

# Preeklampside Düşük Doz Aspirin Profilaksisi

LOW DOSE ASPIRIN PROPHYLAXIS IN PREECLAMPSIA

Lütfi ÇAMLI, Hüseyin KAHRAMANI, Hüseyin ŞENYURT, Ahmet BOSTANCI, İsmet İNAN

S.B. Ankara Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, ANKARA

## ÖZET

**Amaç:** Düşük doz aspirinin preeklampsisi profilaksisindeki rolü araştırıldı.

**Çalışmanın yapıldığı yer:** S.B. Ankara Hastanesi Kadın-Doğum Servisi.

**Maretyal ve Metod:** Preeklampsisi açısından risk taşıyan 42 nullipar gebe rastgele iki gruba ayrılarak çalışma grubundakilere 28-29. gebelik haftasından itibaren 80 mg/gün aspirin verildi. Çalışma ve kontrol grubu terme kadar takip edildi.

**Bulgular:** Çalışma grubunda, kontrol grubuna göre daha az oranda preeklampsisi, daha uzun gebelik süresi saptanmasına karşılık bunlar istatistiki olarak anlamsız bulundu ( $p>0.05$ ). Sadece ortalama doğum ağırlığında çalışma grubunda, kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı yüksek değer saptandı ( $p<0.05$ ).

**Sonuç:** Düşük doz aspirinin preeklampsisi açısından risk taşıyan gebelerin profilaksisinde rutin kullanımı için daha kapsamlı çalışmaların sonuçları beklenmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Preeklampsisi, Aspirin

T Klin Jinekoloj Obst 1994, 4: 89-91

Yüksek fetal ve maternal komplikasyonları nedeniyle preeklampsisi obstetrikteki önemini korumaktadır.

Etiyolojinin tam olarak açıklanamaması takip ve tedavideki en büyük zorluğu oluşturmaktadır. Son yıllarda preeklampsisi etyopatogenezinde prostogandinlerle ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Özellikle tromboksan (TXA<sub>2</sub>), prostosiklin (PGI<sub>2</sub>) oranındaki bozulmanın preeklampsisi gelişiminde rolü olduğu belirtilmektedir (1).

**Geliş Tarihi:** 23.02.1994

**Kabul Tarihi:** 27.04.1994

**Yazışma Adresi:** Dr. Lütfi ÇAMLI  
S.B. Ankara Hastanesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi  
Cebeci, Dörtüyl/ANKARA

Anatolian J Gynecol Obst 1994, 4

## SUMMARY

**Objective:** The role of low dose aspirin in the prophylaxis of preeclampsia was investigated.

**institution:** Ministry of Health, Ankara State Hospital, Obstetrics and Gynecology Clinic.

**Material and Method:** 42 nulliparous high risk patients were randomly assigned to two groups. 80 mg/day aspirin was administered to the study group starting at 28-29 weeks. All patients were followed up till the end of their pregnancies.

**Results:** A lower incidence of preeclampsia, a longer duration of pregnancy and fewer neonatal losses were seen in the study group when compared with the control group. But none of the results were statistically significant ( $p>0.05$ ). The mean birth weights showed statistically significant difference between the study and the control groups, with the study group having higher values ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** It will be prudent to wait the results of large scale investigations before routinely using low dose aspirin prophylactically in high risk patients for preeclampsia.

**Key Words:** Preeclampsia, Aspirin

Anatolian J Gynecol Obst 1994, 4: 89-91

Aspirin yağ asit siklooksigenazını geri dönüşümsüz inaktive eder ve prostoglandin sentezini inhibe eder. Trombositler, nükleus içeren endotel hücrelerinden tarklı olarak yeniden enzim sentezleyemezler. in vitro çalışmalar, trombosit siklooksigenazının düşük doz aspirin ile inhibisyonu vaksüler endotel siklooksigenazından daha duyarlı olduğunu göstermiştir. Bu nedenle düşük doz aspirin tedavisi, trombosit kaynaklı tromboksan üretiminde selektif bir inhibisyon, endotel kaynaklı prostosiklin üretiminde selektif bir uyarıya sebep olarak PGI<sub>2</sub>/TXA<sub>2</sub> oranını artırabilir.

Biz bu çalışmamızda preeklampsisi gelişimi açısından risk taşıyan gebelerde düşük doz aspirin profilaksisinin etkisini araştırdık.

## MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Sağlık Bakanlığı Ankara Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Gebe Takip Polikliniği'nde 1991-1993 tarihleri arasında izlenen nullipar gebelerde yapılmıştır.

285 nullipar gebe çalışma kapsamına alınmıştır. Hasta seçimi sırasında,

- Esansiyel hipertansiyon
- Böbrek hastalıkları
- Diabetes Mellitus
- Kanama, pıhtılaşma bozukluğu
- Peptik ülser
- Aspirin alerjisi olanlar çalışma dışı tutulmuştur.

