

Preeklampsinin Önceden Belirlenmesinde İdrarda Kalsiyum-Kreatinin Oranının Değeri

Ercüment MÜNGEN, Yusuf Z. YERGÖK, A. Aktuğ ERTEKİN, Mustafa GÜLTEPE, İnal ÜLGENALP

GATA Haydarpaşa Eđt. Hast. Kadın Hast. ve Doğum Servisi

ÖZET

Üriner enfeksiyonu, proteinürisi, diabeti, renal patolojisi olmayan, 24-34. gebelik haftaları arasındaki normotansif 103 gebede 24 saatlik idrarda kalsiyum!kreatinin (calcr) oranı belirlendi. İdrarda calcr oram düşük (0.2 ve daha az) olan gebelerin % 21.21 'inde daha sonra preeklampsi gelişirken, yüksek değerlere (0.2'den fazla) sahip olan gebelerin % 94.28'i gebelikleri süresince normotansif kaldılar. Her laboratuarda kolayca yapılabilmesi, pahalı bir yöntem olmaması ve özellikle negatif test sonuçlarının önceden belirleyici değerinin yüksek olması nedeni ile; preeklampsi yönünden yüksek riskli gebelerde 24. gebelik haftasından sonra 24 saatlik idrarda calcr oram tarama testi olarak kullanılabilecek bir yöntemdir.

Anahtar kelimeler: İdrarda kalsiyum!kreatinin oranı, Hipokalsiüri, Preeklampsi

Urinary Calcium!Creatinine Ratio in the Prediction of Preeclampsia

tyormotensive 103 pregnant women between 24 and 34 weeks of gestation who did not have urinary infection, proteinuria, diabetes or renal disease were included to the study and determination of urinary calcium!creatinine (cat cr) ratio was made in twenty-four hour urine collections. Preeclampsia subsequently developed in 21.21 % of pregnant women with a low level of urinary calcr ratio (0.2 or less), and 94.28 % of pregnant women with a high level of urinary calcr ratio (more than 0.2) remained normotensive during pregnancy. Because of the high predictive value of negative test results, inexpensiveness and easiness of performing the test, in high risk pregnancies for development of preeclampsia, determination of urinary calcr ratio in twenty-four hour urine collection can be used as a screening test after 24 weeks of gestation for the prediction of preeclampsia.

Key words: Urinary Calcium/Creatinine Ratio, Hypocalcemia, Preeclampsia

GİRİŞ

Düşük doz aspirin, tromboksan sentez inhibitörleri ve reseptör antagonistleri kullanılarak preeklampsinin önlenmesi veya tedavisinde ümit verici çalışmaların gündeme gelmesiyle, preeklampsinin erken tanısı daha da önem kazanmaktadır. Preeklampsinin temel bulgularından olan hipertansiyon ve proteinüri geç devrelerde ortaya çıkmasına karşın, gebeliğin daha erken devrelerinden itibaren çeşitli organ sistemlerinde birtakım değişiklikler olduğu bilinmektedir. Bu değişikliklere dayanarak geliştirilen angiotensin infüzyon testi ve roll-over testi preeklampsinin erken tanısında kullanılmaktadır ^(1,2). Ancak, angiotensin infüzyon testinin yapılması oldukça zordur, roll-over testinde ise uygulayıcıya bağlı varyas-

yonlar fazladır. Serum ürik asit değerleri uzun zamandan beri araştırılmakta olup önceden belirleyici değeri tartışmalıdır. Son yıllarda antitrombin-III, atrial natriüretik peptidler, beta-tromboglobulin, endoksin ve fibronektinler üzerinde çalışmalar yapılmaktadır ^(3,4,5,6,7,8).

Normal ve preeklampitik gebeliklerde kalsiyum metabolizmasında birtakım değişiklikler meydana gelmektedir. Normal gebelikte böbrekten iyozone kalsiyum ekskresyonu artmıştır. Preeklampitik hastalarda ise kalsiyumun artmış tübüler reabsorpsiyonuna bağlı olarak idrarda kalsiyum ekskresyonu azalmakta, 50 mg/gün'ün altına inmektedir ^(9,10,11). Bu hipokalsiüri preeklampsiyi, gebelikteki diğer hipertansiyon türlerinden ayırt etmede kullanılabileceği bildirilmektedir ^(10,11). Son zamanlarda idrarda kalsiyum tayinin preeklampsinin önceden belirlenmesinde değeri olduğuna dair yayınlar mevcuttur ^(12,13).

