

PRE-EKLAMPSIAN KLIININEN KUVA

Katri Kivimäki

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Tampereen yliopisto

Lääketieteen yksikkö

Ohjaaja: Jukka Uotila

Tammikuu 2012

Tampereen yksikkö
Lääketieteen laitos

KATRI KIVIMÄKI: PRE-EKLAMPSIAN KLIININEN KUVA

Kirjallinen työ, 21 s.
Ohjaaja: Dosentti Jukka Uotila
Tammikuu 2012

Avainsanat: pre-eklampsia, eklampsia, hellp-oireyhtymä, raskauskomplikaatiot, raskauden ennuste

TIIVISTELMÄ

Tavoitteena oli tutkia pre-eklampsian äitiä ja lasta koskevien komplikaatioiden esiintyvyyttä. Tutkimusaineisto muodostui 400 naisesta, joita hoidettiin Tampereen yliopistollisessa keskussairaalassa vuosina 2006–2008 lievän tai vaikean pre-eklampsian takia. Kaksosraskauksia ei otettu mukaan tutkimukseen. Rajausten jälkeen aineiston kooksi jäi 376 naista.

Viidesosalle pre-eklampsiaa sairastavista naisista kehittyi jokin vakava komplikaatio. Komplikaatioiden esiintymistä ei ennustanut mikään yksittäinen ennen raskautta todettu sairaus tai taustatekijä. Komplikaatioita oli eniten naisilla, joille pre-eklampsia oli kehittynyt varhain ja joilla verenpaineennousu tai proteinuria olivat hyvin voimakkaita. Vaikeaoireinen ja varhain alkanut pre-eklampsia johti usein synnytykseen varhaisessa vaiheessa ja lisäsi sitä kautta sikiötä koskevien komplikaatioiden riskiä. Äitien kuolemia, munuais- tai maksavaurioita ei tutkimusaineistossa esiintynyt.

Sikiötä ja vastasyntyntä koskevia komplikaatioita esiintyi joka kuudennessa pre-eklampsiaassa. Yksikään äidin taustatekijä ei ollut tilastollisesti yhteydessä lapsen komplikaatioiden esiintyvyyteen. Äidin varhain alkanut ja vaikeaoireinen pre-eklampsia johti usein varhaiseen synnytykseen ja sitä kautta alhaiseen syntymäpainoon. Sikiöillä, joilla oli todettu kasvuhidastuma, esiintyi muita useammin CTG-muutoksia ja istukan verenvirtauksen hidastumaa, sekä napanuoran virtaustukoksia, jotka johtivat myös varhaiseen synnytykseen ja alhaiseen syntymäpainoon. Lapsen kuolemaan pian syntymän jälkeen vaikuttivat alhaisen syntymäpainon lisäksi lapsen synnynnäiset rakennepoikkeavuudet.

SISÄLLYS

1 JOHDANTO	4
1.1 Pre-eklampsian riskitekijät	4
1.2 Pre-eklampsian taudinkuva.....	5
1.3 Pre-eklampsiapotilaan hoito	6
1.4 Tutkimuksen tavoitteet	6
2 TUTKIMUSMETODIT	7
2.1 Aineisto.....	7
2.2 Menetelmät	8
3 TULOKSET	8
3.1 Komplikaatioiden esiintyvyys	8
3.2 Taustatekijät.....	11
3.3 Raskaus ja synnytys.....	13
3.4 Ennuste	16
4 POHDINTA	17
LÄHTEET	21

1 JOHDANTO

Suomessa raskauden aikaista kohonnutta verenpainetta esiintyy lähes viidenneksessä raskauksista. Kun kohonneeseen verenpaineeseen yhdistyy valkuaisieritys virtsaan, eli proteinuria, puhutaan raskausmyrkytyksestä eli pre-eklampsia. Pre-eklampsia on yleisin raskauskomplikaatio, ja sitä esiintyy Suomessa 5 %:ssa raskauksista. (1.) Luku on samaa luokkaa kuin kansainvälisissä julkaisuissa (2, 3, 4). Pre-eklampsia ja siihen liittyvä eklampsia, raskauskouristus, ovat edelleen maailmanlaajuisesti tärkeitä äitikuoleman syitä. Länsimaissa pre-eklampsiaan liittyvä äitikuolleisuus on nykyään hyvin pieni (5).

Pre-eklampsia todetaan, jos naiselle kehittyy 20. raskausviikon jälkeen korkea verenpaine sekä merkittävä proteinuria. Ennen 20. raskausviikkoa kohonnutta verenpainetta pidetään kroonisena verenpainetautina. Niillä naisilla, joilla on ollut verenpainetauti jo ennen raskautta, voi kehittyä liitännäispre-eklampsia. Tällöin todetaan koholla olevan verenpaineen lisäksi virtsassa merkittävä proteinuria. Samoin naisilla, joilla jo ennen raskautta on todettavissa munuaissairaus ja proteinuriaa, voi kehittyä korkea verenpaine raskausaikana. (6.)

1.1 Pre-eklampsian riskitekijät

Pre-eklampsian patogeneesi on monitekijäinen ja toistaiseksi varsin huonosti tunnettu. Eri tutkimukset ovat antaneet viitteitä siitä, että taudin taustalla voisi olla vika istukanmuodostuksessa, äidin valtimoseinämien toiminnassa tai immuunijärjestelmän toiminnassa (5). Riskitekijöitä, jotka altistavat pre-eklampsian syntyyn, on havaittu kuitenkin useita.

Ensisynnyttäjillä on kolminkertainen riski sairastua pre-eklampsiaan verrattuna uudelleensynnyttäjiin (2). Monisikiöisissä raskauksissa pre-eklampsiaa esiintyy kolme kertaa enemmän kuin yksisikiöisissä raskauksissa (2, 3).

Geneettiset tekijät vaikuttavat myös taudin syntyyn. Äidin tai sisikon aiempi pre-eklampsia kolminkertaistaa naisen riskin sairastua pre-eklampsiaan raskausaikana. Myös edellisessä raskaudessa kehittynyt pre-eklampsia lisää riskiä sairastua pre-eklampsiaan seuraavassa raskaudessa. (2, 3, 5, 7.)