Normotansif, proteinüri ve ödemi olmayan, gebelik haftaları USG ile doğrulanmış 285 nullipar gebeye 28. gebelik haftasında roll-over testi yapıldı. 42 nullipar gebede roll-over testi pozitif saptandı. Bu 42 nullipar gebe rastgele olarak iki gruba ayrıldı. 21 gebeden oluşan çalışma grubuna 28-29. gebelik haftasından itibaren rutin gebelik takibine ek olarak 80 mg/gün aspirin verildi. 21 gebeden oluşan kontrol grubu ise sadece rutin gebelik takibine alındı. Her iki grup da 15 gün aralarla çağrılarak preeklampsisi gelişimi açısından araştırıldı. Preeklampsisi gelişen gebeler hastaneye yatırılarak izlendi. Ağır preeklampsisi, intrauterin gelişme geriliği oluşmayanlar terme kadar takip edildi. Klinik ve laboratuvar bulguları kötüleşen fetal distres veya intrauterin gelişme geriliği saptananlarda gebelik sonlandırıldı.

Travay ve doğum sırasında maternal ve fetal komplikasyon gelişimi araştırıldı. Yenidoğan bebek, çocuk hastalıkları uzmanlarınca değerlendirilerek; distres, intrauterin gelişme geriliği, prematürite, konjenital anomaliler açısından değerlendirildi.

Çalışmaların sonuçları istatistiksel olarak Fischer-Exact testi ile karşılaştırıldı. Doğum ağırlıklarının karşılaştırılmasında Student-t testi kullanıldı.

## SONUÇLAR

Çalışma grubundaki gebelerin ortalama yaşları  $21.9 \pm 2.4$  (18-28). Kontrol grubundaki gebelerin ortalama yaşları  $23.0 \pm 2.2$  (18-28) olarak bulundu. Fark istatistiksel olarak anlamsızdır. Çalışma grubunda bir hasta kontrole gelmedi. 20 gebe çalışmayı tamamladı. Takip boyunca ilaca bağlı yan etki görülmedi. Çalışma grubunda yalnız 2 gebede (%10) hafif preeklampsisi gelişti. Bunlardan biri 35. gebelik haftasında diğeri ise 39. gebelik haftasında spontan vajinal doğum yaptı.

Kontrol grubunda tüm olgular çalışmayı tamamladı. Bu grupta 6 hafif preeklampsisi (%28.5), 1 ağır preeklampsisi gelişimi (%4.7) gözlemlendi. Hafif preeklampsisi gelişenlerden 5 tanesi 38-40. haftalar arasında spontan vajinal doğum yaptılar. Bir olgu intrauterin gelişme geriliği nedeniyle 37. haftada oxytocin indüksiyonuyla doğurtuldu. Ağır preeklampsisi gelişen gebe ise 35. haftada oxytocin indüksiyonu ile doğurtuldu.

Her iki grupta sectio sezeryan uygulanmamıştır. Tüm doğumlar vajinal olarak gerçekleşmiştir. Preeklampsisi gelişimi açısından gruplar karşılaştırıldığında çalışma grubunda kontrol grubuna göre preeklampsisi gelişimi daha az sayıda olmasına karşın fark istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ( $p > 0.05$ ).

Gebelik süresine bakıldığında, ortalama gebelik süresi çalışma grubunda 39.4 hafta (35-41), kontrol grubunda 39.1 hafta (38-41) bulunmuştur. Fark istatistiksel olarak anlamsızdır ( $p > 0.05$ ). Çalışma grubunda bir preterm doğuma karşılık, kontrol grubunda iki preterm doğuma rastlanmıştır.

Yenidoğanlar incelendiğinde çalışma grubunda ortalama doğum ağırlığı 34581498 g (2400-4350 g) bulunmuştur. Sadece bir olgu 2500 g'ın altında olup, hiçbirinde major konjenital anomali saptanmamıştır. Kontrol grubunda ortalama doğum ağırlığı 3122+536 g (2100-4000g) bulunmuştur. Üç bebek 2500 g'ın altında olup hiçbirinde major konjenital anomali saptanmamıştır. Ortalama doğum ağırlığı açısından her iki grup karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).

Doğumu takiben tüm preeklampitik annelerde hızlı bir düzelme görüldü. Doğumdan 6 hafta sonraki kontrollerde anne ve bebeklerde patolojik bulgulara rastlanmadı.

## TARTIŞMA

Düşük doz aspirin ile preeklampsisi profilaksisi yapılmasında ilk aşama yüksek riskli gebeliklerin seçimidir. Bu amaçla değişik metodlar kullanılabilir. Örneğin Wallenburg böyle bir çalışma için angiotensin II testini kullanırken (2) Schiff roll-over testini (3), McParland doppler USG tekniğini (4) tercih etmişlerdir. Biz kolay uygulanması, deneyim gerektirmemesi, ucuz, kısa zamanda sonuç vermesi, noninvaziv ve güvenilir bir test olması sebebiyle roll-over testini kullandık.

Düşük doz aspirin terapisine Beaufils (1) 12. gebelik haftasından Benigni (5) 13. gebelik haftasından sonra başlamışlardır. Biz erken dönemlerde salisilat kullanımının olası teratojenik etkisi ve gebelerin kullanımındaki isteksizliğini göz önüne alarak profilaksiye 28-29. haftalardan itibaren başladık.

