

İzole proteinürili gebelerde maternal ve perinatal sonuçların değerlendirilmesi

Melda Kuyucu¹, Sevcan Arzu Arınkan¹, Dilşad Herkioloğlu¹, Murat Muhcu²

¹Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

²GATA Haydarpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

Özet

Amaç: Çalışmada, izole proteinüri saptanan gebelerin maternal ve perinatal sonuçları, preeklampsiye ilerleme oranları, risk faktörleri arasındaki ilişkinin saptanması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya, Aralık 2013 – Aralık 2014 yılları arasında hastanemize rutin antenatal takip amacıyla başvurmuş olan, 24–34 gebelik haftasındaki, çalışma kriterlerine uygun 57 gebe dahil edildi. Proteinüri olup kan basıncı yüksekliği olmayan hastalar izole gestasyonel proteinüri (İGP) grubu olarak adlandırıldı. Hastaların antenatal takiplerinde yeni başlangıçlı kan basıncı yüksekliği olup preeklampsi gelişen grup ise proteinüri başlangıçlı preeklampsi (P-PE) grubu olarak tanımlandı.

Bulgular: Toplam 57 gebe kadının 15'inde (%26) ilerleyen gebelik haftalarında preeklampsi gelişti. İki grupta gebelik öncesi beden kitle indeksi değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Proteinüri miktarı ve proteinüri başlangıç haftası arasında her iki grupta anlamlı farklılık saptanmazken, P-PE grubunda proteinüri başlangıç haftası ve preeklampsi gelişme haftası arasında pozitif korelasyon izlendi. Bu grupta proteinüri başladıktan sonra hastaların çoğunda ortalama 3 hafta içinde preeklampsi geliştiği saptandı. İki grup arasında neonatal sonuçlar karşılaştırıldı. Doğum kilosu, yenidoğan yoğun bakım ünitesi gereksinimi ve ka- lış süresi arasında anlamlı fark saptanmazken, ortalama doğum haftası P-PE grubunda anlamlı olarak daha kısa saptandı ($p<0.005$). İGP grubunda şiddetli preeklampsinin komplikasyonlarına rastlanmadı.

Sonuç: Proteinüri genellikle preeklampsinin geç bir bulgusu olmasına rağmen bazen diğer belirtilerden önce görülebilir. İzole proteinüri saptanan gebelerin yönetiminde yakın antenatal takip çok önemlidir ve bu hastaların ilerleyen gebelik haftalarında preeklampsiye ilerleyebileceği akıld tutulmalıdır. Bizim yaptığımız çalışma da gebelerdeki izole proteinürinin özellikle proteinüri başlangıçlı preeklampsi ile hem risk faktörleri hem de perinatal sonuçlar açısından benzer olduğunu göstermiştir.

Anahtar sözcükler: İzole proteinüri, preeklampsi, maternal, perinatal sonuçlar.

Abstract: Assessment of maternal and perinatal outcomes in pregnant women with isolated proteinuria

Objective: In the study, we aimed to identify the relationship between maternal and perinatal outcomes of pregnant women found to have isolated proteinuria, rates for progress towards preeclampsia and risk factors.

Methods: A total of 57 pregnant women who were at 24–34 weeks of gestation and admitted to our hospital for routine antenatal follow-up between December 2013 and December 2014 were included in our study. The patients with proteinuria but without elevated blood pressure were called as isolated gestational proteinuria (IGP) group. The patients were found to have new-onset elevated blood pressure during their antenatal follow-ups and the patients developing preeclampsia were defined as proteinuric pre-eclampsia (P-PE) group.

Results: Preeclampsia developed in the advanced weeks of gestation in 15 (26%) of 57 pregnant women. There was no significant difference between the body mass index values of both groups before pregnancy ($p>0.05$). While no significant difference between proteinuria amount and onset week of proteinuria was observed in both groups, there was a positive correlation in P-PE group between onset week of proteinuria and development week of preeclampsia. It was found that preeclampsia developed in most of the patients in this group within about 3 weeks after proteinuria developed. The neonatal outcomes of both groups were compared. While no significant difference was observed between birth weight, need for newborn intensive care unit and hospitalization period, mean week of delivery was significantly shorter in P-PE group ($p<0.005$). The complications of severe preeclampsia were not observed in IGP group.

