



## 9. BÖLÜM

### GEBELİK DÖNEMİNİN HİPERTANSİYONLA İLİŞKİLİ HASTALIKLARI

## PREEKLAMPSİ ve EKLAMPSİ

Gebelik döneminde ortaya çıkan hipertansiyon ve hipertansiyonla birlikte seyreden diğer hastalık tabloları, maternal morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerinden birini oluşturmaktadır<sup>(1,2)</sup>. Bu grupta yer alan hastalık tablolarının teşhisi ve takibi büyük ölçüde laboratuvar testlerine dayandığından, bu konunun bağımsız bir bölüm halinde sunulması uygun bulunmuştur.

Gebelik döneminde ortaya çıkan hipertansiyonla ilişkili başlıca 4 tablo tanımlanır<sup>(3,4)</sup>. Bu tablolar:

- 1) Gestasyonel hipertansiyon
- 2) Preeklampsi
- 3) Kronik hipertansiyon üzerine eklenmiş preeklampsi ve
- 4) Eklampsi'dir.

**Gestasyonel hipertansiyon** terimi, ilk kez gebelik döneminde başlayan her türlü kan basıncı yükselmesine verilen isimdir. Eski yıllarda bazal ölçüm değerlerine göre sistolik kan basıncında 30 mm-Hg, diastolik kan basıncında 15 mm-Hg artış (30-15 kuralı) yeterli teşhis kriteri olarak kabul edildiği halde<sup>(4)</sup>, günümüzde gestasyonel hipertansiyon teşhisi için doğrudan doğruya 140/90 mm-Hg sınırları kabul edilmektedir. Teşhisin kesinleşmesi için gebelik dönemi boyunca proteinürinin ortaya çıkmaması ve tansiyon yüksekliği sorununun doğum sonrasında 12. haftaya kadar ortadan kalması gerekir. Yani teşhisin kesinleşmesi için gebeliğin sonra ermesinden sonra da hastanın izlenmeye devam edilmesi gerekir. Her ne kadar gestasyonel hipertansiyon, üzerine tabloyu ağırlaştıran ve komplike eden diğer sorunların eklenmediği, geçi-



ci kan basıncı yüksekliği olarak kabul edilebilirse de özellikle gebeliğin ikinci yarısında, kan basıncındaki belirgin derecedeki yüksekliklerin fetüs sağlığı açısından risk oluşturduğu bilinmektedir. Başlangıçta gestasyonel hipertansiyon olarak izlenen tablonun, gebeliğin tamamlanmasına kadar geçecek süre içinde, preeklampsi'ye dönüşme olasılığının bulunduğu her zaman dikkate alınır. Konvülsiyonlar ve koma halinin ortaya çıkması ile karakterize eklampsi tablosunun önemli sayılabilecek bir kısmında, kan basıncı yüksekliğine eşlik eden belirgin derecede proteinüri bulunmayabilir<sup>(5)</sup>. Bütün bu nedenlerle, gebelik döneminde ortaya çıkan kan basıncı yüksekliği, daha ağır bir tabloya dönüşme olasılığı bulunan önemli bir bulgu olarak kabul edilir.

**Tablo 9.1. Gestasyonel hipertansiyon kriterleri**

Kan basıncı değerlerinin ilk kez gebelik sırasında  $\geq 140/90$  mm-Hg sınırlarını aşması

Proteinüri bulunmaması

Kan basıncının doğum sonrası 12. haftaya kadar normale dönmesi

Preeklampsinin epigastrik ağrı veya trombositopeni gibi bulgu ve semptomları bulunabilir.

**Preeklampsi**, geçmişinde hipertansiyon öyküsü olmayan bir gebede, gebeliğin 20. haftasından sonra başlayan hipertansiyon ve beraberinde proteinüri ile karakterize bir tablodur. Genellikle ikinci trimestrin son veya üçüncü trimestirin başlangıç döneminde ortaya çıkar. Endotel aktivasyonu ve vazospazmin sebep olduğu perfüzyon azalması, tablonun patogenezinde rol oynayan en temel faktörü oluşturur<sup>(6)</sup>. Tamamen gebelik dönemine özgü olan bu klinik tablonun sebebi tam olarak bilinmemekle birlikte, alta yatan en önemli faktörün plasenta yetmezliği olduğu düşünülmektedir. Belirti ve bulguların, doğumun veya gebeliğin sonlandırılmasının ardından plasentanın alınmasıyla süratle ortadan kalkması, bu tablonun ortaya çıkmasında plasentanın rolünü



desteklemektedir. Mevcut bilgiler, preeklampsi tablosunun gelişmesinde endotel hasarın en önemli rolü oynadığını düşündürmektedir. Şikayetlerin ortaya çıkmasından önceki dönemde, endotel hasarın göstergesi olarak kabul edilen hücresel fibronektin'in ve Faktör VIII antijeninin kandaki konsantrasyonlarının yüksekliği bu düşüncüyü teyit etmektedir<sup>(7)</sup>. Preeklampsili hastalarda Nitrik oksit ve prostasiklin gibi endotel kaynaklı gevşetici faktörlerin düzeylerinin düşüklüğü ve beraberinde endotelin ve tromboksan konsantrasyonlarının yüksekliği endotelial fonksiyonlarındaki bozukluğu destekleyen diğer ilave bulgular olarak kabul edilmektedir<sup>(8)</sup>.