Synnyttäjän hyvin korkea tai alhainen ikä lisää tutkimusten mukaan pre-eklampsian riskiä (2, 5). Ylipainon on todettu useissa tutkimuksissa lisäävän suoraan verrannollisesti pre-eklampsian riskiä (2, 3, 5, 7, 8). Tupakoivilla naisilla on todettu esiintyvän vähemmän pre-eklampsiaa kuin tupakoimattomilla (5).

Pre-eklampsiaa esiintyy jopa neljä kertaa muita useammin sellaisilla naisilla, joilla on todettu I tai II tyyppin diabetes ennen raskautta. Ennen raskautta todettu krooninen munuais- tai verenpainetauti lisää pre-eklampsian riskiä. Autoimmuunisairaudet, etenkin fosfolipidivasta-ainesyndroomat, lisäävät sairastumisen riskiä (2, 3, 5, 7).

1.2 Pre-eklampsian taudinkuva

Pre-eklampsian diagnostisiin kriteereihin kuuluvat raskauden loppupuoliskolla kehittynyt korkea verenpaine sekä siihen liittyvä merkittävä munuaisten valkuaisieritys virtsaan (3). Osalle naisista kehittyy hyvin korkea verenpaine ja vaikea proteinuria, jolloin puhutaan vaikeasta pre-eklampiasta. Varhain alkanut pre-eklampsia on useammin vaikea-asteinen kuin myöhään alkanut. Vaikeaan pre-eklampsiaan yhdistetään myös sikiön kasvuhidastuma (IUGR) sekä HELLP-oireyhtymä (hemolyysi, kohonneet maksa-arvot, matala trombosyyttitaso), joskin ne voivat esiintyä myös ilman verenpaineen nousua tai proteinuriaa (3, 5, 9).

Pre-eklampsia on usein lievä, jos se kehittyy raskauden loppuviikoilla (yli 37+0 raskausviikkoa). Tätä aiemmin alkanut taudinkuva on usein rajumpi ja johtaa raskauden päättämiseen keskimääräistä aiemmin, mikä lisää lapsen riskiä saada keskosuudesta johtuvia komplikaatioita. (5.)

Vaikea pre-eklampsia altistaa äidin erilaisille komplikaatioille. Tällaisia komplikaatioita ovat HELLP-syndrooma, keuhkoödeema, eklampsia, akuutti maksa- tai munuaisvaurio, istukan ennenaikainen irtoaminen ja sen aiheuttama runsas verenvuoto sekä hyvin harvoin äidin kuolema tai aivoverenkierron häiriö. Pre-eklampsian on todettu olevan myöhemmin elämässä sydän- ja verisuonitautien riskitekijä. (3, 4, 5, 10.) Sikiötä koskevat komplikaatiot ovat keskosuus ja sen aiheuttama sairastavuus ja kuolleisuus, sikiön kasvuhidastuma (IUGR), kohtukuolema (fetus mortus) ja sikiön hapenpuute. (3, 4, 5, 10, 11, 12.)

1.3 Pre-eklampsiaipotilaan hoito

Pre-eklampsian ennaltaehkäisevää hoitoa koskevia tutkimuksia on tehty useita, mutta näissä tutkimuksissa ei toistaiseksi ole saatu riittäviä tuloksia. Esimerkiksi asetyylisalisyylihapon, kalsiumin sekä C- ja E-vitamiinien pre-eklampsiaa estävää vaikutusta on tutkittu runsaasti. (5, 7, 10.)

Lepohoitoa suositellaan usein pre-eklampsian hoitoon, mutta sen vaikutuksista ei ole vakuuttavaa näyttöä (5). Verenpaineen laskemiseksi käytetään yleisesti labetaloli- ja nifedipiinilääkitystä, jotka vähentävät äidin korkeasta verenpaineesta johtuvia komplikaatioita, kuten sydäninfarkteja ja aivoverenvuotoja (10, 3).

Lievää pre-eklampsiaa sairastaville suositellaan tiivistä seurantaäitiyspoliklinikalla, jossa seurataan verenpaineen ja proteinurian kehitystä sekä sikiön kasvua ja istukan verenvirtausta. Äidin verenkuvaa sekä trombosyytti- ja maksa-arvoja seurataan. Myös veren uraattipitoisuutta seurataan, sillä sen on todettu olevan koholla useimmilla pre-eklampsiaa sairastavilla. Vaikeaa pre-eklampsiaa sairastavia hoidetaan sairaalaosastolla. (3.)

Kouristusten estoon käytetään vaikeaa pre-eklampsiaa sairastaville magnesium- sulfaattihoitoa, joka toteutetaan osastohoidossa tai synnytyksen aikana. Synnytys pyritään ajoittamaan niin, että riskit sekä äidin että sikiön kannalta olisivat mahdollisimman vähäiset. Mikäli raskauden kesto on alle 34+0 viikkoa, annetaan äidille beetametasonia sikiön keskosuuteen liittyvien sikiön keuhkokomplikaatioiden ehkäisemiseksi. Mikäli pre-eklampsia kehittyy lähellä synnytyksen laskettua päivää, voidaan synnytyksen alkua jouduttaa esimerkiksi antamalla oksitosiinia. Synnytyksen aikana ja sen jälkeen seurataan äidin verenpainetta sekä proteinurian määrää, kunnes ne normalisoituvat. (3.)

1.4 Tutkimuksen tavoitteet

Tutkimuksen tavoitteena on tarkastella Tampereen yliopistosairaalassa pre-eklampsian esiintyvyyttä, taudin luokittelua sekä äitien ja sikiöiden komplikaatioiden esiintyvyyttä. Taustatekijöiden ja raskauden aikaisten löydösten merkitystä komplikaatioiden ilmaantuvuuteen

arvioidaan vertaamalla komplikaatioita saaneita niihin pre-eklampsiapotilaisiin, joille komplikaatioita ei kehittynyt.