Conclusion: Although proteinuria is usually a late sign of preeclampsia, it may sometimes develop before other signs. Close antenatal follow-up is very significant in the management of pregnant women found to have isolated proteinuria and it should be kept in mind that such patients may develop preeclampsia during further weeks of gestation. In our study, we found that isolated proteinuria in pregnant women is similar with proteinuric pre-eclampsia in particular in terms of both risk factors and perinatal outcomes.

Keywords: Isolated proteinuria, preeclampsia, maternal, perinatal outcomes.

Yazışma adresi: Dr. Sevcan Arzu Arınkan. Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul. e-posta: pataraa96@gmail.com

Geliş tarihi: 09 Nisan 2016; **Kabul tarihi:** 18 Ağustos 2016

Bu yazının atfı künyesi: Kuyucu M, Arınkan SA, Herkioloğlu D, Murat Muhcu M. Assessment of maternal and perinatal outcomes in pregnant women with isolated proteinuria. Perinatal Journal 2016;24(3):129–135.

©2016 Perinatal Tıp Vakfı

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü: www.perinataljournal.com/20160243001

doi:10.2399/prn.16.0243001

Karekod (Quick Response) Code:



Giriş

Preeklampsia (PE), kardiyovasküler, hepatik ve renal sistemleri etkileyen, artmış maternal, perinatal morbidite ve mortalite ile ilişkili multisistemik bir sendromdur.^[1-4] Prevalansının dünya genelinde ortalama %4.6 (%2.7–8.2) olduğu tahmin edilmektedir.^[5] Obstetrik komplikasyonlara bağlı maternal ölümlerin %10–15'i preeklampsia/eklampsia ile ilişkilidir.^[1]

Preeklampsia, daha önceden normotansif olduğu bilinen bir kadında gebeliğin 20. haftasından sonra yeni başlangıçlı hipertansiyona proteinüri veya hedef organ hasarının eşlik etmesi olarak tanımlanır. Proteinürinin şiddeti PE'nin şiddeti ile orantılı değildir. Bu nedenle PE yönetiminde proteinürinin miktarı yol gösterici olmamalıdır.^[6-8] Klinik bulgusu olan kadınların %10'unda proteinüri yoktur ve eklampsia tanısı almış kadınların %20'sinin nöbetten önceki haftada idrarlarında önemli miktarda proteinüri tespit edilmemiştir.^[9,10] Proteinüri miktarı PE tanısından bağımsız olarak 3. trimesterde artış göstermektedir. Dipstick idrar analizi özellikle önemli miktardaki proteinüriyi belirlemek için düşük sensitiviteye (%22'den %86'ya kadar değişen) sahiptir. Dipstick testte 1+ ve üzeri proteinüri saptanan gebelerde 24 saatlik idrar analizi, proteinüri miktarını belirlemede altın standarttır.

Proteinüri, genellikle preeklampsinin geç klinik bulgusu olmasına rağmen bazı kadınlarda tansiyon yüksekliği olmadan sadece proteinüri ortaya çıkabilir ve bu durum izole gestasyonel proteinüri (İGP) olarak adlandırılır. İGP'nin preeklampsia hastalık spektrumunun bir parçası olup olmadığı belirsizdir. PE'nin klasik biyolojik markerları olan, çözünebilir FMS-like tirozin kinaz 1 (s Flt-1) ve çözünebilir endoglin düzeyleri izole proteinüri- li gebe kadınlarda orta düzeyde (normal gebelik ve PE arasında) artış gösterir.^[11,12] Gebelerdeki izole proteinürinin PE'ye ilerlemesini değerlendiren klinik çalışmalar kısıtlıdır. Ancak yapılan bazı klinik çalışmalara göre eklampsia tanısı alan gebelerin bir kısmının ilk konvülsiyondan önceki hafta içinde sadece proteinüri bulgusunun olduğu gösterilmiştir.^[13,14] Bazı klinik çalışmalar ise gebelerdeki izole proteinürinin hafif PE'nin bir türü olduğunu ileri sürmektedir.