Aspirin dozunu Beaufils (1) 150 mg/gün, Benigni (5) ve Wallenburg (2) 60 mg/gün, Mc Parland (4) 75 mg/gün, Schrocksnadel (6) "80 mg/gün olarak seçmişlerdir. Biz çalışmamızda 80 mg/gün aspirin kullandık. Çalışma süresince gebe ve yenidoğanlarda aspirin kullanımına bağlı yan etki görülmedi. Literatürde de yan etki bildirimine rastlamadık. Çalışmamızda her iki grupta preeklampsisi gelişimi açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bunda aspirin alan grupta da %10 oranında preeklampsisi gelişmesi önemli rol oynamıştır.

Beaufils'in yaptığı bir çalışmada preeklampsisi açısından risk taşıyan gebelerde aspirin profilaksisi ile tedavi edilen grupta hiç preeklampsisi gelişmezken kontrol

grubunda %11 preeklampsi geliştiği gösterilmiştir (1). Ayrıca proteinüri ve perinatal mortalitede anlamlı düşük kaydedilmiştir. VVallenburg'un çalışmasında ise aspirin profilaksisi alan grupta gene hiç preeklampsi gelişmezken kontrol grubunda %29 preeklampsi, %4 eklampsi olgusu saptanmıştır (2). Schiff aspirin verilen grupta %2.9, plasebo verilen grupta %22.6 preeklampsi geliştiğini bildirmiştir (3). Benzer sonuçlar başka çalışmalarda da desteklenmiştir (4,7,8)\*.

Ortalama gebelik süreleri arasındaki (arkı da istatistiki olarak anlamsız bulduk ( $p>0.05$ ). Benigni düşük doz aspirin kullananlarda daha uzun gebelik yaşı tespit etmesine (5) karşın Schrocksnadel böyle bir ilişki bulamamıştır (6). Çalışmamızdaki yenidoğanların ortalama doğum ağırlıklarına baktığımızda düşük doz aspirin alan gruptaki bebekler çalışma grubundaki bebeklerden daha fazla doğum ağırlığına sahiptirler. Fark istatistiki olarak anlamlıdır ( $p<0.05$ ). Literatürde düşük doz aspirin kullanımının intrauterin gelişme geriliği insidansını azalttığını iddia eden yayınlar mevcuttur (1,2,7,9). Benigni aspirin kullanan grupta daha yüksek doğum ağırlığı bulunmuştur. Ancak bir çalışmada düşük doz aspirin alan grupla plasebo alan grubun yenidoğanlarını doğum ağırlıkları ve umbilikal arter pH değerlerinde anlamlı bir fark bulunamamıştır (6).

Düşük doz aspirinin preeklampsi açısından riskli gebelerin profilaksisinde kullanımı ile ilgili çalışmalar tüm dünyada hala ilgi uyandırmaktadır, İngiltere'de halen devam eden ve 9000 gebeyi kapsayan düşük doz aspirin kullanımı ile ilgili kollaboratif çalışma bir çok soruya ışık tutabilecek niteliktedir. Düşük doz aspirinin preeklampsi açısından risk taşıyan gebelerin profilaksisinde rutin kullanımı için daha kapsamlı çalışmaların sonuçları beklenmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Beaufils M, Uzan S, Donsimoni R, Colau K. Prevention of preeclampsia by early antiplatelet therapy. *Lancet* 1985; 1:280.
2. Walienburg HCS, Dekker GA, Mokovitz JM. Low dose aspirin prevents pregnancy induced hypertension and preeclampsia in angiotensin sensitive primigravidae. *Lancet* 1986; 1:1.
3. Schiff E, Poleg E, Goldenberg M, The use of aspirin to prevent pregnancy induced hypertension and lower the radio of thromboxane A2 to prostacycline in relatively high risk pregnancies. *N Eng J Mead* 1989; 321:357.
4. McParland P, Pearce JM, Chamberlaine GVP. Doppler ultrasound and aspirin in recognition and prevention of pregnancy induced hypertension. *Lancet* 1990; 35:1552.
5. Benigni A, Gregorini G, Fruska T. Effect of low dose aspirin on fetal and maternal generation of thromboxane by platelets in woman at risk for pregnancy induced hypertension. *N Eng J Med* 1989; 321:357.
6. Schrocksnadel H, sitte B, alge A, Stedkel-Berger G, Pastner E. Low dose aspirin in primigravidae with positive roll-over test. *Gynecol Obstet Invest* 1992; 34:146.
7. Dekker GA, Sibai BM. Low dose aspirin in the prevention of preeclampsia and fetal growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:214.
8. Barron WW. The syndrome of preeclampsia. *Gastro Enteral Clin North Am* 1992; 21:851.
9. Impériale TF, Retruls AS. A meta analysis of low dose aspirin for the prevention of pregnancy induced hypertensive disease. *JAMA* 1991 ; 266:260