birth, birth weight, mode of delivery, Apgar scores, neonatal intensive care unit admission and perinatal mortality were recorded.

Results: The incidence of isolated proteinuria was 0.44% (76/17,000). Preeclampsia developed in 18 (23.7%) patients. Systolic blood pressure at the onset of proteinuria was higher in patients with proteinuria and preeclampsia. There was no difference between the two groups in gestational age at birth, birth weight, delivery mode, neonatal intensive care unit admission, Apgar scores, postpartum hemorrhage, cerebrovascular event and maternal death. In logistic regression model, as age (OR=0.749, 95% CI=0.681-0.854, p=0.021) and gestational age at onset of proteinuria (OR=0.632, 95% CI=0.421-0.748, p=0.008) increased, the risk of preeclampsia decreased. Also, logistic regression model revealed that as systolic blood pressure at onset of proteinuria (OR=1.24, %95 CI=1.038-1.254, p=0.014) increased the risk of preeclampsia increased. Moreover, a systolic blood pressure of >122.3 mmHg at onset of proteinuria was found to be a predictor of preeclampsia with a sensitivity of 53.8% and specificity of 77.8%.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Burcu Dinçgez Çakmak, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Bursa, Türkiye
E-posta: burcumavis@gmail.com ORCID: orcid.org/0000-0002-2697-7501

Geliş Tarihi/Received: 02 Aralık 2018 **Kabul Tarihi/Accepted:** 27 Aralık 2018

Bu çalışmanın özeti 20-21 Eylül 2018 tarihinde İstanbul'da gerçekleşen 36. Zeynep Kâmil Jinekopatoloji Kongresi'nde sözel sunum olarak sunulmuştur

©Telif Hakkı 2019 İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2019 by The Medical Bulletin of İstanbul Haseki Training and Research Hospital The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.

Öz

Sonuç: İzole proteinüride olumlu gebelik sonuçlarından bahsedilse de bunlarda preeklampsi gelişme olasılığı bulunmaktadır. Özellikle, erken haftalarda proteinüri saptanan ve yüksek sistolik kan basıncına sahip hastaların preeklampsi riskinin yüksek olduğu unutulmayarak düzenli takip yapılmalıdır. Ayrıca çalışmamızda preeklampsi gelişen ve gelişmeyen olguların perinatal sonuçlarının benzer olduğunu göz önünde bulundurduğumuzda preeklampsi gelişmese dahi bu olguların yakın takibinin gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Sözcükler: İzole gestasyonel proteinüri, perinatal sonuçlar, preeklampsi, risk faktörleri

Abstract

Conclusion: Although favorable perinatal outcomes have been reported, isolated gestational proteinuria is associated with the risk of preeclampsia development. Particularly, in pregnant women with proteinuria detected in early pregnancy and high systolic blood pressure at onset of proteinuria, the risk of preeclampsia development increases. Therefore, patients should be monitored regularly. Considering the fact that we found similar perinatal outcomes between the two groups, we assume that close follow-up of pregnant women with isolated gestational proteinuria is necessary even in the absence of preeclampsia.

Keywords: Isolated gestational proteinuria, perinatal outcomes, preeclampsia, risk factors