İzole gestasyonel proteinürinin PE ile olan ilişkisi tam olarak bilinmemektedir. Bu nedenle çalışmamızda İGP saptanan gebelerin PE'ye ilerleme oranları, PE gelişen ve gelişmeyen gruplarda maternal ve perinatal

sonuçların karşılaştırılması ve her iki gruptaki risk faktörleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amaçlanmıştır.

Yöntem

Bu retrospektif çalışmaya hastanemiz gebe izlem polikliniğine Aralık 2013 – Aralık 2014 tarihleri arasında rutin antenatal takip amacıyla başvurmuş olan 24–34 gebelik haftasındaki 57 gebe dahil edildi. Daha önce- sinde bilinen renal ve otoimmün hastalığı olanlar, kro- nik hipertansiyon (HT), pregestasyonel diabetes mellitus ve üriner sistem enfeksiyonu, intrauterin fetal ölüm olan gebeler ve multipl gebelikler çalışma dışı bırakıldı. Çalışma için Zeynep Kamil Hastanesi yerel etik kurulu- ndan onam alındı.

Rutin antenatal takip kapsamında kan basıncı ölçü- mü, tam idrar tahlili ve vücut ağırlığı ölçümü yapılmak- tadır. Sistolik kan basıncının (KB) 140 mmHg ve üzeri ve/veya diastolik KB'nın 90 mmHg ve üzeri saptanma- sı HT olarak tanımlanmaktadır. Rastgele alınan spot idrar örneğinde, eritrosit ve lökosit olmadan 1+ ve üze- ri protein saptanan, daha önce yapılan idrar analizlerin- de proteinüri bulgusuna rastlanmayan ve normotansif (sistolik KB <140 mmHg, diastolik KB <90 mmHg) hastalardan 24 saat idrar örneği biriktirmeleri istenmiş- tir. 24 saatlik idrarda 300 mg/gün üzeri protein olup ve KB yüksekliği olmaması izole gestasyonel proteinüri (İGP) olarak adlandırıldı. Bu hastaların devam eden antenatal takiplerinde yeni başlangıçlı KB yüksekliği olup PE gelişen grup P-PE (proteinüri başlangıçlı PE) grubu olarak tanımlandı. Her iki hasta grubu (İGP ve P-PE) proteinüri saptandıktan sonra en az haftada 1 defa poliklinik kontrolüne çağırılmış olup, her antenatal muayene sırasında tam kan sayımı, rutin biyokimya analizi çalışılmıştır. Buna dayanarak proteinürinin baş- ladığı hafta ve PE gelişen grupta ek olarak KB yüksek- liğinin olduğu hafta kaydedildi.

İstatistiksel yöntem

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Smirnov test ile ölçüldü. Nicel verilerin analizinde bağımsız örneklem t testi, Mann-Whitney U testi kullanıldı. Nitel verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare koşulları sağlanmadığında Fisher testi kul- lanıldı. Korelasyon analizinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Analizler SPSS 22.0 programı (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) ile yapıldı.

Tablo 1. Her iki grupta ortalama proteinüri başlangıç haftası, Grup 1’de PE gelişme haftası ve ortalama 24 saatlik idrarda protein miktarlarının karşılaştırılması.*

	Grup 1		Grup 2		p
	Ort./SS	Min./Maks.	Ort./SS	Min./Maks.	Ort.
24 saatlik idrar (g)	2520±3777	324–12.000	1151±1188	400–5400	0.273
Proteinüri haftası	29.1±3.3	24–33	28.2±2.8	24–34	0.332
Preeklampsi haftası	32.8±3.8	26–38			

*Bağımsız örneklem t testi / Mann-Whitney U testi / Ki-kare testi (Fisher testi)