Yazışma adresi: Dr. Ercüment Müngen, GATA H.Paşa Eđt. Hast. Kadın Doğum Servisi

Çalışmamızın amacı, henüz preeklamps tablosu gelişmemiş gebelerde idrarda kalsiyum ekskresyonunun preeklamps erken tanısındaki değerini araştırmaktır.

MATERYAL ve METOD

Çalışma grubunu, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum antenatal polikliniğine başvuran 24-34. gebelik haftasındaki normal gebeler oluşturmuştur. Kronik hipertansiyon, diyabet, üriner enfeksiyon ve renal hastalığı olan gebeler çalışmaya dahil edilmediler. Antenatal polikliniğine başvurduğunda 140/90 mmHg ve üzerinde kan basıncı olan ve proteinüri saptanan (24 saatlik idrarda 300 mg/lit ve üzeri veya spot idrarda 1 g/lit ve üzeri) gebeler de çalışma dışı bırakıldılar.

Bu özellikleri taşıyan 62'si nullipar, 41'i multipar toplam 103 gebede 24-34. haftalar arasında başvurdıklarında, bir kez, 24 saatlik idrarda kalsiyum ve kreatinin düzeyleri ölçüldü. Böylece günlük atılım varyasyonları ortadan kaldırılmış oldu. Aynı zamanda serumda kalsiyum ve kreatinin ölçümü için kan örneği alındı.

Gebeler daha sonra normal antenatal takibe alındılar. Herhangi bir diet değişikliği önerilmedi, gebelerden hiçbirisi kalsiyum suplementasyonu almıyordu ve demir preparatı dışında ilaç almamaları önerildi.

Yatak istirahatinde iken 6 saat ara ile yapılan en az iki ölçümde 140/90 mmHg ve üzeri kan basıncı olan ya da daha önceki kan basıncı değerlerine göre sistolikte 30 veya diastolikte 15 mmHg ve üzeri kan basıncı artımı ile birlikte

proteinüri, ödem veya her ikisi birlikte olan gebeler preeklampstik olarak kabul edildiler.

İdrarda ve serumda kalsiyum ölçümü, kolorimetrik crezolphtalein complexon reaksiyonu ile otoanalizörde yapıldı. İdrarda kreatinin ölçümü, ön dilüsyon gerektirmeyen optimize edilmiş Jaffe metodu ile otoanalizörde çalışıldı. Serumda kreatinin ölçümü optimize edilmiş Jaffe metodu ile otoanalizörde yapıldı.

İstatistiksel değerlendirmede student t testi kullanıldı. P değerinin 0.05'den küçük olması anlamlı olarak kabul edildi. Kalsiyum/kreatinin oranını preeklamps gelişimindeki prediktif eşik değerinin bulunmasında "Receiver operator curve" kullanıldı.

BULGULAR

Çalışma grubunun klinik ve laboratuvar karakteristikleri Tablo I'de görülmektedir.

Preeklamps gelişen gruptaki 11 gebenin 6'sı (% 54.54) 26-30 yaş grubunda, 3'ü (% 27.27) 21-25 yaş grubunda, 2'si (% 18.18) 31-35 yaş grubunda yer almaktaydı. Preeklamps gelişen 11 hastanın 5'i (% 45.45) nullipar, 6'sı ise multipardı. Normotensif gruptaki gebelerin 57'si (% 61.95) nullipar idi.

Preeklamps gelişecek gruptaki gebelerin hem çalışmaya dahil edilişlerinde hem de doğum esnasında ortalama arter kan basınçları normotensif kalan

Tablo I. Çalışma grubunun klinik ve laboratuvar karakteristikleri

	Preeklampstik Grup (n=11)	Normotensif Grup (n=92)	Tüm Çalışma Grup (n=103)
Ortalama anne yaşı (±SD)	28.36±4.67	25.83±3.91	26.10±4.80
Nullipar gebe sayısı	5	57	62
ÇDE ortalama gebelik haftası (±SD)	31.64±3.77	31.1±3.22	31.14±3.27
ÇDE OAKB (mmHg) (±SD)	88.93±10.33	79.29±6.81	80.32±7.80
Doğumda ortalama gebelik haftası (±SD)	39.23±0.96	39.53±1.24	39.5±1.21
Doğumda OAKB (mmHg) (±SD)	106.2±15.92	82.86±7.56	85.35±11.33
ÇDE ortalama kreatinin klerensi (±SD)	129.44±2.94	137.3±2.26	136.5±2.34

ÇDE=Çalışmaya dahil edildiğinde OAKB=Ortalama arteriel kan basıncı

Tablo II. Çalışma grubunun 24.34. haftalar arasında üriner kalsiyum parametreleri