Giriş

Üriner protein sekresyonu gebelik boyunca artar ve belli bir düzeye kadar gebelikte fizyolojik bir bulgu olarak kabul edilir. Fakat 24 saatlik idrarda 300 mg üzerinde protein varlığı veya dipstick ile +1 veya daha fazla proteinüri tespit edilmesi tüm gebelik haftaları için patolojik bir bulgudur (1). Gebelikte proteinüri yakın zamana kadar preeklampsi tanı kriterlerinden biri olarak kullanılmaktaydı ve preeklampsi şiddeti ile proteinürinin orantılı olarak arttığı düşünülmekteydi. Ancak 2013 yılında tanımlanan yeni kriterler çerçevesinde artık preeklampsi tanısında mutlak kriter olarak kabul edilmemekte ve şiddetli preeklampsinin tanımlanmasında proteinürinin şiddeti yer almamaktadır (2). Klinik pratikte preeklampsi olgularının pek çoğuna proteinürinin eşlik ettiği görülmekle birlikte bazen gebeliğin sonuna kadar preeklampsi gelişmeksizin izole proteinüri devam etmektedir. Preeklampsinin gelişmediği, gebeliğin 20. haftasından itibaren başlayan ve doğumdan sonra iki hafta içinde normale dönen bu durum "izole gestasyonel proteinüri (İGP)" olarak tanımlanmaktadır (3). Yapılan çalışmalarda bu olguların %50'sinde preeklampsi geliştiği gösterilmiştir (4). Ayrıca İGP'si olan gebelerin perinatal sonuçlarının sağlıklı kontrollerle benzer olduğu bildirilmiştir (3). Fakat şunu da akılda tutmak gerekir ki, İGP tespit edilen gebelerde plasental büyüme faktörü ve soluble-FMS-benzeri tirozin kinaz 1 düzeyleri preeklampstik gebelerden düşük bulunmakla birlikte sağlıklı gebelerdekinden daha yüksek bulunmuştur (5). Bu bilgi acaba İGP preeklampsi tanı spektrumunun içerisinde bir yerlerde mi konumlandırılmalı sorusunu akla getirmektedir.

Biz bu çalışmada, İGP olgularında preeklampsi gelişimi için söz konusu olabilecek risk faktörlerini belirlemeyi ve preeklampsi gelişen ve gelişmeyen İGP olgularının perinatal sonuçlarını karşılaştırmayı amaçladık.

Yöntemler

Retrospektif özellikteki çalışmamıza Ocak 2016 ve Haziran 2017 tarihleri arasında tersiyer bir eğitim araştırma hastanesinin kadın hastalıkları ve doğum kliniği gebe polikliniğine başvuran, 20-34 gebelik haftalarında tansiyon yüksekliğinin ve preeklampsinin diğer bulgu ve belirtilerinin eşlik etmediği izole proteinüri tespit edilen 76 hasta dahil edildi.

Kliniğimizde rutin olarak tam idrar tetkikinde dipstick ile $\geq +1$ proteinüri tespit edilen gebelere 24 saatlik idrarda protein analizi yapılmaktadır ve 300 mg/24 h proteinüri tespit edilen hastalar preeklampsi açısından değerlendirilmektedir. Tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri için biyokimyasal parametreler (glukoz, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, üre, kreatinin, laktat dehidrojenaz, sodyum ve potasyum düzeyleri) ve kanama profilini (aktive protrombin zamanı, protrombin zamanı, INR) değerlendirmek üzere kan örnekleri incelenmektedir. Hastalara günde en az dört kere olmak üzere kan basıncı takibi önerilmektedir. Yirminci gebelik haftasından itibaren preeklampsi tanısı sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg veya diastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olması ile konulmaktadır.

Hipertansiyonun eşlik etmediği olgular İGP olarak takip edilirken, hipertansif olgular preeklampsi olarak kabul edilmektedir. İGP tanısı konulan hastalara iki haftada bir poliklinik kontrolü önerilirken, preeklampstik hastalara şiddetine ve hastanın klinik durumuna göre takip şekli ve sıklığı belirlenmektedir.

Çalışmamıza dahil edilen 76 hastanın 18'inde preeklampsi gelişmesi nedeniyle bu hastalar "proteinürik preeklampsi (Grup 1)" olarak, geriye kalan 58 hasta ise izole proteinüri (Grup 2)" olarak sınıflandırıldı.

Hastalara ait veriler hastane bilgisayar kayıtları ve hasta dosyalarının incelenmesi ile elde edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), grvida,

parite, proteinüri tespit edildiği andaki kan basıncı, 24 saat idrarda protein düzeyi, trombosit sayısı, biyokimyasal parametrelerden aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz ve kreatinin düzeyleri, proteinüri tespit edildiği andaki gebelik haftası, doğumun gerçekleştiği gebelik haftası, doğum şekli (sezaryen/spontan vajinal doğum), bebeğin doğum kilosu, birinci ve beşinci dakika Apgar skoru, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı ve varsa perinatal mortalite gibi demografik, klinik ve laboratuvar parametreleri kaydedildi.