Bulgular

Çalışma kriterlerine uyan toplam 57 gebe kadının %26’sında (n=15) ilerleyen gebelik haftalarında hipertansiyon geliştiği gözlemlendi ve bu grup P-PE grubu (Grup 1) olarak adlandırıldı. Geri kalan 42 (%74) hastada ise KB yüksekliği gelişmemişti ve bu grup da İGP grubu (Grup 2) olarak sınıflandırılarak hastalar 2 gruba ayrıldı. Çalışmaya dahil edilen 2 hasta grubunun maternal demografik özellikleri karşılaştırıldı. Grup 1’de maternal yaş ortalaması 31.7±6.4 yıl ve Grup 2’de 28.8±5.4 yıl olarak bulundu. Hastaların gebelik öncesi boy ve kilolarına göre hesaplanan beden kitle indeksi (BKİ) değeri her iki grupta da PE için risk faktörü olarak kabul edilen 26.1 kg/m²’nin üzerinde idi. Her iki grupta hastaların yaşı, parite durumu, önceki gebelikte PE öyküsü, sigara kullanım oranı anlamlı (p>0.05) farklılık göstermedi. Grup 1’de pregestasyonel BKİ değeri Grup 2’den anlamlı (p<0.05) olarak daha yüksek bulundu. **Tablo 1**’de hastaların ortalama 24 saatlik idrarda protein miktarları, her iki grup için ortalama proteinüri başlangıç haftası ve Grup 1’de PE gelişen hafta gösterilmiştir.

İzole gestasyonel proteinüri olan grupta ortalama proteinüri başlangıç haftası 28.2±2.8 hafta olarak, P-PE olan grupta ise proteinürinin görülmeye başladığı ortalama gebelik haftası 29.1±3.3 hafta olarak bulundu (**Tablo 1**). Grup 1’de KB yüksekliğinin başladığı ortalama gebelik haftası 32.8±3.8 (sınırları 26–38 hafta arası) olarak tespit edildi. Yine bu grupta proteinüri geliştikten ortalama 3.7 hafta sonra PE geliştiği saptandı. Bu grupta proteinüri başlangıç haftası ile PE’nin geliştiği hafta arasında ilişki gösterildi.

Proteinüri başlama haftası ile preeklampsi haftası arasında anlamlı (p=0.033, r=0.552) hafif pozitif korelasyon mevcuttu. Hastaların laboratuvar testlerinde, her iki gruptaki AST, ALT, LDH, ürik asit, kreatinin ve trombosit değerleri karşılaştırılmış olup iki grup ara-

Tablo 2. Laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.

	Grup 1	Grup 2	p
	Ort./SS	Ort./SS	
Trombosit (/L)	229.6±45.1	246.7±82.4	0.814
Kreatinin (mg/dl)	0.5±0.2	0.6±0.2	0.674
AST (U/L)	39±60	27.8±41.1	0.549
ALT (U/L)	34.1±50.5	26.9±48.2	0.892
LDH (U/L)	255.6±78.5	233.3±57.4	0.248
Ürik asit (mg/dl)	5.9±1.3	5.2±1.5	0.126

sında trombosit, kreatinin, AST, ALT, LDH, ürik asit değeri anlamlı (p>0.05) farklılık göstermedi (**Tablo 2**).

Her 2 hasta grubunda 24 saatlik idrarda proteinüri miktarı ile laboratuvar değerleri arasındaki ilişki incelendi (**Tablo 3**). 24 saatlik idrar miktarı ile trombosit, kreatinin, AST, ALT değeri arasında (p>0.05) korelasyon yoktu. Maternal komplikasyonlar ve sonuçlar incelenmiş olup, her iki grupta maternal mortalite izlenmedi. Şiddetli PE bulguları olarak kabul edilen pulmoner ödem, renal yetmezlik (serum kreatinin >1.2), eklampsi, nörolojik bulgular her iki hasta grubunda da görülmeydi. Erişkin yoğun bakım ünitesi ihtiyacı her 2 grupta da olmadı. Grup 1’deki 15 hastanın %13’ünde (n=2) hipertansiyonun şiddetlenmesi (sistolik KB’nin ≥170 mmHg, diastolik KB’nin ≥110 mmHg olması) ve %20’sinde (n=3) HELLP sendromu gelişmesi nedeniyle gebelik haftasına bakılmaksızın acil doğum kararı verildi.