	Preeklampstik Grup (n=11) (Ort.±SD)	Normotensif Grup (n=92) (Ort.±STD)	Sonuç
İdrarda ca/cr oranı	0.21±0.14	0.30±0.14	p<0.05
İdrarda ca (mg/dl)	15.64±9.50	18.73±8.91	p>0.05
Ca klerensi (ml/dk)	2.24±1.44	3.38±1.53	p<0.05
Feca (%)	1.76±1.21	2.51±1.25	p>0.05

Feca=Fraksiyonel kalsiyum ekskresyonu

Tablo III. İdrarda kalsiyum/kreatinin oranının preeklamps erken tanısındaki prediktif değeri

	İdrarda ca/cr oranı ≤ 0.2
Preeklampşik grup (n)	7
Normotensif grup (n)	26
Sensitivite (%)	63.63
Spesifite (%)	71.73
Pozitif prediktif değeri (%)	21.21
Negatif prediktif değeri (%)	94.28

gruba göre önemli ölçüde daha yüksekti ($p < 0.01$) (Tablo I). Preeklamps gelişecek grupta çalışma başlangıcında ortalama kreatinin klirensi, normotensif kalan gruptan daha düşüktü, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Normotensif gruptaki 92 gebenin 20'sinde (% 21.73), hipertansif gruptaki 11 gebenin 1'inde (% 9.09) çalışma başlangıcında anemi mevcuttu. Normal grupta 2 (% 2.17) prematür doğum oldu. Preeklampşik gruptaki gebelerin hepsi miadada doğurmasına karşın iki olguda (% 18.18) düşük doğum ağırlığı mevcuttu. Normotensif grupta 5 gebede (% 5.43), preeklampşik grupta eklampsili bir hastada (% 9.09) oksitosin indüksiyonuyla doğum gerçekleştirildi. Normotensif grupta 5 hastada (% 5.43), preeklampşik grupta 2 hastada (% 18.18) sezaryen gerekti. Normotensif grupta bir hidramnios bir de konjenital glokom olgusu mevcuttu.

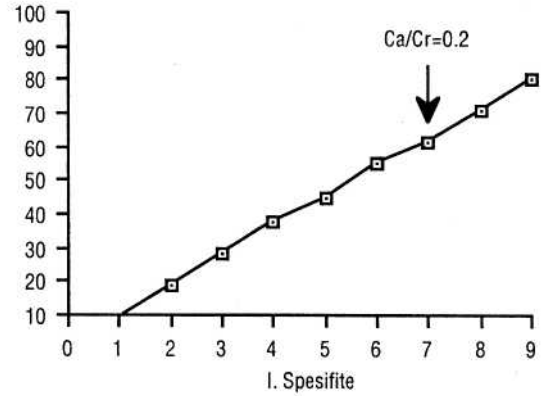
Henüz preeklamps bulguları yokken, 24-34. gebelik haftaları arasında çalışmaya kabul edildiğinde 24 saatlik idrarda ca/cr oranı, daha sonra preeklamps gelişecek grupta, normal gruba göre istatistiksel olarak önemli ölçüde daha düşüktü ($p < 0.05$) (Tablo II).

"Receiver operator curve" kullanıldığında, idrarda ca/cr oranının preeklamps gelişimindeki prediktif eşik değerinin 0.2 okluğu görülmektedir (Şekil 1).

İdrarda kalsiyum atılımı ile ilgili diğer bulgular Tablo II'de görülmektedir.

Preeklamps gelişen 11 gebenin 7'sinde, normotensif kalan 92 gebenin 26'sında idrarda ca/cr oranı 0.2 veya daha düşüktü. Bu sonuçlara göre idrarda ca/cr oranını sensitivitesi % 63.63, spesifitesi % 71.73, pozitif prediktif değeri % 21.21, negatif prediktif değeri % 94.28 olmaktadır (Tablo III).

% Sensitivite



Şekil 1. Kalsiyum/kreatinin oranı için Receiver operator curve

TARTIŞMA

Gebelikte giderek azalan serum albumin düzeyi, genişleyen ekstrasellüler sıvı volümü, artan renal atılım ve aktif plasental kalsiyum transferi karşısında maternal serum kalsiyum konsantrasyonunu idame ettirebilmek için fizyolojik bir hiperparatiroidizm hali mevcuttur. Normal gebelikte total serum kalsiyum konsantrasyonu azalır ancak iyonize serum kalsiyum düzeyi değişmez^(14,15).