Gebelik öncesinde bilinen renal ve karaciğer hastalığı, diabetes mellitusu, kronik hipertansiyonu ya da proteinürisi olan hastalar, çoğul ve molar gebelikler, mevcut gebelikte gestasyonel diyabet, kromozomal veya kromozomal olmayan genetik hastalık varlığı, proteinüri tespit edildiği anda hipertansiyon, son organ hasarı veya HELLP/eklampsi olan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Çalışma Helsinki Deklerasyonu'na uygun olarak dizayn edildi ve hastalardan hastaneye yatış sırasında alınan onam formlarından kendilerine ait tıbbi kayıtların bilimsel çalışmada kullanılabileceğine dair onam rutin olarak alınmaktadır. Ülkemizde retrospektif çalışmalar için etik kurul onayı gerekmemektedir.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS 22.0 (IBM SPSS, versiyon 22, IBM Corp. Armonk, NY, ABD) programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı veriler ortalama ve standart sapma, median (minimum; maksimum) ya da yüzde olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıp dağılmadığı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. İki grup arasındaki karşılaştırmada normal dağılan veriler için Student t-test kullanılırken, normal dağılmayan veriler için Mann-Whitney U testi ve kategorik değişkenler için ki-kare testi kullanıldı. Preeklampsi gelişen olgularda proteinüri tespit edildiği andaki kan basıncının kestirim noktasını belirlemek için ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yapıldı. Antenatal değişkenlerin preeklampsi gelişimini öngörmedeki bağımsız etkisini değerlendirmek için çoklu değişkenli lojistik regresyon analizi uygulandı. Yaş, proteinürinin tespit edildiği andaki gebelik haftası, proteinüri düzeyi, proteinüri tespit edildiği andaki sistolik kan basıncı modele dahil edildi. $P < 0,001$ değeri lojistik regresyon analizi için, $p < 0,05$ değeri diğer değişkenler için anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı $26,2 \pm 9,6$ yıl olarak hesaplandı. Çalışmamızda İGP sıklığı %0,44 (76/17.000) olarak saptandı. Çalışmaya dahil edilen 76 İGP'li gebeden 18'inde (%23,7) preeklampsi gelişimi gözlemlendi. Preeklampsi gelişimi ve proteinüri saptanması arasında geçen ortalama süre 19 gün olarak hesaplandı. Preeklampsi gelişen bu 18 hasta proteinürik

preeklampsi, kalan 58 hasta ise izole proteinüri olarak sınıflandırıldı. İki grup arasındaki sosyodemografik, klinik ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırması Tablo 1'de gösterildi. Buna göre iki grup arasında; yaş, VKİ, gravida, parite, proteinüri tespit edildiği andaki diyastolik kan basıncı, 24 saatlik idrarda protein düzeyi, proteinüri tespit edildiği andaki gebelik haftası, trombosit sayısı, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz ve kreatinin değerleri açısından anlamlı fark saptanmazken proteinüri tespit edildiği andaki sistolik kan basıncı proteinürik preeklampsi grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı.

Hastaların perinatal sonuçları Tablo 2'de gösterildi. İki grup arasında doğum haftası, doğum kilosu, doğum şekli, yenidoğan yoğun bakım ünitesi ihtiyacı, birinci ve beşinci dakika Apgar skorları ve neonatal ölüm açısından anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca iki grup arasında maternal komplikasyonlar karşılaştırıldığında postpartum kanama (atoni, dissemine intravasküler koagülasyon), serebrovasküler olay ve maternal ölüm açısından anlamlı fark yoktu.

Antenatal değişkenlerin preeklampsi gelişimini öngörmedeki bağımsız etkisini değerlendirmek için yapılan çoklu değişkenli lojistik regresyon analizinde yaş, proteinürinin tespit edildiği andaki gebelik haftası, proteinüri düzeyi, proteinüri tespit edildiği andaki sistolik kan basıncı modele dahil edildi (Tablo 3).