Gebelik döneminde hipertansiyonla seyreden tabloların görülme sıklığı anne yaşının ilerlemesiyle artar. Yirmi yaş öncesi gebeliklerle mukayese edildiğinde, 40 yaş sonrası gebeliklerde preeklampsi görülme sıklığının yaklaşık 4 kat arttığı bildirilmektedir. Kronik böbrek hastalığı, kronik hipertansiyon ve antifosfolipit sendromu bulunması preeklampsi görülme olasılığını en yüksek oranda artıran risk faktörleridir. Preeklampsi görülme sıklığını artıran başlıca faktörler ve bu faktörlerin hangi oranda riski artırdığı Tablo 9.2'de özetlenmiştir.

American College of Obstetricians and Gynecologists tarafından belirlenen, preeklampsi teşhisi konulması için gereken minimum kriterler ve preeklampsi teşhisini destekleyen diğer kriterler Tablo 9.3'de verilmiştir. Tablo'da da görüldüğü gibi, kan basıncının 140/90 mm-Hg sınırlarını aşması ve 24 saatte idrarla atılan protein miktarının 300 mg'ı aşması teşhisin konulması için minimum kriterler olarak kabul edilir. İdrarla atılan protein miktarı her zaman aynı kalmayabileceği için gerek teşhisin teyidi ve gerekse tablonun şiddetinin belirlenmesi için idrarla atılan protein miktarının izlenmesi büyük önem taşır. Kan basıncının ve idrarla atılan protein miktarının daha yüksek seviyeye çıkması, serum kreatinin konsantrasyonunda artış olması, trombosit sayısında azalma, laktat dehidrogenaz, AST, ALT enzim aktivitelerinde yükselme meydana gelmesi, baş ağrısı ve görme bozukluğu gibi merkezi sinir sistemi ile ilişkili şikayetlerin ve inatçı epigastrik



ağrının bulunması preeklampsi teşhisini destekleyen diğer önemli bulgulardır.

**Tablo 9.2. Preeklampsiye sebep olan risk faktörleri ve bunların sebep olduğu risk artış oranları.**

<b>Risk faktörü</b>	<b>Risk oranı</b>
Aile öyküsü	1.5:1
Diabetes mellitus	2:1
Yaşın > 40 olması	3:1
Nulliparlık	3:1
Vücut kitle indeksi yüksekliği	3:1
İkiz gebelik	4:1
Kronik hipertansiyon	10:1
Antifosfolipit sendromu	10:1
Kronik böbrek hastalığı	20:1
Anjiotensinojen geninde T235 mutasyonu	20:1
Homozigot	3:1
Heterozigot	

*Kaynak: Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. ACOG Practise Bulletin No.33. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists, 2000, pp.1-2.*

Preeklampsi tablosunun şiddeti hastadan hastaya çok önemli farklılıklar gösterebildiği gibi, aynı kişide tablonun şiddetinde kısa süre içinde önemli değişiklikler ortaya çıkabilir. Böbrekler, karaciğer, koagülasyon sistemi ve beyin ile ilişkili sorunlar da tabloya eklenerek hastanın klinik durumunu ağırlaştırabilir. Preeklampsi teşhisini destekleyen kriterlerden biri olan epigastrik ağrının, hepatosellüler iskemisi, nekroz ve Glisson kapsülünde gerilmeye yol açan ödem sonucunda ortaya çıktığı düşünülür. Trombositopeninin belirgin hale gelmesi, tablonun ağırlaşma yo-



lunda olduğunun önemli göstergelerinden biridir. Hemolizin şiddetlenmesi sonucunda hemoglobinemi, hemoglobinüri ve hiperbilirubinemi gibi bulguların ortaya çıkması da ağır bir preeklampsi tablosu ile karşı karşıya bulunulduğunun diğer göstergeleri olarak kabul edilir.

Sebebi ne olursa olsun, kronik hipertansif hastalıkların preeklampsi riskini artırdığı bilinmektedir. Bir gebeye “**kronik hipertansiyon üzerine eklenmiş preeklampsi**” teşhisi konulabilmesi için hipertansiyonun yani kan basıncının 140/90 mm-Hg sınırlarını aştığının gebelik öncesinde veya en azından gebeliğin 20. haftasından önce belirlenmiş olması gerekir. Gebeliğin sona ermesinin üzerinden 12 haftadan daha uzun süre geçmesine rağmen kan basıncı yüksekliğinin devam etmesi de **kronik hipertansiyon** olarak kabul edilir.