Tablo 3. 24 saatlik idrarda proteinüri miktarı ve laboratuvar değerleri arasındaki ilişki.*

	Trombosit	Kreatinin	AST	ALT
r	-0.006	0.065	0.034	0.241
p	0.963	0.633	0.800	0.071

*Spearman korelasyon analizi

Grup 1 ve 2’de doğum şekli dağılımı arasında anlamlı bir fark saptanmadı, ancak her iki grupta da sezaryen ile doğumun normal doğumdan daha fazla olduğu görüldü. Ortalama doğum ağırlığı her iki grup arasında anlamlı farklılık ($p>0.05$) göstermedi. 2500 gramın altında doğum kilosunu olanlar, Grup 1 için %67 ($n=10$) iken Grup 2 için %57 ($n=24$) bulundu. Ortalama doğum haftası Grup 1’de 34.6 ± 3.1 hafta, Grup 2’de ise 36.5 ± 2.8 hafta olarak bulunurken olup Grup 1’de doğum haftası Grup 2’den anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü. Grup 1’de 15 hastanın 9 tanesi (%60) 37 haftanın altında doğum yaparken, Grup 2’de 42 hastadan 20 tanesi (%48) 37 haftanın altında doğum yapmış idi. Grup 1 ve Grup 2’de Apgar 1. ve 5. dakika değerleri, Apgar 5. dakikada 7’nin altında olan yenidoğan oranı, perinatal mortalite oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermedi (Tablo 4).

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış sırasında mekanik ventilatör ihtiyacı, RDS oranları arasında an-

lamlı bir fark izlenmedi. İntraventriküler kanama, nekrotizan enterokolit ve sepsis her iki hasta grubunda da görülmeydi. Yine erken/geç neonatal mortalite her iki grupta da izlenmemiş olup Grup 1’de sadece 1 fetüste takipler sırasında inutero mort durumu gelişmiştir. Proteinüri başlangıç haftası ile doğum haftası arasında anlamlı ($rs=-0.010$; $p=0.939$) korelasyon yoktu.

Tartışma

2013 yılında American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG), preeklampsi tanısı için yeni kriterler tanımlamış ve bu kriterlerde proteinüriyi PE için esansiyel kriter olmaktan çıkarmıştır. Ayrıca şiddetli PE kriterleri arasına ağır proteinüri varlığı (5 gram/gün) dahil edilmemiştir. Buna rağmen PE’li kadınların çoğu proteinüri varlığı ile tanı almaktadırlar. Bu nedenle gebelikte proteinüri taraması önemlidir. Daha önceden bilinen bir hastalığı olmayan sağlıklı bir kadında, 20. gebelik haftasından sonra başlayan izole

Tablo 4. Neonatal sonuçların karşılaştırılması. *

		Grup 1		Grup 2		p
		n	%	n	%	
Doğum	CS	13	87	30	71	0.249
	NSD	2	13	12	29	
Cinsiyet	Erkek	10	67	24	57	0.524
	Kız	5	33	18	43	
Fetüs kilo (g)		2395 $\pm$ 1068		2557 $\pm$ 963		0.544
Hafta		34.6 $\pm$ 3.1		36.5 $\pm$ 2.8		0.043
YDYBÜ	Var	7	47	15	36	0.454
	Yok	8	53	27	64	
Süre (hafta)		30.7 $\pm$ 20.8		33.0 $\pm$ 28.7		0.921
MV	Var	5	33	10	24	0.823
	Yok	2	13	5	12	
RDS	Var	3	20	5	12	0.674
	Yok	4	27	10	24	
Fototerapi	Var	6	40	7	17	0.083
	Yok	1	7	8	19	
Apgar 1		5.9 $\pm$ 2.7		6.8 $\pm$ 2		0.364
Apgar 5		7.4 $\pm$ 2.5		8.2 $\pm$ 1.7		0.249
5. dk <7	Var	9	60	33	79	0.161
	Yok	6	40	9	21	
Mortalite	Var	1	7	0	0	0.268
	Yok	14	93	42	100	