Tablo 1. Hastaların sosyo-demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

	Proteinürik preeklampsi (n=18)	İzole proteinüri (n=58)	p değeri
Yaş (yıl)	25,78±11,23	27,23±10,1	0,091
VKİ (kg/m ²)	27,1±4,2	28,2±2,9	0,454
Gravida	4 (1-6)	3 (1-5)	0,352
Parite	3 (0-5)	2 (0-4)	0,513
Proteinüri tespit edildiği andaki sistolik kan basıncı (mmHg)	124,8±10,1	109,3±9,8	0,031
Proteinüri tespit edildiği andaki diyastolik kan basıncı (mmHg)	77,5±6,2	75,9±5,9	0,242
24 saat idrarda protein düzeyi (mg/dL)	2365±1965	2315±1872	0,681
Proteinüri tespit edildiği andaki gebelik haftası	29,5±4,1	31,2±3,8	0,128
Trombosit sayısı (x10 ³ /mm ³)	244,7±78,4	251,2±87,2	0,847
ALT (IU/L)	15,1±6,2	14,7±5,7	0,651
AST (IU/L)	17,64±5,7	16,2±4,8	0,780
Kreatinin (mg/dL)	0,61±0,19	0,59±0,20	0,876

ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, VKİ: Vücut kitle indeksi

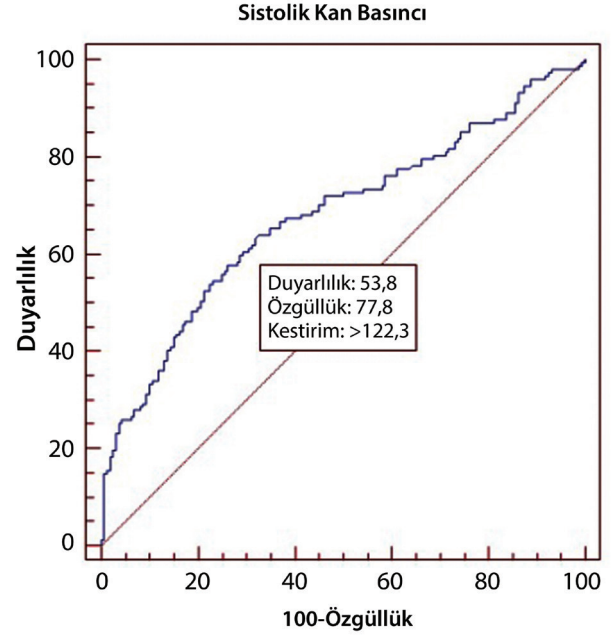
Yaş, proteinürinin tespit edildiği andaki gebelik haftası, proteinüri tespit edildiği andaki sistolik kan basıncı preeklampsi gelişiminde bağımsız değişkenler olarak bulundu. Yaşın (OR= 0,749, %95 GA=0,681-0,854, p=0,021) ve proteinürinin tespit edildiği andaki gebelik haftasının (OR= 0,632, %95 GA=0,421-0,748, p=0,008) preeklampsi gelişimi üzerine koruyucu faktör olup preeklampsi riskini azalttığı; proteinüri tespit edildiği andaki sistolik kan basıncının (OR= 1,24, %95 GA=1,038-1,254, p=0,014) ise preeklampsi gelişimini etkileyen risk faktörü olup preeklampsi riskini arttırdığı saptandı. Ayrıca preeklampsi gelişen olgularda proteinüri tespit edildiği andaki sistolik kan basıncının kestirim noktasını belirlemek için yapılan ROC analizinde proteinüri saptandığı anda sistolik kan basıncının >122,3 mmHg olmasının %53,8 duyarlılık ve %77,8 özgüllük ile preeklampsi gelişimini öngördüğü tespit edildi (Şekil 1).