2 TUTKIMUSMETODIT

2.1 Aineisto

Tutkimusaineistoa varten kerättiin tietoja 400:sta vuosina 2006–2008 Tampereen yliopistollisessa keskussairaalassa hoidetusta naisesta, joilla oli diagnoosina lievä tai vaikea pre-eklampsia (O14.1 tai O14.2). Ennen potilasaineiston kokoamista aineistosta rajattiin ulos monisikiöiset raskaudet. Naiset synnyttivät aikavälillä 1.12.2006–9.2.2009. Tutkimuksesta suljettiin tietojen keräämisen jälkeen pois ne äidit, joilla pre-eklampsian diagnoosia ei jälkikäteen voitu vahvistaa. Näillä äideillä diastolisen verenpaineen maksimiarvo jäi alle 90 mmHg:n eikä pysyvää proteinuriaa kehittynyt. Useimmilla tutkimuksesta pois jätetyillä potilailla lievästi kohonnut verenpaine ja epävarma tilapäinen valkuaisen näyttäytyminen oli todettu juuri ennen synnytystä. Lisäksi tutkimuksesta jätettiin pois ne äidit, joilla diagnoosi oli potilaskertomusten perusteella väärä. Tutkimusaineistoon jäi tämän jälkeen 376 naista.

Pre-eklampsian diagnoosin kriteereinä olivat 20. raskausviikon jälkeen kehittynyt korkea verenpaine (diastolinen verenpaine vähintään 90 mmHg) sekä vuorokausivirtsan merkittävä proteinuria (dU- prot yli 0,3 g tai toistuvasti U-prot stixillä vähintään +). Tutkimusaineistoon otettiin mukaan myös yksi nainen, jolla vaikean pre-eklampsian ja HELLP-oireyhtymän oirekuva kehittyi jo ennen 20. raskausviikkoa.

Pre-eklampsiaa pidettiin vaikeana, jos verenpaineen taso oli vähintään 160/110 mmHg tai vuorokausivirtsasta mitattiin korkea, yli 5 g:n proteinuria.

Äidin komplikaatioiksi tutkimuksessa katsottiin keuhkoödeema, eklampsia, istukka-ablaatio, HELLP-oireyhtymä, synnytyksen aikainen yli 2 000 ml:n verenvuoto, äidin keuhkoembolia, kohturuptuura, sydämen vajaatoiminta, intravaskulaarinen koagulopatia (DIC), maksa- tai munuaisvaurio sekä äidin kuolema. Sikiötä tai vastasyntynyttä koskevaksi komplikaatioksi

katsottiin sikiön tai vastasyntyneen kuolema, istukka-ablaatio, sikiön kasvuhidastuma alle 10 painoprosenttiin (IUGR) sekä alle 1 500 g:n syntymäpaino.

HELLP-oireyhtymän kriteereinä pidettiin veren trombosyyttitason laskua alle viitearvon $150 \times 10^9/l$ ja samanaikaista ALAT-arvon nousua yli viitearvon 45 U/l.

2.2 Menetelmät

Tiedot tutkimusta varten kerättiin Tampereen yliopistollisen sairaalan potilastietojärjestelmä Mirandasta ja koottiin excel-tietokantaan potilaskoodien mukaan. Tutkimusdatan käsittelyssä käytettiin SPSS-ohjelmaa. Normaalisti jakautuneilla muuttujilla vertailuanalyysiin käytettiin t-testiä, vinosti jakautuneilla muuttujilla Mann-Whitney-testiä ja luokittelevien muuttujien vertailussa χ^2 -testiä tai Fisherin eksaktia testiä. Tietoja kerättiin naisten aiemmista sairauksista sekä taudinkuvasta, synnytyksestä ja mahdollisista komplikaatioista.

3 TULOKSET

3.1 Komplikaatioiden esiintyvyys

Aineiston koko oli 376 naista. Naiset synnyttivät aikavälillä 1.12.2006–9.2.2009. Samalla aikavälillä synnytyksiä oli kaikkiaan 10 900, joten pre-eklampsian esiintyvyys samalla aikavälillä Tampereen yliopistollisessa keskussairaalassa synnyttäneistä oli 3,4 %.

Lähes kolmasosalla (116 naista, 31 %) esiintyi vähintään yksi edellä mainituista vakavista komplikaatioista. Äitiä koskevia komplikaatioita esiintyi 70 naisella (19 %) ja lasta koskevia komplikaatioita 66 naisella (18 %). Sekä äitiä että lasta koskeva komplikaatio oli 20 naisella (5,3 %).

Vaikea pre-eklampsiaoireisto kehittyi tutkimusaineistossa 128 naiselle (34 %). Vaikean pre-eklampsian osuus kaikista saman aikavälin synnytyksistä oli 1,2 %. Vaikeaa pre-eklampsiaa sairastaneista äitiä koskevia komplikaatioita oli 40:llä (31 %) ja lasta koskevia komplikaatioita 37:llä (29 %). Vastaavasti lieväksi luokitellussa taudissa äitiä koskevia komplikaatioita oli 30 naisella (12 %) ja lasta koskevia 29:llä (12 %).

Pre-eklampsian oireisto oli kehittynyt 73 naiselle (19 %) ennen raskausviikkoa 34+0, eli kyseessä oli varhain alkanut pre-eklampsia. Varhain alkaneesta pre-eklamsiasta 67 % kehittyi vaikeasteiseksi. Kaikista synnytyksistä varhaisen pre-eklampsian osuus oli 0,7 %. Varhain alkaneen pre-eklampsian ryhmässä äidin komplikaatioita oli 22:lla (30 %) ja lapsen komplikaatioita 44:llä (60 %).

Yksittäisten komplikaatioiden esiintyvyyttä on kuvattu tarkemmin taulukoissa 1 ja 2.