Preeklampside serum iyonize kalsiyum ve fosfor düzeyi normal gebeliğe göre değişmemiştir^(9,10,11,15). Paratiroid hormon, kalsitonin ve 1-25 dihidroksi vitamin D3 düzeyleri de normal gebeliğe göre önemli ölçüde değişmez⁽⁹⁾. Normal gebelikte glomerüler filtrasyondaki artış nedeniyle böbrekten iyonize kalsiyum ekskresyonu artmıştır⁽¹⁴⁾. Buna karşılık preeklamps ve kronik hipertansiyona superimpoze preeklampside üriner kalsiyum ekskresyonu; transient hipertansiyonlu, kronik hipertansiyonlu ve normal gebelere kıyasla önemli ölçüde azalmıştır (50 mg/gün'den daha az)^(11,13). Preeklampşik hastalardaki bu hipokalsiüminin nedeni, kalsiyum tübüler reabsorbsiyonundaki artış ve renal fraksiyone kalsiyum ekskresyonundaki azalmadır^(9,10,11,12).

Sanchez-Ramos ve ark., daha sonra preeklamps gelişecek hastalarda 10. gebelik haftasından itibaren 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımının normal gebelere göre önemli ölçüde azaldığını ve bunun tüm gebelik süresince devam ettiğini gösterdiler⁽¹³⁾. Bu çalışmada preeklamps gelişimini önceden haber veren eşik

değeri 195 mg/24 saat idi. Bu eşik değerine göre testin sensitivitesi % 86, spesifitesi % 84, pozitif prediktif değeri % 46, negatif prediktif değeri % 98'dir (13)

Glomerüler filtrasyondaki değişikliklerden etkilenmemesi için idrarda doğrudan kalsiyum konsantrasyonu yerine, kalsiyum/kreatinin oranının ölçülmesi tercih edilmektedir. Çalışmamızda da normal ve preeklampsi gelişecek grupların ca/cr oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmasına karşın, idrarda kalsiyum konsantrasyonları arasındaki fark anlamlı değildi (Tablo II).

Literatürdeki çalışmalar çoğunlukla normal gebeliklerle preeklampsi tanısı konmuş olguların üriner kalsiyum değerlerinin kıyaslanması şeklindedir. Çalışmamızda olduğu gibi prospektif olarak hipokalsiüri-nin preeklampsi gelişimini önceden belirleyici değeri-ni araştırarak yayınların sayısı azdır (12,13).

Çalışmamızdaki olguların 24-34. gebelik haftaları arasında idrarda ortalama ca/cr oranı preeklampsi gelişecek grupta 0.21 ± 0.14 , normotensif kalan grupta ise 0.30 ± 0.14 olarak bulunmuştur ($p < 0.05$). Rodriguez ve ark. nın 24-34. gebelik haftaları arasında yaptıkları benzer çalışmada normotensif kalan grupta ortalama üriner ca/cr oranı 0.13 ± 0.11 , daha sonra preeklampsi gelişecek hasta grubunda ise 0.01 ± 0.12 olarak bulunmuştu (12).

Çalışmamızda "Receiver operator curve" kullanılarak idrarda ca/cr oranının prediktif eşik değeri 0.2 olarak bulundu. Rodriguez ve ark.nın benzer çalışmasında 0.04 olarak bulunmuştu (12). Çalışmamızdaki 0.2 eşik değerine göre testin sensitivitesi % 63.63, spesifitesi % 71.73, pozitif prediktif değeri % 21.21, negatif prediktif değeri % 94.28 olmaktadır. Rodriguez ve ark.nın çalışmasında 0.04 eşik değerine göre testin sensitivitesi % 70, spesifitesi % 95, pozitif prediktif değeri % 64, negatif prediktif değeri ise % 96 olarak bulunmuştur (12).

Preeklampsinin genç primigravidlerin hastalığı olduğu gözönüne alındığında; çalışmamızda preeklampsi gelişen grupta anne yaş ortalamasının 28.36 ± 4.67 olarak bulunması ve multipar grubumuzda % 17.1 gibi yüksek bir oranda preeklampsi görülmesi literatüre uymamaktadır. Benzer bulgular Rodriguez ve

ark. nın çalışmasında da mevcut olup, preeklampitik olguların ancak % 40'ı primigravid idi (12). Çalışmamıza 24-34. gebelik haftaları arasında doğru olarak 24 saatlik idrar toplayabilen ve daha sonra antenatal takiplere gelen gebeleri alabildik. Ayrıca çalışmamız genelde yüksek sosyoekonomik gruptan silahlı kuvvetler mensuplarının eşlerini kapsamaktaydı; bu gebeler genel popülasyondan ayrı bir subgroup oluşturuyor olabilirler.