Tablo 2. Hastaların perinatal sonuçları			
	Proteinürik preeklampsi (n=18)	İzole proteinüri (n=58)	p değeri
Doğum haftası (hafta)	35,2±2,43	36,1±3,24	0,339
Doğum şekli (n, %)			
- Normal doğum	8 (%44,4)	30 (%55,4)	0,364
- Sezaryen	10 (%55,6)	23 (%42,6)	
Doğum kilosu (gram)	2695,1±680,4	2880,4±596,1	0,785
YDYB ihtiyacı (n, %)	8 (%44,4)	19 (%35,2)	0,226
Apgar 1. dk	6,9±2,6	7,8±1,9	0,443
Apgar 5. dk	8,4±2,4	8,8±2,7	0,885
Neonatal ölüm (n, %)	0 (%0)	0 (%0)	0,987
Atoni (n, %)	3 (%16,7)	7 (%12,9)	0,548
Disemine intravasküler koagülasyon (n, %)	2 (%11,1)	5 (%9,3)	0,337
Serebrovasküler olay (n, %)	1 (%5,6)	3 (%5,5)	0,784
Maternal ölüm (n, %)	1 (%5,6)	2 (%3,7)	0,198

YDYB: Yenidoğan yoğun bakım

Tablo 3. Preeklampsi gelişimini öngördüren değişkenleri belirlemek için yapılan çoklu değişkenli lojistik regresyon analizi			
	OR	%95 GA min-max	p
Maternal yaş	0,749	0,681- 0,854	0,021
Proteinüri saptandığı andaki gebelik haftası	0,632	0,421- 0,748	0,008
Proteinüri saptandığı andaki sistolik kan basıncı	1,24	1,038- 1,254	0,014
Proteinüri saptandığı andaki diastolik kan basıncı	NS	NS	0,642

OR: Risk oranı (Tahmini), GA: Güven aralığı, NS: Fizyolojik serum



Şekil 1. Preeklampsi gelişen olgularda proteinüri tespit edildiği andaki sistolik kan basıncının kestirim noktasını belirlemek için yapılan ROC analizi

ROC: Alıcı işletim karakteristliği (receiver operating characteristic)

Tartışma

Gebelikte proteinüri için patolojik kabul edilen eşik değer 24 saatlik idrarda 300 mg ve üzeri olarak belirlenmiştir. Ancak güncel ACOG 2013 kılavuzuna göre proteinüri olmaksızın hipertansiyona eşlik eden çeşitli klinik bulguların varlığı da preeklampsi tanısını koymak için yeterlidir (2,6,7). Bunun nedeni olarak ise son derece şiddetli potansiyel maternal sonuçlarla ilişkili olabilecek bir klinik durum olan preeklampsinin daha kolay tanı almasının amaçlandığı öne sürülmüştür (8). Böylece proteinüriden bağımsız olarak hipertansiyona eşlik eden görme bulanıklığı, baş ağrısı, epigastrik hassasiyet gibi son organ hasarının bir göstergesi olabilecek klinik bulgulardan herhangi birinin varlığı preeklampsi tanısı için yeterli hale gelmiştir (8,9). Tüm bunlara rağmen proteinüri preeklampsi açısından anlam ve önemini yitirmiş değildir. Proteinüri konusundaki diğer bir tartışma da İGP olup konuyla ilgili gebelikte hipertansiyonun tanı ve tedavisini içeren güncel kılavuzlarda kısıtlı veri mevcuttur (2,6,7,10). İGP'nin sıklığı net olarak bilinmemektedir. Literatürde bu oranı %4 olarak belirten iki prospektif çalışma vardır (11,12). Ekiz ve ark. (13) bu oranı %0,33 olarak bildirirken çok merkezli gözlemsel bir çalışmada ise bu oran %1,4 olarak bulunmuştur (14). Bizim çalışmamızda ise literatürle uyumlu şekilde İGP sıklığı %0,44 saptandı.

İGP'nin preeklampsi tanı spektrumu içerisinde yer alabileceğini düşündüren çeşitli hipotezler mevcuttur.

Preeklampside proteinürinin varlığından ve şiddetinden azalmış vasküler endotelial büyüme faktörü ve artmış soluble tirozin kinaz 1 düzeyleri sorumlu tutulmaktadır (14-18). Benzer şekilde dolaşımdaki anjiyogenik faktörlerin İGP varlığındaki değişimini gösteren çalışmalarda da artmış soluble tirozin kinaz 1 düzeyleri, azalmış vasküler endotelial büyüme faktörü ve buna ek olarak azalmış plasental büyüme faktörü düzeyleri bildirilmiştir (5,19). İGP ile preeklampsideki soluble tirozin kinaz 1 düzeylerini karşılaştıran bir çalışmada İGP'de soluble tirozin kinaz 1 seviyeleri preeklampitik olgulara göre nispeten daha düşük bulunmuştur (19). Tüm bu ortak moleküler mekanizmalar İGP'nin hafif ile şiddetli preeklampsisi tanı spektrumu içerisinde bir yerde konumlandırılabilceğini düşündürmektedir.