Preeklampsiye konvülsiyonların ve komanın eklendiği ağır klinik tabloya **eklampsi** adı verilir. Generalize konvülsiyonlar doğumdan önce, doğum sırasında veya doğumdan sonra görülebilir. Proteinüri ve hipertansiyon, preeklampsi teşhisinin temel kriterleri olduğu halde, hastalığın çok daha ağır formu olarak kabul edilen eklampside, bu kriterlerin mutlaka bulunmasının gerekmediği kabul edilmektedir. Eklampsi teşhisi konulan 254 hasta üzerinde yapılan değerlendirmede, hastaların %20 kadarında proteinüri bulunmadığı, %23 kadarında ise yalnızca minimal veya hafif sayılabilecek seviyede kan basıncı yüksekliği tespit edildiği bildirilmiştir<sup>(9)</sup>. Bu bulgular, eklampsi tablosunun her zaman, preeklampsinin klasik bulgularının ortaya çıkmasından sonra gelişeceğinin düşünülmemesi gerektiğini göstermektedir.

**Tablo 9.3. Preeklampsi teşhis kriterleri**

**Preeklampsi teşhisi için minimum kriterler**

- Kan basıncının 140/90 mm-Hg sınırlarını aşması
- 24 saatlik idrarda atılan protein miktarının 300 mg'dan yüksek olması veya idrar stribinde protein reaksiyonunun  $\geq +1$



olması

**Preeklampsi teşhisini destekleyen kriterler**

- Kan basıncının 160/110 mm-Hg sınırlarını aşması
- 24 saatlik idrarda atılan protein miktarının 2 g'dan yüksek olması veya idrar stribinde protein reaksiyonunun  $\geq +2$  olması
- Geçmişte yüksek olmamasına rağmen, serum kreatinin konsantrasyonunun 1.2 mg/dL üzerine çıkması
- Trombosit sayısının  $<100,000/\text{mm}^3$  olması
- Mikroanjiopatik hemoliz göstergesi olarak LDH aktivitesinde yükselme olması
- ALT ve AST aktivitesinde yükselme olması
- İnatçı baş ağrısı veya diğer serebral ya da vizüel bozuklukların bulunması
- İnatçı epigastrik ağrı bulunması

*Kaynak: Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. ACOG Practise Bulletin No.33. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists, 2000, pp.1-2.*

Eklampsinin temel olarak hipertansiyonun veya renal bozukluğun sonucunda ortaya çıkan bir tablo olmaktan çok endotel ile ilişkili bozukluklar nedeniyle gelişen bir tablo olduğunun kabul edilmesi önerilmektedir. Bu tablo ile ilişkili maternal kayıpların çoğu merkezi sistem komplikasyonlarına bağlı olarak gelişmekle birlikte, karaciğer de hasara uğrayabilir. Karaciğer hasarı genellikle iskemik karakterdedir. Kanama, infarksiyon ve fulminan hepatik yetmezlik gibi hepatik komplikasyonlar ortaya çıkabilir.

Hemoliz (H:hemolysis), karaciğer enzimleri yüksekliği (EL: elevated liver enzymes) ve trombositopeni (LP: low platelets) gibi preeklampsinin önemli komplikasyonlarının bir arada bulunması ile karakterize ağır tablo kısaca **HELLP sendromu** olarak adlan-



dırılmaktadır. HELLP sendromu, gebeliklerin %0.1 kadarında görülür. En belirgin özellikleri trombositopeni ve dissemine intravasküler koagulyasyondur (DIC). Vakaların çoğu 27.- 36. haftalar arasında ortaya çıkar. Aynı zamanda doğum sonrasında da görülebilir. Neden olduğu en belirgin şikayetler, epigastrik veya sağ üst kadrın ağrısı, kırıklık, bulantı, kusma ve baş ağrısıdır<sup>(10,11)</sup>. Hastaların %5 kadarında sarılık görülür. Laktat dehidrogenaz aktivitesi çok yüksek bulunabilir. ALT ve AST aktiviteleri genellikle referans aralığın üst sınırının 2-10 katı kadar üzerinde bulunur. Tedavi amacıyla doğumun erkene alınması gerekebilir. Doğum sonrasında ise tedavi amacıyla plazmaferez veya organ nakli gerekebilir.