Taulukko 1. Äitiä ja lasta koskevien komplikaatioiden esiintyvyys

Komplikaatioiden esiintyvyys		osuus	osuus kaikista
pre-eklampsiapotilailla	n	tutkimusaineistosta	synnyttäjistä
Äidin komplikaatiot			
Istukka-ablaatio	6	1,6 %	0,06 %
Hellp-oireyhtymä	45	12 %	0,41 %
Äidin keuhkoödeema	8	2,1 %	0,07 %
Eklampsia	5	1,3 %	0,05 %
Verenvuoto yli 2 000 ml	13	3,5 %	0,12 %
Suonensisäinen hyytyminen (DIC)	3	0,8 %	0,03 %
Keuhkoembolia	2	0,5 %	0,02 %
Akuutti sydämen vajaatoiminta	1	0,3 %	0,01 %
Kohturuptuura	1	0,3 %	0,01 %
Munuaisten vajaatoiminta	0	0 %	0 %
Maksan vajaatoiminta	0	0 %	0 %
Äidin kuolema	0	0 %	0 %
Jokin äidin komplikaatio	70	19 %	0,64 %
Lapsen komplikaatiot			
Lapsen syntymäpaino yli 1 500 g	34	9 %	0,31 %
IUGR	39	10 %	0,36 %
Istukka-ablaatio	6	1,6 %	0,06 %
Lapsen kuolema	8	2,1 %	0,07 %
Fetus mortus	0	0 %	0 %
Jokin lapsen komplikaatio	66	18 %	0,60 %

Taulukko 2. Komplikaatiot lievässä ja vaikeassa pre-eklampsiasa.

Komplikaatioiden esiintyvyys			
lievässä ja vaikeassa pre-eklampsiasa	Lievä pre-eklampsia n = 247	Vaikea pre-eklampsia n = 126	p-arvo
Äidin komplikaatiot			
Istukka-ablaatio	0 (0 %)	6 (5 %)	0,001
Hellp-oireyhtymä	21 (9 %)	24 (19 %)	0,004
Äidin keuhkoödeema	1 (0,4 %)	7 (6 %)	0,003
Eklampsia	2 (0,8 %)	3 (2,4 %)	0,341
Verenvuoto yli 2 000 ml	7 (2,8 %)	6 (5 %)	0,369
Jokin äidin komplikaatio	30 (12 %)	40 (31 %)	<0,001
Lapsen komplikaatiot			
Istukka-ablaatio	0 (0 %)	6 (5 %)	0,001
Lapsen syntymäpaino yli 1 500 g	13 (5,3 %)	21 (17 %)	<0,001
IUGR	23 (9,3 %)	16 (13 %)	0,3
Lapsen kuolema	0 (0 %)	8 (6 %)	< 0,001
Jokin lapsen komplikaatio	29 (12 %)	37 (29 %)	<0,001

3.2 Taustatekijät

Yksikään yksittäinen pre-eklampsian taustatekijä ei noussut esiin komplikaatioita ennustavana tekijänä. Ensisynnyttäjien osuus koko aineistossa oli 72 % ja iän keskiarvo 29 vuotta. Raskautta edeltävää painoindeksiä (BMI) koskevat tiedot löytyivät sairaskertomuksesta alle puolelta aineiston naisista (44 %). Niillä naisilla, joilta tieto löytyi, BMI:n keskiarvo oli 27,3. Naisista 16 (4 %) oli ilmoittanut tupakoineensa raskausaikana.

Pre-eklampsia oli liitännäinen 45 naisella (12 %). Naisista 41:llä (11 %) oli todettu krooninen verenpainetauti ja kuudella (2 %) munuaistauti ennen raskautta.

33 naisella oli todettu autoimmuunisairaus ennen raskautta. Yleisin autoimmuunisairaus oli I tyypin diabetes, joka oli ennen raskautta 12 naisella (3,5 %). Muita autoimmuunisairauksia aineistossa olivat hypo- ja hypertyreoosi, idiopaattinen trombosytopenia, fosfolipidivasta-ainesyndrooma, haavainen koliitti, Crohnin tauti, selkärankareuma, pyoderma gangrenosum ja Addisonin tauti.

Taustatekijöiden esiintyvyyttä äitiä ja lasta koskevien komplikaatioiden suhteen on kuvattu tarkemmin taulukoissa 3 ja 4.

Taulukko 3. Taustatekijät ja äitiä koskevat komplikaatiot.

ÄIDIN KOMPLIKAATIOT TAUSTATEKIJÄT		Ei komplikaatioita n = 306	Äidin komplikaatio n = 70	p-arvo
Ensisynnyttäjien osuus	n (%)	216 (71 %)	56 (80 %)	0,112
Äidin ikä, vuosia	ka (+/-)	29,4 (5,7 %)	29,4 (5,2 %)	0,974
BMI	ka (+/-)	27,8 (6,5 %)	25,9 (6,0 %)	0,128
Tupakointi	n (%)	15 (4,9 %)	1 (1,4 %)	0,324
Liitännäistauti	n (%)	36 (12 %)	9 (13 %)	0,799
Verenpainetauti	n (%)	32 (11 %)	9 (13 %)	0,561
Munuaistauti	n (%)	5 (1,6 %)	1 (1,4 %)	1
Dm 1 ennen raskautta	n (%)	12 (3,9 %)	0 (0 %)	0,134
Autoimmuunitauti ennen raskautta	n (%)	25 (8 %)	8 (11 %)	0,385

Komplikaatiot: yli 2 000 ml:n verenvuoto, keuhkoödeema, eklampsia, istukka-ablaatio, hellp-
oireyhtymä

Taulukko 4. Taustatekijät ja lasta koskevat komplikaatiot.