İGP olgularında artmış preeklampsisi gelişim riski olduğu bilinmektedir. Bizim çalışmamızda İGP'li gebelerin %23,7'sinde ortalama 19 gün sonra preeklampsisi geliştiği saptandı. Bir başka çalışmada bu sürenin 3 gün ile 20 gün arasında değiştiği ve ortalama 10 gün olduğu bildirilmiştir (20). Pettit ve ark. (21) 2015 yılındaki olgu sunumunda proteinüri gelişiminden iki gün sonra preeklampsisi geliştiği gösterilmiştir. İGP'nin tespit edilmesinden sonra preeklampsisi gelişme oranı çeşitli çalışmalarda farklı olarak bildirilmiştir. Erkenekli ve ark. (22) çalışmasında bu oran %35 olarak bulunurken, Ekiz ve arkadaşları da benzer şekilde bu oranı %33,7 olarak tespit etmiştir (14). Yamada ve ark. (13) tarafından yürütülen çok merkezli bir çalışmada ise bu oran %25 olarak verilmiştir. Morikawa ve ark. (4) gebeliğin ikinci yarısında izole proteinüri gelişen olgularda yaptıkları çalışmalarında olguların %51'inde preeklampsisi geliştiğini göstermişlerdir. Preeklampsisi gelişim sıklığındaki bu farklılıklar çalışmaların tasarımına, çalışmaya dahil edilen hasta popülasyonlarının farklılığına veya maruz kalınan çevresel faktörlerin çeşitliliğine bağlı olabilir.

İGP tespit edilen hastalarda preeklampsisi gelişme olasılığının oldukça yüksek olduğu göz önünde bulundurulduğunda bu durumu öngördüren risk faktörlerinin tespit edilmesi son derece önemlidir. Fakat literatürde bununla ilgili çok az veri mevcuttur. Bir çalışmada İGP'si olan hastalarda preeklampsisi gelişimi için maternal yaşın, proteinürinin ilk tespit edildiği andaki kan basıncının ve proteinürinin tespit edildiği andaki gebelik haftasının bağımsız risk faktörleri olduğu belirtilmiştir (22). Morikawa ve ark. (4) çalışmasında preeklampsisi gelişen İGP olgularında proteinürinin daha erken gebelik haftalarında başladığı bildirilmiştir ki bu da proteinürinin tespit edildiği gebelik haftası ne kadar erkense preeklampsisi gelişim riskinin de o kadar fazla olduğunu destekler niteliktedir (22). Benzer şekilde Akaishi ve ark. (20) preeklampsisi gelişimi ile sonuçlanan İGP'li olguların klinik özelliklerini araştırdıkları çalışmada proteinüri

başlangıcının ve doğumun preeklampsisi gelişen grupta daha erken olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da proteinürinin tespit edildiği andaki gebelik haftasındaki yüksekliğin preeklampsisi gelişimi üzerine koruyucu faktör olup preeklampsisi riskini azalttığı saptanmıştır. Ayrıca Erkenekli ve arkadaşlarının sonuçlarına benzer şekilde proteinüri tespit edildiği andaki sistolik kan basıncındaki yüksekliğin preeklampsisi gelişimini etkileyen bir risk faktörü olup preeklampsisi riskini arttırdığı bulundu. Erken gebelik haftalarında tespit edilen proteinüriye eşlik eden sistolik kan basıncı yüksekliğinin daha ciddi bir endotelial hasara sebep olarak preeklampsisi riskini arttırdığı düşünülmektedir. Ayrıca bizim çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak preeklampsisi gelişen olgularda proteinüri tespit edildiği andaki sistolik kan basıncının kestirim noktasını belirlemek için yapılan ROC analizinde proteinüri saptandığı anda sistolik kan basıncının >122,3 mmHg olmasının %53,8 duyarlılık ve %77,8 özgüllük ile preeklampsisi gelişimini öngördürdüğü tespit edildi.