*Mann-Whitney U testi / Ki-kare testi (Fisher testi). CS: Sezaryen, MV: Mekanik ventilatör, NSD: Normal spontan doğum, RDS: Respiratuvar distress sendromu, YDYBÜ: Yenidoğan yoğun bakım ünitesi

proteinürinin patogenezi net olarak aydınlatılamamıştır. Gebelerdeki izole proteinürinin, PE hastalık spektrumunun bir parçası mı yoksa gebelikteki fizyolojik renal değişikliklerin bir sonucu mu olduğu tartışmalıdır. Konsepsiyon öncesi bilinen bir renal hastalığa bağlı gebelikte alevlenen proteinürinin artmış kötü obstetrik sonuçlarla ilişkili olduğu bilinmektedir. Buna rağmen izole gestasyonel proteinürinin obstetrik sonuçları iyi bilinmemektedir. Günümüzde izole proteinürlü gebelerin ilerleyen gebelik haftalıklarında PE'ye ilerleme riskini tanımlayan prospektif bir çalışma yoktur ve yapılan retrospektif çalışmalar da kısıtlıdır.

Bu durum ilk kez 2008 yılında literatüre girmiş olup, Morikawa ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada, hipertansiyon yokluğunda proteinürlü gelişen 37 kadının 19'unda (%51) ilerleyen gebelik haftalarında HT geliştiği saptanmıştır.^[15] Buradaki 37 hastanın ortalama proteinürlü başlangıç haftası 32.8 ± 4.8 bulunmuş olup, bunların 19'unda (%51) ortalama 33 ± 4.7 gebelik haftasında HT gelişmiş ve P-PE tanısı konmuştur. İzole proteinürlü tanısı alan gebelerin proteinürlü başlangıç haftaları ile PE haftası ilişkili bulunmuştur. P-PE'li grupta proteinürlü ile PE gelişmesi arasındaki geçen süre ortalama olarak 2.1 ± 1.7 haftadır. Proteinürlü başlangıç haftası ile doğuma kadar geçen süre arasında ise anlamlı fark bulunmamıştır. P-PE gelişen grupta, ortalama gebelik süresi 35.1 ± 4.1 hafta bulunmuş olup, %57.9 hasta 37. gebelik haftasından önce, %26.3 hasta ise 33. gebelik haftasından önce erken doğum yapmışlardır. İGP olan grupta ise ortalama doğum haftası 38.3 ± 1.4 olarak saptanmıştır.^[15]

2009'da Holston ve ark. gestasyonel proteinürinin obstetrik sonuçlarını ve serumda anjiyogenik faktörlerin değişimini araştırdıkları olgu-kontrollü bir çalışmada, kötü obstetrik sonuçların nadir olduğunu ve serumdaki anjiyogenik faktör düzeylerinin PE ile benzer olduğunu bularak, İGP'nin hafif PE'nin bir varyantı olduğu hipotezini desteklemişlerdir.^[11]

Macdonald-Wallis ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada, PE için tanımlanmış olan risk faktörlerinin, normal term gebelikte meydana gelen proteinürlü ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır.^[16] 11.651 olgu ile yaptıkları çalışmada, artmış gebelik öncesi BKİ, genç yaş, nulliparite ve ikiz gebelik risk faktörlerinin varlığı ile gebelikte herhangi bir proteinürlü çeşidi arasında artmış ilişki saptamışlardır. Sigara ve proteinürlü gelişimi arasında ise negatif bir ilişki olduğunu ortaya koymuşlar-

dır. Bunların sonucu olarak da tanımlanmış PE risk faktörlerinin sağlıklı term gebelerde proteinürlü ortaya çıkması ile ilişkili olduğunu saptayıp, İGP'nin PE'nin erken bir bulgusu olabileceği hipotezini desteklemişlerdir.

2011 yılında ise Yamada ve ark., 2 olgu sunumu yayınlamışlar ve gebelerdeki izole proteinürinin, şiddetli PE'nin başlangıç belirtisi olabileceğini belirtmişlerdir.^[17] Protein miktarı 24 saatlik idrarda 300 mg/gün'ün üzerinde ve normotansif olan bu iki olgudan birinde dekolman plasenta, diğerinde ise posterior reversibl ensefalopati geliştiğini yayınlamışlardır ve bunun sonucu olarak da izole proteinürinin gebelerde kötü sonuçlarla birlikte olabileceğini belirtmişlerdir.^[17]

Literatürde bu konu ile yapılmış olan son çalışma ise 2015 yılında yayınlanmıştır. Shinar ve ark., yaptıkları retrospektif kohort çalışmasında, 2009–2014 yılları arasındaki 5 yıllık sürede toplam 99 izole proteinürlü tanısı almış kadının %21'inde (n=21) PE geliştiğini saptamışlardır. Özellikle primipar ve yüksek miktarda proteinürisi mevcut olan İGP'li gebelerin PE için artmış risk taşıdıklarını, bu nedenle de doğum sonrasına kadar yakın takip edilmeleri gerektiğini vurgulamışlardır.