LAPSEN KOMPLIKAATIOT TAUSTATEKIJÄT		Ei komplikaatioita n = 310	Lapsen komplikaatio n = 66	p-arvo
Ensisynnyttäjien osuus	n (%)	229 (74 %)	43 (65 %)	0,15
Äidin ikä, vuosia	ka (+/-)	29,3 (5,7)	30,0 (5,4)	0,336
BMI	ka (+/-)	27,2 (6,1)	28,9 (8,5)	0,283
Tupakointi	n (%)	13 (4 %)	3 (5 %)	0,898
Liitännäistauti	n (%)	35 (11 %)	10 (15 %)	0,38
Verenpainetauti	n (%)	32 (10 %)	9 (14 %)	0,433
Munuaistauti	n (%)	4 (1,3 %)	2 (3,0 %)	0,306
Dm 1 ennen raskautta	n (%)	11 (3,5 %)	1 (1,5 %)	0,394
Autoimmuunitauti ennen raskautta	n (%)	27 (9 %)	6 (9 %)	0,921

Komplikaatiot: istukka-ablaatio, IUGR, alle 1 500 g:n syntymäpaino, lapsen kuolema

3.3 Raskaus ja synnytys

Komplikaatioita saaneilla naisilla verenpaineen nousu ja proteinuria olivat muuta aineistoa voimakkaampia. He synnyttivät varhain kehittyneen, vaikean oireistonsa sekä komplisoituneen tilanteen vuoksi keskimäärin muuta aineistoa varhaisemmilla raskausviikoilla. Vastasyntyneet olivat syntyessään muita pienikokoisempia sekä varhaisen synnytyksen että hidastuneen kasvun vuoksi.

Komplikaatioita saamattomien ryhmässä maksimaalinen systolinen verenpaine oli keskimäärin 160 mmHg ja diastolinen 104 mmHg, kun taas komplikaatioita saaneiden ryhmässä systolinen verenpaine oli keskimäärin 171 mmHg ja diastolinen 109 mmHg. Komplikaatioista korkea verenpaine oli selvimmin yhteydessä eklampsiaan, HELLP-syndroomaan, keuhkoödeemaan, lapsen alle 1 500g:n syntymäpainoon ja lapsen kuolemaan. Korkean verenpaineen laskemiseksi labetalolilääkitystä sai yli kolmannes (37 %) naisista. Nifedipiiniä sai 15 % naisista.

Vuorokausivirtsan proteiinimittaus tehtiin vain osalle naisista. Niillä, joille mittausta ei tehty, taudinkuva kehittyi nopeasti ja synnytys oli niin pian, ettei keräystä ehditty suorittaa, tai pre-eklampsia oli lievä ja ilmeni niin myöhään raskaudessa, ettei keräystä tämän takia ehditty tehdä.

Vuorokausivirtsan proteiinimittaus tehtiin 223:lle (59 %) naiselle. Proteinurian mediaani oli näillä naisilla 1,7 g/l. Pienin mitattu arvo oli 0,0 g/l ja suurin 20,3 g/l. Komplikaatioita saamattomien ryhmässä proteinurian mediaani oli 1,3 g/l ja komplikaatioita saaneiden ryhmässä 3,1 g/l. Komplikaatioita saaneilla proteinuria oli voimakkaimmin yhteydessä äidin keuhkoödemaan, HELLP-sydroomaan, lapsen alle 1 500 g:n syntymäpainoon ja lapsen kuolemaan.

Koko aineiston naisista säännöllisesti alateitse tai imukuppiavusteisesti synnytti yli puolet (57 %), kiireellisellä tai hätäkeisarileikkauksella kolmasosa (34 %) ja elektiivisellä keisarileikkauksella 8 %. Yksi raskaus päättyi keskeytykseen varhain kehittyneen vaikean HELLP-oireyhtymän takia. Äitiä koskevia komplikaatioita saaneista alateitse synnytti kolmasosa ja lapsen komplikaatioita saaneista kuudesosa naisista.

Aineistossa oli kolme naista, joille kehittyi HELLP-syndrooman yhteydessä intravaskulaarisen koagulopatian (disseminated intravascular coagulopathy, DIC) kuva. Yhdelle näistä naisista kehittyi myös akuutti sydämen vajaatoiminta. Yhdelle naiselle tutkimusaineistossa kehittyi keuhkoembolia ja yhdelle naiselle kohturuptuura, jonka vuoksi hänellä oli runsas verenvuoto synnytyksen aikana .

Tehohoitoyksikössä hoidettiin 59 naista (15,7 %). Tehohoidon syitä olivat voimakas HELLP-oireyhtymä, hypertensiivinen kriisi, eklampsia, keuhkoödeema, keuhkoembolia, vaikea proteinuria, graavi turvotus ja hengenahdistus, oireiden seuranta, runsas verenvuoto, akuutti sydämen vajaatoiminta sekä intravaskulaarinen koagulopatia. Vain puolet äidin komplikaation saaneiden ryhmästä päätyi teho-osaston seurantaan. Heillä lähinnä HELLP-oireyhtymä oli siinä määrin lievä, että teho-osastoseurantaa ei katsottu tarpeelliseksi. Vastaavasti teho-osastoseurannassa oli 8 % niistä äideistä, joille ei luokiteltua komplikaatiota kehittynyt.

Kuudesosaa naisista (17,0 %) hoidettiin magnesiumsulfaatti-infuusiolla eklampsian ehkäisemiseksi. Aineiston viidestä eklampsiapotilaasta yksi sai magnesiumia ennen kouristuskohtausta, ja neljä vasta ensimmäisen kouristuskohtauksen jälkeen. Kaksi naista sai kouristuskohtauksen ennen synnytystä, yksi sektiosalissa ennen sektiota, yksi synnytyksen ponnistusvaiheen aikana ja yksi vasta kaksi vuorokautta synnytyksen jälkeen.

Taulukoissa 5 ja 6 on esitetty tarkemmin äitien ja lasten komplikaatioita saaneiden raskautta ja synnytystä kuvaavia asioita.

Taulukko 5. Raskaus, synnytys ja äitiä koskevat komplikaatiot.