İGP tespit edilen olguların perinatal sonuçlarını değerlendiren çalışmalar literatürde mevcuttur. Holston ve ark. (19) 108 nullipar İGP'li olguda yaptıkları çalışmada, yüksek sezaryen oranı ve haftasına göre büyük doğum ağırlığı dışındaki diğer perinatal sonuçlar kontrol grubu ile benzer bulunmuştur. İGP hastalarında yapılan ve preeklampsisi gelişen ve gelişmeyen İGP olgularının perinatal sonuçlarını karşılaştıran az sayıda çalışma mevcuttur. Ekiz ve ark. (14) 31472 hastayı retrospektif olarak tarayıp 157 İGP'li olguyu dahil ettikleri çalışmalarında preeklampsisi gelişen grupta doğum sırasında proteinürinin daha şiddetli, doğum haftasının daha erken, doğum ağırlıklarının daha düşük ve NICU ihtiyacının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Erkenekli ve ark. (22) çalışmasında preeklampsisi gelişen ve gelişmeyen grupta sezaryen oranları, haftasına göre küçük bebek, tromboembolik olaylar, doğum kilosu ve perinatal mortalite açısından anlamlı fark gözlenmezken NICU ihtiyacı preeklampsisi gelişen grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada İGP olguları kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve bu olguların daha erken doğum haftasına, daha düşük doğum ağırlığına ve daha yüksek sezaryen oranlarına sahip olduğunu bildirmişlerdir. Ohkuchi ve ark. (23) çalışmasında da İGP'li hastalarda haftasına göre küçük bebek görülme sıklığı preeklampitik kontroller ile benzer bulunmuştur. Düşük doğum ağırlığının İGP'de hem preeklampsisi gelişen hem de gelişmeyen grupta defektif plasenta oluşumuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca bu hastaların daha erken haftada doğurtulmalarına bağlı olarak da kontrol grubuna oranla daha düşük doğum ağırlıkları bildirilmiştir. Shinar ve ark. (24) ise çalışmalarında İGP tespit edilen hastalarda proteinürinin şiddeti arttıkça intrauterin gelişme kısıtlılığının riskinin ve düşük Apgar skorlarıyla karşılaşma olasılığının

arttığını belirtmekle birlikte yine aynı çalışmada, maternal ve neonatal sonuçların İGP olgularında preeklampsi gelişiminden bağımsız olarak olumlu olduğunu bildirmiştir. Bizim çalışmamızda da preeklampsi gelişen ve gelişmeyen İGP olgularında perinatal sonuçlar benzer bulunmuştur. Çalışmamızda sadece İGP olguları çalışmaya dahil edildiğinden ve bir kontrol grubu olmadığından İGP'nin olumlu gebelik sonuçlarına sahip olduğuna dair bir iddiada bulunmamız mümkün değildir ancak çalışmamız İGP'de preeklampsi gelişse bile gebelik sonuçlarının preeklampsi gelişmeyen olgularla benzer olmasını göstermesi açısından literatüre katkı sağlayabilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın, tek merkezli retrospektif bir tasarıma sahip olması, çalışmaya dahil edilen hasta sayısının azlığı ve kontrol grubunun olmaması limitasyonları olarak sıralanabilir.