Bizim yapmış olduğumuz çalışmada, 57 izole proteinürlü gebe kadının %26'sında (n=15) ilerleyen gebelik haftalarında PE gelişmiştir. Ancak, proteinürinin PE'nin geç klinik bulgusu olduğunun kabul edilmesi göz önüne alınırsa bu önemli bir orandır. PE hiçbir semptomu ve KB yüksekliği olmayan kadınlarda sadece proteinürlü ile ortaya çıkabilir. Yine proteinürlü başlangıç haftası da bizim çalışmamıza göre her iki grupta da benzer olarak bulunmuştur.

Bu çalışmada preeklampsi için tanımlanmış olan risk faktörlerini her iki hasta grubunda karşılaştırarak bu risk faktörlerinin benzer olup olmadığını bulmayı amaçladık. Daha önceden bilinen kronik bir hastalığı bulunmayan, tekil gebelikleri çalışmamıza dahil ettik. İki grubu PE için tanımlanmış olan risk faktörlerinden yaş (45 y), parite, gebelik öncesi BKİ, önceki gebelikte PE öyküsü olup olmaması açısından karşılaştırdık. İki grup arasında gebelik öncesi BKİ değerleri arasında anlamlı farklılık saptansa da, her iki grupta da BKİ'nin PE için tanımlanmış risk faktörlerinde olduğu gibi 26.1'in üstünde olduğunu gördük. Her iki grup arasında maternal yaş, önceki gebelikte preeklampsi öyküsü, sigara kullanımı ve parite açısından anlamlı fark saptamadık. PE risk faktörlerinden farklı olarak multipar hastaların

daha önceki gebeliklerinde PE öyküsü olmayanlarının oranını daha yüksek bulduk. Ayrıca iki grupta da sigara içmeyenlerin oranını daha yüksek bulduk.

Proteinüri başlangıç haftası ile P-PE gelişme haftası arasında pozitif korelasyon saptadık. Kadınların %73'ünde proteinüri başladıktan sonra en geç 3 hafta içinde PE meydana gelmişti. Proteinüri ne kadar erken başlarsa PE de aynı şekilde erken gebelik haftasında ortaya çıkabilecektir. Erken başlangıçlı PE'de düşük doğum ağırlıklı fetüs oranı geç başlangıçlı PE'ye göre yüksektir.^[18] Ayrıca erken başlangıçlı PE'nin daha yüksek fetal ölüm, perinatal ölüm ve ciddi neonatal morbidite ile ilişkili olduğu saptanmıştır.^[19,20] İzole proteinüri saptanan gebelerde ilk başta KB yüksekliği olmasa bile antenatal takip sıklığını arttırmak faydalı olabilir. Yine Yamada ve ark.'nın çalışmasına benzer şekilde proteinüri başlama haftası ile doğum haftası arasında pozitif korelasyon saptamadık. Aynı çalışmaya benzer şekilde, çalışmamızda Grup 1'de doğum haftasını Grup 2'den anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşük bulduk.^[17] Grup 1'deki daha erken ortalama doğum haftası bulgusu, bunun nedeninin P-PE'nin şiddetlenerek acil preterm doğum gerektirdiği durumunu düşündürebilir. İzole proteinüri saptanan gebelerde durumun P-PE'ye mi ilerleyeceği ya da aynı mı kalacağının önceden ayırımı yapabilmek bu hastaların yönetiminde önemlidir. Bunun dışında ağır PE belirtilerinin İGP'li gebelerde görülmemesi izole proteinürinin hafif PE'nin bir varyantı olabileceğini düşündürebilir ve yönetim hafif PE'de yapılan ile benzer olabilir.