ÄIDIN KOMPLIKAATIOT		Ei komplikaatioita	Äidin komplikaatio	p-arvo
RASKAUS JA SYNNYTYS		n = 306	n = 70	
Vaikea pre-eklampsia	n (%)	88 (29 %)	40 (57 %)	< 0,001
Gh diagnosoituhetkellä	med (min–max)	37+3 (23+4–41+5)	36+0 (18+6–42+0)	0,001
Varhainen alku (Gh < 34+0)	n (%)	51 (17 %)	22 (33 %)	0,003
Syst. Verenpaine, mmHg	ka (+/-)	161 (17,2)	172 (18,1)	< 0,001
Diast. Verenpaine, mmHg	ka (+/-)	105 (8,3)	109 (10,3)	0,001
Proteinuria, g/l	med (min–max)	1,5 (0,0 - 17,6)	3,1 (0,0 - 20,3)	0,004
Gh synnytysaikana	med (min–max)	39+0 (28+0–42+2)	37+2 (18+6–42+0)	< 0,001
Synnytys ennen gh 34+0	n (%)	25 (8 %)	18 (27 %)	< 0,001
Alatiesynnytys	n (%)	193 (64 %)	23 (33 %)	< 0,001
Lapsen syntymäpaino, g	ka (+/-)	3 088 (838)	2 558 (1047)	< 0,001
Äiti tehohoidossa	n (%)	24 (8 %)	35 (51 %)	< 0,001

Komplikaatiot: yli 2 000ml:n verenvuoto, keuhkoödeema, eklampsia, istukka-ablaatio, hellp-
oireyhtymä

Taulukko 6. Raskaus, synnytys ja lasta koskevat komplikaatiot.

LAPSEN KOMPLIKAATIOT		Ei komplikaatioita n = 310	Lapsen komplikaatio n = 66	p-arvo
RASKAUS JA SYNNYTYS				
Vaikea pre-eklampsia	n (%)	91 (29 %)	37 (56 %)	< 0,001
Gh diagnoosihetkellä	med (min–max)	37+4 (24+4–42+0)	30+0 (18+6–40+3)	< 0,001
Varhainen alku (Gh < 34+0)	n (%)	29 (10 %)	44 (67 %)	< 0,001
Syst. Verenpaine, mmHg	ka (+/-)	161 (16,8)	172 (20,1)	< 0,001
Diast. Verenpaine, mmHg	ka (+/-)	105 (8,4)	110 (9,6)	< 0,001
Proteinuria, g/l	med (min–max)	1,3 (0,0 - 17,6)	4,0 (0,1 - 20,33)	< 0,001
Gh synnytyshetkellä	med (min–max)	39+0 (31+4–42+2)	31+6 (18+6–40+3)	< 0,001
Synnytys ennen gh 34+0	n (%)	7 (2 %)	36 (55 %)	< 0,001
Alatiesynnytys	n (%)	205 (67 %)	11 (17 %)	< 0,001
Lapsen syntymäpaino, g	ka (+/-)	3 301 (573)	1 536 (721)	< 0,001
Äiti tehohoidossa	n (%)	35 (11 %)	24 (37 %)	< 0,001

Komplikaatiot: istukka-ablaatio, IUGR, alle 1 500 g:n syntymäpaino, lapsen kuolema

3.4 Ennuste

Komplikaatioita saaneet äidit synnyttivät muita enemmän alle 1 500 g:n painoisia lapsia, ja lasten kuolemia oli tässä ryhmässä myös enemmän. Lasten huono ennuste johtui pääosin varhaisesta synnytyksestä äidin vaikeaoireisen tai komplisoituneen pre-eklampsian takia.

Varhaiseen synnytykseen ja alhaiseen syntymäpainoon liittyi myös synnytys sikiön huonon voinnin takia. Lasta koskevien komplikaatioiden ryhmässä todettiin muita useammin poikkeavuutta sikiön sykekäyrässä (CTG). CTG:n poikkeavuus oli yleisin niillä sikiöillä, joilla oli todettu kasvuhidastuma. Lähes kolmasosalla kasvuhidastumaryhmässä todettiin poikkeavuutta CTG:ssä ja lisäksi viidellä (12,8 %) todettiin napavaltimon virtaustukos.

Lasten kuolemaan vaikuttivat varhaisen synnytyksen ja alhaisen syntymäpainon lisäksi synnynnäiset epämuodostumat, joita todettiin kolmella tutkimusaineiston kahdeksasta menehtyneestä lapsesta. Menehtyneitä lapsia saattaa todellisuudessa olla enemmänkin, sillä tiedot lasten kuolemasta on saatu äitien potilasasiakirjoista. Samoin esimerkiksi tiedot lapsen

keskosuuteen liittyvistä komplikaatioista ja myöhemmistä sairauksista puuttuvat. Lasten potilastietoja ei ole tätä tutkimusta varten erikseen tutkittu.

Taulukko 6. Äitiä koskevat komplikaatiot ja ennuste

ÄIDIN KOMPLIKAATIOT ENNUSTE		Ei komplikaatioita n = 306	Äidin komplikaatio n = 70	p-arvo
Lapsen syntymäpaino < 1 500 g	n (%)	22 (7 %)	12 (18 %)	0,008
IUGR	n (%)	34 (11 %)	5 (8 %)	0,373
Poikkeava CTG	n (%)	57 (19 %)	8 (12 %)	0,17
Lapsen kuolema	n (%)	4 (1,3 %)	4 (5,7 %)	0,022
Fetus mortuus	n (%)	0 (0 %)	0 (0 %)	

Komplikaatiot: yli 2 000 ml: n verenvuoto, keuhkoödeema, eklampsia, istukka-ablaatio, hellp-
oireyhtymä

Taulukko 7. Lasta koskevat komplikaatiot ja ennuste

LAPSEN KOMPLIKAATIOT ENNUSTE		Ei komplikaatioita n = 310	Lapsen komplikaatio n = 66	p-arvo
Poikkeava CTG	n (%)	48 (16 %)	17 (27 %)	0,024
Hellp-oireyhtymä	n (%)	31 (10 %)	14 (21 %)	0,11
Äidin keuhkoödeema	n (%)	5 (1,6 %)	3 (4,6 %)	0,13
Eklampsia	n (%)	4 (1,3 %)	1 (1,5 %)	0,879
Verenvuoto yli 2 000 ml	n (%)	13 (4,6 %)	0 (0 %)	0,095
Munuaisten vajaatoiminta	n (%)	0 (0 %)	0 (0 %)	
Maksan vajaatoiminta	n (%)	0 (0 %)	0 (0 %)	
Äidin kuolema	n (%)	0 (0 %)	0 (0 %)	