**Gebelik döneminde hipertansiyonla ilişkili hastalıkların teşhisinde ve takibinde laboratuvarlara düşen en önemli görevlerden biri idrarla atılan protein miktarının ölçülmesi ve izlenmesidir.**

American College of Obstetricians Gynecologists tarafından benimsenen kriterlere göre, preeklampsi teşhisinde, proteinüri için 24 saatlik idrarda protein ölçüm sonucunun dikkate alınması önerilmekle birlikte, idrar sribi ile 1+'den yüksek ölçüm sonucunun da kriter olarak kullanılabilceği bildirilmektedir<sup>(3)</sup>. Bunların dışında protein/kreatinin oranının 0.3'ten büyük bulunmasının da preeklampsi teşhisi açısından bir kriter olarak kullanılabilceğini belirten otoriteler mevcuttur. Ancak bütün kuruluşların altın standart olarak kabul ettiği kriter 24 saatlik idrardan yapılan protein ölçümüdür.

Dikkate değer araştırmalardan birinde, idrarında strip ile 1+'dan daha düşük yani eser derecede protein reaksiyonu gösteren hastaların %30 kadarında, 24 saatlik idrarda 300 mg'dan daha yüksek miktarda protein atılımı tespit edilebileceği gösterilmiştir<sup>(12)</sup>. Bir başka önemli araştırma raporunda da idrar sribi ile yapılan değerlendirmenin 24 saatlik idrardan yapılan ölçüm neticesi ile yeterince korelasyon göstermediği sonucuna varılmıştır<sup>(13)</sup>.



Protein/kreatinin oranı ile 24 saatlik idrarda protein ölçüm sonucunu mukayese eden prospektif bir araştırmada ise, protein/kreatinin oranının hesaplanmasının tanısal performans parametreleri itibarıyla, ihtiyacı karşılamadığı sonucuna varılmıştır. Preeklampsi kuşkusunu ile takip edilen bir hasta grubunda yapılan değerlendirme sonuçlarına göre, **hafif derecede proteinürisi** bulunan gebelerde protein/kreatinin oranının negatif prediktif değerinin %47.8, spesifitesinin %52.4, pozitif prediktif değerinin %87.7 ve sensitivitesinin %85.5 olduğu hesaplanmıştır. Beklenen aksine, ağır (şiddetli) proteinürisi olan gebelerde de protein/kreatinin oranının tanısal performans parametrelerinin yeterince iyi olmadığı belirlenmiş olması dikkat çekicidir. Bu grup hastada yapılan değerlendirmede, protein/kreatinin oranının pozitif prediktif değeri %63.6, sensitivitesi %58.3, negatif prediktif değeri %94.6 ve spesifitesi %95.7 olarak hesaplanmıştır<sup>(14)</sup>. Sonuç olarak tek başına protein/kreatinin oranının, preeklampsi olasılığının ekarte edilmesinde açısından da, teşhisin teyidi açısından da yeterince güvenilir bir parametre olarak kullanılamayacağı görüşüne varılmıştır.

### Referanslar

- 1-Berg CJ, Chang J, Callaghan WM, Whitehead SJ. Pregnancy related mortality in the United States 1991-1997. *Obstet Gynecol* 2003;101:289-96.
- 2-Martin JA, Hamilton BE, Ventura SS. Births: Final data for 2001. National Vital Statistics Report. Vol 51, No.2. Hyattsville, Md, National Center for Statistics 2002.
- 3- Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. ACOG Practise Bulletin No.33. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists, 2000, pp.1-2.
- 4-Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:S1-S22.





- 5-Chesley LC. Diagnosis of preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1985;65:423
- 6-Friedman SA, Lindheimer MD. Prediction and differential diagnosis. In: Lindheimer M, Cunningham FG, Roberts JM, eds. Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy, 2nd ed. Stamford CT: Appleton&Lange, 1999, pp.201-227.
- 7-Lain KY, Roberts JM. Contemporary concepts of the pathogenesis and management of preeclampsia. *JAMA* 2002;287:3183-6.
- 8-Walker JJ. Pre-eclampsia. *Lancet* 2000;356:1260-1265.
- 9-Sibai BM, Eclampsia. VI. Maternal-perinatal outcome in 254 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1049-1054.
- 10-Martin JN Jr, Blake PG, Perry KG Jr, McCaul JF, Hess LW, Martin RW. The natural history of HELLP syndrome: patterns of disease progression and regression. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:1500-13.
- 11-Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:311-6.
- 12-Meyer NL, Mercer BM, Friedman SA, Sibai BM. Urinary dipstick protein: a poor predictor of absent or severe proteinuria. *Am J Obstet Gynecol* 1994;10:137-41.
- 13-Adelberg AM, Miller J, Doerzbacher M, Lambers DS. Correlation of quantitative protein measurements in 8-, 12-, and 24-hour urine samples for the diagnosis of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:804-7.
- 14-Durnwald C, Mercer B. A prospective comparison of protein/creatinine ratio and 24 hour urine protein in women with suspected preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187(Suppl.) S215.