Sonuç

Preeklampsia tüm dünya genelinde artmış maternal ve perinatal morbidite ve mortalite ile ilişkili bir gebelik komplikasyonudur ve bazen hipertansiyon olmadan sadece izole proteinüri varlığı ile bulgu verebilir. Özellikle erken gebelik haftalarında İGP saptanan gebelerin antenatal takiplerinin düzenli ve sık aralıklarla yapılmasında fayda vardır çünkü bu gebelerin bir kısmında takip eden haftalarda PE gelişerek preterm doğumlara yol açabilir. Bizim yaptığımız çalışma gebelerdeki izole proteinürinin özellikle proteinüri başlangıçlı PE ile hem risk faktörleri hem de perinatal sonuçlar açısından benzer olduğunu göstermiştir. Bulgularımızı doğrulamak ve yeni takip ve tedavi modaliteleri geliştirmek için daha yüksek olgu sayılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol* 2009;33:130-7.
2. Lewis G, editor; The Confidential Enquiry into Maternal and Child Health (CEMACH). Saving mothers' lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer - 2003-2005. The seventh report on confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. London: CEMACH; 2007.
3. Ananth CV, Savitz DA, Bowes WA. Hypertensive disorders of pregnancy and stillbirth in North Carolina, 1988 to 1991. *Acta Obstet Gyn Scan* 1995;74:788-93.
4. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet* 2010;376:631-44.
5. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;170:1-7.
6. Lindheimer MD, Kanter D. Interpreting abnormal proteinuria in pregnancy: the need for a more pathophysiological approach. *Obstet Gynecol* 2010;115:365-75.
7. von Dadelszen P, Payne B, Li J, Broughton Pipkin F, Côté AM, Douglas MJ, et al.; PIERS Study Group. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. *Lancet* 2011;377(9761): 219-27.
8. Payne B, Magee LA, Côté AM, Hutcheon JA, Li J, Kyle PM, et al. PIERS proteinuria: relationship with adverse maternal and perinatal outcome. *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33:588-97.
9. Thornton CE, Makris A, Ogle RF, Tooher JM, Hennessy A. Role of proteinuria in defining preeclampsia: clinical outcomes for women and babies. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2010;37: 466-70.
10. Sibai BM. Eclampsia. VI. Maternal-perinatal outcome in 254 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1049-54.
11. Holston AM, Qian C, Yu KF, Epstein FH, Karumanchi A, Levine RJ. Circulating angiogenic factors in gestational proteinuria without hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:392.e1-10.
12. Masuyama H, Suwaki N, Nakatsukasa H, Masumoto A, Tateishi Y, Hiramatsu Y. Circulating angiogenic factors in preeclampsia, gestational proteinuria, and preeclampsia superimposed on chronic glomerulonephritis. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:551-6.
13. Douglas KA, Redman CWG. Eclampsia in the United Kingdom. *BMJ* 1994;309:1395-400.
14. Knight M; UKOSS. Eclampsia in the United Kingdom 2005. *BJOG* 2007;114:1072-8.
15. Morikawa M, Yamada T, Yamada T, Cho K, Yamada H, Sakuragi N, et al. Pregnancy outcome of women who developed proteinuria in the absence of hypertension after mid-gestation. *J Perinat Med* 2008;36:419-24.

16. Macdonald-Wallis C, Lawlor DA, Heron J, Fraser A, Nelson SM, Tilling K. Relationship of risk factors for pre-eclampsia with patterns of occurrence of isolated gestational proteinuria during normal term pregnancy. *PLoS One* 2011; 6:e22115.
17. Yamada T, Yamada T, Morikawa M. Isolated proteinuria as an initial sign of severe preeclampsia. *Open J Obstet Gynecol* 2011;1:13-6.
18. Odegård RA, Vatten LJ, Nilsen ST, Salvesen KA, Austgulen R. Preeclampsia and fetal growth. *Obstet Gynecol* 2000;96:950-5.
19. Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:544.e1-544.e12.
20. Harmon QE, Huang L, Umbach DM, Klungsøyr K, Engel SM, Magnus P, et al. Risk of fetal death with preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2015;125:628-35.