Preeklampsinin erken tanısında ikinci trimester kan basıncının değerini araştırarak çalışmalarda bulunan sensitivite değerleri % 8-41, spesifite değerleri % 74-90, pozitif prediktif değerler % 8-23, negatif prediktif değerler ise % 82-98 arasında değişmektedir (7,16).

Literatürde roll-over testi ile ilgili çalışmaların verileri değerlendirildiğinde, sensitivite değerlerinin % 10-88, spesifite değerlerinin % 82-95, pozitif prediktif değerlerin % 39-94, negatif prediktif değerlerin ise % 68-96 arasında değiştiği görülmektedir (1,7,17).

Angiotensin infüzyon testi preeklampsi gelişiminde diğer testlerden daha üstün prediktif değere sahip olmasına karşın, yaygın bir tarama testi olarak kullanılması teknik olarak olası değildir (2,7). Roll-over testinde uygulayıcıya bağlı varyasyonların fazla olması testin güvenilirliğini azaltmaktadır.

24 saatlik idrarda ca/cr oranı tayini laboratuvarların çoğunda yapılabilecek bir testtir. Çalışmamızda idrarda ca/cr oranını, preeklampsiyi önceden belirleyici değeri ile ilgili bulgular, tarama testi olarak kullanılabilecek diğer yöntemlerin sonuçları kadar iyidir.

Sadece idrar örneğinde testin yapılabilmesi, pahalı bir yöntem olmaması, yapılışının kolay olması ve özellikle de negatif test sonuçlarının yüksek prediktif değeri nedeniyle; preeklampsi riski taşıyan gebelerde idrarda ca/cr oranı, tarama testi olarak kullanılabilecek bir yöntemdir.

KAYNAKLAR

1. Gant NF, Chand S, Worley RJ, Walley PJ, Crosby UD, Mac Donald PC: A clinical test useful for predicting the development of acute hypertension in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 120:1, 1974.
2. Öney T, Kaulhauscn H: The value of the angiotensin sensitivity test in the early diagnosis of hypertensive disorders in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 142:17, 1982.

3. Eriksen HO, Hansen PK, Brocks V, Jensen A: Plasma fibronectin concentration in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 66:25, 1987.
4. Gusdon JP, Buckalew VM, Hennessy JF: A digoxin-like immunoactive substance in pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 150:83, 1984.
5. Lcibenman JR, Aharon M, Schuster M, Plotnick-Schadler T, Nathan I, Dvilansky A: Beta-thromboglobulin in pre eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 64:407, 1985.
6. Miyumato 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, 1988.
7. O'Brien WF: Predicting preeclampsia. *Obstet Gynecol* 75:445, 1990.
8. Weiner CP, Kwaan HC, Xu C, Paul M, Burmeister L, Hauck W: Antithrombin III activity in women with hypertension during pregnancy. *Obstet Gynecol* 65:301, 1985.
9. Pedersen EB, Johannsen P, Kristensen S, Rasmussen AB, Emmertsen K, Moller J, Lauritsen JG, Wohlert M: Calcium, parathyroid hormone and calcitonin in normal pregnancy and pre eclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 18:156, 1984.
10. Taufeld PA, Ales KL, Resnick LM, Druzin ML, Gertner JM, Laragh JH: Hypocalciuria in preeclampsia. *N Eng J Med* 316:715, 1987.
11. Yoshida A, Morozumi K, Suganuma T, Sato K, Aoki J, Oikawa T, Fujinami T: Urinary calcium excretion in toxemia of pregnancy. *Nippon Jinzo Gakkai-shi* 31(4):327, 1989.
12. Rodriguez MH, Masaki DL, Mestman J, Kumar D, Rude R: Calcium/creatinine ratio and microalbuminuria in the prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 159:1452, 1988.
13. Sanchez-Ramos L, Jones DG, Culten MT: Urinary calcium as an early marker for preeclampsia. *Obstet Gynecol* 77:685, 1991.
14. Pitkin RM: Calcium metabolism in pregnancy and the perinatal period: A review. *Am J Obstet Gynecol* 151:99, 1985.
15. Roelofsens JMT, Berkel GM, Uttendorfsky OT, Siegers JFG: Urinary excretion rates of calcium and magnesium in normal and complicated pregnancies. *Eur J obstet Gynecol Reprod Biol* 27:227, 1988.
16. Villar MA, Sibai BM: Clinical significance of elevated mean arterial blood pressure in second trimester and threshold increase in systolic and diastolic blood pressure during third trimester. *Am J Obstet Gynecol* 160:419-23, 1989.
17. Phelan JP, Everidge GJ, Wilder TL, Newman C: Is the supine pressor test on adequate means of prediction acute hypertension in pregnancy? *Am J Obstet Gynecol* 128:173, 1977.