Sonuç

Sonuç olarak her ne kadar araştırmaların çoğunda İGP olgularının gebelik sonuçları olumlu olarak rapor edilmiş olsa da bu hastalarda azımsanamayacak oranda preeklampsi gelişme olasılığı bulunmaktadır. Özellikle erken gebelik haftalarında proteinüri tespit edilen ve yüksek sistolik kan basıncına sahip hastaların preeklampsi gelişme riskinin yüksek olduğu akılda tutularak bu hastalarda düzenli takip yapılmalıdır. Ayrıca çalışmamızda preeklampsi gelişen ve gelişmeyen olguların perinatal sonuçlarının benzer olduğunu göz önünde bulundurduğumuzda preeklampsi gelişme dahi bu olguların yakın takibinin gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: B.D.Ç., B.D. Konsept: B.D.Ç. Dizayn: B.D. Veri Toplama veya İşleme: Ü.A.T., B.D.Ç. Analiz veya Yorumlama: B.D., Ü.A.T. Literatür Arama: B.D.Ç., B.D. Yazan: B.D.Ç., B.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Higby K, Suiter CR, Phelps JY, et al. Normal values of urinary albumin and total protein excretion during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:984-9.
- American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Report of the ACOG task force on hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;122:1122-31.
- Morikawa M, Yamada T, Minakami H. Outcome of pregnancy in patients with isolated proteinuria. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009;21:491-5.
- Morikawa M, Yamada T, Yamada T, et al. Pregnancy outcome of women who developed proteinuria in the absence of hypertension after mid-gestation. *J Perinat Med* 2008;36:419-24.
- Masuyama H, Suwaki N, Nakatsukasa H, et al. Circulating angiogenic factors in pre-eclampsia, gestational proteinuria, and pre-eclampsia superimposed on chronic glomerulonephritis. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:551-6.
- Magee LA, Pels A, Helewa M, et al. SOGC Hypertension Guideline Committee. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *J Obstet Gynaecol Can* 2014;36:416-41.
- Magee LA, Pels A, Helewa M, et al. Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy (HDP) Working Group. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertens* 2014;4:105-45.
- Kallela J, Jääskeläinen T, Kortelainen E, et al. The diagnosis of pre-eclampsia using two revised classifications in the Finnish Preeclampsia Consortium (FINNPEC) cohort Kallela et al. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2016;16:221.
- Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: a revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens* 2014;4:97-104.
- NICE Clinical Guideline 107. Hypertension in Pregnancy; The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy. Issued 2010, last modified: January 2011. Available online at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg107/resources/guidance-hypertension-in-pregnancy-pdf>(accessed September 26, 2015).
- Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med* 2006;12:642-9.
- Levine RJ, Lam C, Qian C, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med* 2006;355:992-1005.
- Yamada T, Obata Yasuoka M, Hamada H, et al. Isolated gestational proteinuria preceding the diagnosis of preeclampsia— an observational study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016;95:1048-54.
- Ekiz A, Kaya B, Polat I, et al. The outcome of pregnancy with new onset proteinuria without hypertension: retrospective observational study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29:1765-9.
- Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1(sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003;111:649-58.
- Rana S, Karumanchi SA, Lindheimer MD. Angiogenic factors in diagnosis, management, and research in preeclampsia. *Hypertension* 2014;63:198-202.
- Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, et al. Pre-eclampsia. *Lancet* 2010;376:631-44.

18. Rana S, Schnettler WT, Powe C, et al. Clinical characterization and outcomes of preeclampsia with normal angiogenic profile. *Hypertens Pregnancy* 2013;32:189-201.
19. Holston AM, Qian C, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors in gestational proteinuria without hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:392.e1-10.
20. Akaishi R, Yamada T, Morikawa M, et al. Clinical features of isolated gestational proteinuria progressing to pre-eclampsia: retrospective observational study. *BMJ Open* 2014;4:e004870.
21. Pettit F, Mangos G, Davis G, et al. Pre-eclampsia causes adverse maternal outcomes across the gestational spectrum. *Pregnancy Hypertens* 2015;5:198-204.
22. Erkenekli K, Iskender C, Oztas E, et al. Clinical, but not laboratory features are predictive of risk of subsequent development of preeclampsia in patients with isolated proteinuria after midgestation. *Hypertension in Pregnancy* 2015;34:495-505.
23. Ohkuchi A, Hirashima C, Matsubara S, et al. Serum sFlt1:PIGF ratio, PIGF, and soluble endoglin levels in gestational proteinuria. *Hypertens Pregnancy* 2009;28:95-108.
24. Shinar S, Asher-Landsberg J, Schwartz A, et al. Isolated proteinuria is a risk factor for pre-eclampsia: a retrospective analysis of the maternal and neonatal outcomes in women presenting with isolated gestational proteinuria. *Journal of Perinatology* 2016;36:25-9.