Komplikaatiot: istukka-ablaatio, IUGR, alle 1 500 g:n syntymäpaino, lapsen kuolema

4 POHDINTA

Pre-eklampsian esiintyvyys oli tutkimuksessa 3,4 % kaikista saman aikavälin synnytyksistä. Esiintyvyys on suunnilleen samaa tasoa kuin kansainvälisissä tutkimuksissa ja hieman pienempi kuin Suomessa keskimäärin. Pre-eklampsian esiintyvyyttä sairaalassamme voidaan pitää varsin luotettavana, sillä aineisto käytiin tarkasti läpi ja epävarmat diagnoosit karsittiin pois. Pre-eklampsian esiintyvyyteen väestössä vaikuttavat riskitekijöiden ja taustasairauksien esiintyminen

väestössä sekä synnyttäjien ikä. Etelä- ja Länsi-Suomessa pre-eklampsiaa esiintyy vähemmän kuin Pohjois-Suomessa, mikä johtuu synnyttäjien ikärakenteesta sekä luultavasti pre-eklampsian riskitekijöiden runsaammasta esiintymisestä Pohjois-Suomessa. (1, 4, 5.)

Tutkimuksessa viidesosalle pre-eklampsiaa sairastavista naisista kehittyi jokin vakava komplikaatio. Komplikaatioiden esiintymistä ei ennustanut mikään yksittäinen ennen raskautta todettu sairaus tai taustatekijä. Komplikaatioita oli eniten naisilla, joille pre-eklampsia oli kehittynyt varhain ja joilla verenpaineennousu tai proteinuria olivat hyvin voimakkaita.

Varhain alkaneen pre-eklampsian määritelmäksi tutkimuksessa asetettiin oireiden kehittyminen ennen 34+0 raskausviikkoa. Varhaisen pre-eklampsian määritelmä vaihtelee kirjallisuudessa ja tutkimuksissa. Useimmiten varhainen pre-eklampsia määritellään alkaneeksi raskausviikkojen 32+0 ja 35+0 välillä (3, 5, 11). Hoitosuosituksot, esimerkiksi sikiön kortisonihoito ja verenpaineen lääkkeellinen hoito, perustuvat osaltaan pre-eklampsian alkamisajankohtaan. Varhain alkaneen pre-eklampsian määrittelemine ennen raskausviikkoa 32+0 alkaneeksi olisi voinut kuvata paremmin kaikkein vaikeimpia tautitapauksia.

Vaikeaa pre-eklampsiaa esiintyi tutkimusaineistossa kolmasosalla. Samansuuntaisia esiintymislukuja on kuvattu myös kansainvälisissä tutkimuksissa (12,13). Vaikean taudin määritelmä oli ongelmallinen, sillä se perustui pelkästään verenpaineeseen ja proteinurian määrään. Määritelmän ulkopuolelle rajautui sellaisia potilaita, joilla oli vaikea komplikaatio, kuten keuhkoödeema tai hellp-syndrooma, mutta joilla verenpaineen arvo jäi alle vaikean taudin raja-arvojen ja joilla oli lievä proteinuria, tai joille proteiinin vuorokausikeräystä ei ehditty tehdä, sillä synnytykseen päädyttiin pian äidin tai sikiön vaikean tilanteen takia. Määritelmästä jätettiin kuitenkin pois vakavan komplikaation esiintyminen siksi, että tutkimuksessa haluttiin tarkastella komplikaatioiden esiintyvyyttä nimenomaan verenpaineen ja proteinurian määrän perusteella luokitetuilla pre-eklampsiapotilailla.

Äitiä koskevia komplikaatioita esiintyi koko tutkimusaineistossa 19 %:lla ja vaikeassa pre-eklampsiaassa 31 %:lla. Hellp-syndrooman esiintyvyys oli suunnilleen samaa luokkaa kuin kirjallisuudessa (5, 12). Eklampsiaa esiintyi tutkimuksessa 1,3 %:lla pre-eklampsiaa sairastavilla ja

0,05% kaikista synnyttäjäistä, kun sen esiintyvyydeksi kirjallisuudessa on mainittu 1/1 000 synnytystä (14) ja 1 % vaikeasta pre-eklampsiaista (5). Eklampsian saaneiden määrä on kuitenkin tässä tutkimuksessa pieni, eikä siitä voi päätellä esiintyvyyttä pitkällä aikavälillä. Samoin keuhkoödeeman esiintyvyys on tässä tutkimuksessa suurempi kuin kirjallisuudessa (5). Tampereella on kuitenkin hoidettu koko yliopistosairaalaan piirin alueelta lähetettyjä kaikkein vaikeaoireisimpia potilaista, joten vakavimpien komplikaatioiden määrä on sen vuoksi tavallista suurempi.

Vaikeaoireinen ja varhain alkanut pre-eklampsia johtivat tutkimusaineistossa usein synnytykseen hyvin varhaisessa vaiheessa ja sitä kautta lisäsivät sikiötä koskevien komplikaatioiden riskiä. Äidin kuolemia ja munuais- ja maksavaurioita ei tutkimusaineistossa esiintynyt.

Sikiötä ja vastasyntyntä koskevia komplikaatioita esiintyi joka kuudennella koko aineistossa ja lähes joka kolmannella vaikeassa pre-eklampsiaissa. Yksikään äidin taustatekijä ei ollut tilastollisesti yhteydessä lapsen komplikaatioiden esiintyvyyteen. Äidin varhain alkanut ja vaikeaoireinen pre-eklampsia johti usein varhaiseen synnytykseen ja sitä kautta alhaiseen syntymäpainoon. Sikiöillä, joilla oli todettu kasvuhidastuma, esiintyi muita useammin CTG-muutoksia, istukan verenvirtauksen hidastumaa sekä napanuoran virtaustukoksia, jotka johtivat myös varhaiseen synnytykseen ja alhaiseen syntymäpainoon. Lapsen kuolemaan pian syntymän jälkeen vaikuttivat alhaisen syntymäpainon lisäksi lapsen synnynnäiset rakennepoikkeavuudet.

Aiemmissa tutkimuksissa sikiön kasvuretardaation esiintyvyys on ollut samaa luokkaa kuin tässä tutkimuksessa. Sikiön ennuste on samoin sitä huonompi, mitä vaikeampi äidin sairaus on ja mitä varhemmin se on alkanut. Kuitenkaan sikiön kasvuretardaatio ei ollut merkitsevästi yleisempi vaikeassa pre-eklampsiaissa verrattuna lieväasteiseen tautiin, ja kaiken kaikkiaan kasvuretardaatio ei ollut yleistä (13 % vs 9 %). Lapsen kuolemia oli tutkimuksessa enemmän kuin kirjallisuudessa, mutta sikiöaikaisia kuolemia ei tässä tutkimusaineistossa esiintynyt lainkaan. Vastasyntyneiden kuolemat lienevät potilasmateriaalin valikoitumisen takia yleisempiä yliopistosairaalassa hoidetuilla potilailla kuin väestössä keskimäärin. (5, 11, 12.)

Tutkimuksesta rajattiin ulos 24 naista, joilla oli potilasasiakirjoissa pre-eklampsia diagnoosi. Näillä naisilla verenpaine ei noussut diagnoosin edellyttävälle tasolle, eikä proteinuria ollut riittävän

voimakasta. Suurimmalla osalla tutkimuksesta rajatuista lievä verenpaineen nousu oli kehittynyt lähellä synnytyksen laskettua päivää ja proteinuria oli lievää ja ohimenevää. Osalla naisista ei ollut lainkaan pre-eklapsiaoireita, vaan diagnoosi oli virheellisesti merkitty.

Raskauden aikaista verenpaineen nousua ilman proteinuriaa on pre-eklampsian ohella tutkittu jonkin verran. Pre-eklampsian tapaan myöhään raskaudessa kehittynyt korkea verenpaine on ennusteeltaan useimmiten hyvä ja normaalin raskauden kaltainen, kun taas varhain kehittynyt korkea verenpaine on ennusteeltaan huonompi ja sen yhteydessä esiintyy enemmän vakavia äiti- ja sikiökomplikaatioita (10, 13). Vastaavasti lievä krooninen verenpaine on raskausaikana ennusteeltaan parempi kuin vaikea verenpainetauti (6). Vaikeaan pre-eklampsiaan liitetään suurempi komplikaatioiden riski kuin vaikeaan raskaudenaikaiseen hypertensioon ilman proteinuriaa, kun taas liitännäispre-eklampsian ennustetta on pidetty huonompana kuin primaaria pre-eklampsiaa sairastavien (6, 13). Tässä tutkimuksessa ei tilastollisesti todettu liitännäispre-eklampsian olevan pelkkää pre-eklampsiaa huonompi ennusteeltaan.

Pre-eklampsiatutkimusten välillä on suurta vaihtelua vaikean ja varhain alkaneen pre-eklampsian määritelmässä. Lisäksi komplikaatioiden, kuten varhaisen synnytyksen ja hellp- oireyhtymän määrittely vaihtelee tutkimuksesta toiseen. Yhtenäisempi pre-eklampsian ja sen komplikaatioiden määrittely voisi parantaa pre-eklampsian hoitoa ja ehkäisyä koskevien tutkimustulosten keskinäistä vertailua. Suomalaista Käypä hoito-suositusta ei pre-eklampsiaa ole, vaan hoito perustuu kansainvälisessä kirjallisuudessa annettuihin asiantuntijasuosituksiin. Myöskään yleistä suositusta pre-eklampsian ehkäisystä esimerkiksi vitamiinihoidoilla tai ASA-hoidolla ei toistaiseksi ole olemassa. Yhtenäisten hoitosuositusten kehittäminen voisi helpottaa vaikean ja komplisoituneen pre-eklampsian ennustetekijöiden tunnistamista ja parantaa hoidon tuloksia.

LÄHTEET

1. Luoto R, Kinnunen T, Koponen P ym. Naisten lisääntymisterveys Suomessa. Suomen Lääkärilehti 2004;59:885–90.
2. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005;330:565–7 .
3. Sibai BM. Hypertension. Kirjassa: *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*, 863–912, 5. painos. Toim. Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, Elsevier, Edinburgh 2007
4. Zhang J, Meikle S, Trumble A. Severe Maternal Morbidity Associated with Hypertensive Disorders in Pregnancy in the United States. *Hypertension in Pregnancy* 2003;22:203–12.
5. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005;365:785–99.
6. Tihtonen K. Krooninen verenpainetauti ja raskauden ennuste. Suomen Lääkärilehti 2010;65:45–50.
7. Sibai BM. Diagnosis and Management of Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology* 2003;102:181–92.
8. O'Brien TE, Ray JG, Chan WS. Maternal Body Mass Index and the Risk of Preeclampsia: A Systematic Overview. *Epidemiology* 2003;14:368-74.
9. Sibai BM. Diagnosis, Controversies, and Management of the Syndrome of Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelet Count. *Obstetrics & Gynecology* 2004;103:981–91.
10. Tihtonen K, Uotila J. Kohonnut verenpaine raskausaikana. Suomen Lääkärilehti 2006;61:1343–7.
11. Haddad B, Deis S, Goffinet F ym. Maternal and perinatal outcomes during expectant management of 239 severe preeclamptic women between 24 and 33 weeks' gestation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2004;190:1590–7.
12. Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ ym. Pregnancy Outcomes in Healthy Nulliparas Who Developed Hypertension. *Obstetrics & Gynecology* 2000;95:24–8.
13. Buchbinder A, Sibai BM, Caritis S ym. Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2002;186:66–71.
14. Knight M. Eclampsia in the United Kingdom 2005. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2007;114:1072–1078.