

Taudin lisääntyneestä riskistä kertovaa testiä etsitään kilvan

## Voiko pre-eklampsiaa ennustaa alkuraskaudessa?

**O**tsikoihin nousee aika ajoin mullistavia uutisia pre-eklampsiaa. Kuluvan vuoden keväällä uutisoitiin pre-eklampsiaa varhaisraskaudessa ennustavasta testistä. ”Ruotsalainen keksintö pelastaa raskaana olevia”, kertoi televisio-uutinen. Testin arvioitiin olevan kliinisessä käytössä muutaman vuoden kuluessa. Kun selvitimme asiaa, löytyi kyseisen ryhmän tutkimus vapaasta hemoglobiinista, happetusstressiä ilmaisevista merkkiaineista ja alfa<sub>1</sub>-mikroglobuliinista (Olsson ym. 2010). Ryhmä oli tutkinut näitä merkkiaineita jo pre-eklampsiaan sairastuneilla, mutta tutkimusta kyseisten molekyylien käyttökelpoisuudesta pre-eklampsian varhaisina ennustajina ei löytynyt ryhmän julkaisemien artikkelien joukosta. Oliko kyseessä uutisankka, väärä hälytys vai toiveikkaus? Kohuttiinko tässä peräti vasta myöhemmin julkaistaviksi aiotuista tutkimustuloksista?

Pre-eklampsia on yleisimpiä raskaushäiriöitä, johon sairastuu 3–5 % raskaana olevista. Sen tunnusmerkkejä ovat raskaudenaikainen verenpaineen nousu ja proteiuria (Laivuori ja Ylikorkala 2004). Pre-eklampsian syytä ei tiedetä. Patologiassa keskeisiä seikkoja ovat istukan implantaatiohäiriö ja äidin verisuonten endoteelin toimintahäiriö (Redman ja Sargent 2005). Sairaudella lienee useita, osittain päällekkäisiä alaryhmiä, joissa erilaisilla riskitekijöillä on erivahvuinen merkitys.

Pre-eklampsia voidaan jakaa karkeasti kahteen tyyppiin, varhaiseen ennen raskausviikkoa 34 alkavaan ja myöhäiseen (Oudejans ym. 2007). Varhaiseen pre-eklampsiaan liittyy useammin sikiön kasvunhidastuma, ja se myös

uusii herkemmin seuraavassa raskaudessa. Vaikka myöhäiseen pre-eklampsiaan liittyy selkeästi metabolisen oireyhtymän riskitekijöitä, varhaisen pre-eklampsian jälkeen sekä äidillä että lapsella on suurempi riski sairastua sydän- ja verisuonitauteihin (Bellamy ym. 2007, Kajantie ym. 2009). Varhaiseen pre-eklampsiaan sairastuneistakin todennäköisesti vain osalla on lisääntynyt sydän- ja verisuonitautien riski, mutta vielä ei ole keinoja tunnistaa tällaisia alaryhmiä.

Pre-eklampsia koskettaa monia perheitä ja aiheuttaa voimakasta huolta ja pelkoa. Pre-eklampsia paranee synnytyksen jälkeen ja yleensä kaikki päättyy hyvin. Tilanne on sen sijaan kriittinen äidin sairastuessa vaikeaan, varhaiseen pre-eklampsiaan. Se johtaa sikiön – ja usein äidinkin – tehohoitoon, pahimmillaan jopa äidin tai sikiön kuolemaan. Maailmalla pre-eklampsiaan kuolee vuosittain 63 000 äitiä ja useita satoja tuhansia sikiöitä ja vastasyntyneitä. Se on tärkeä äitikuolemien aiheuttaja kehittyvissä maissa (World Health Organisation 2005) ja aiheuttaa edelleen kuolemia myös kehittyneissä maissa. Suomessa kuoli vuosina 1972–2005 15 äitiä pre-eklampsiaan tai sen aiheuttamiin komplikaatioihin (Tikkanen ym. 2009). Sekä äitiä että sikiötä uhkaavat tapahdatumat muokkaavat oivallisesti maaperää skandaalinhakuiselle uutisoinnille.

Pre-eklampsian ennustamiseksi on tehty vilkasta tutkimusta ympäri maailmaa ja Suomessakin jo vuosikymmeniä (Pelkonen 1940). Tautia ennustavaa luotettavaa testiä etsitään kilvan. Tutkimuksissa kerätään alkuraskauden veri- ja virtsanäytteitä, joista etsitään

1977

uusia biokemiallisia merkkiaineita tai mitataan jo tunnistettujen merkkiaineiden pitoisuuksia. Dopplerkaikukuvauksella mitataan kohtuvaltimoiden virtauksia. Istukkanäytteitä tutkitaan, jotta löydettäisiin lisää viitteitä taudin synnystä. Tutkimuksia yhdistellään erilaisin laskennallisilla mallein. Pre-eklampsia-alttius periytyy, ja sukuhistoria ennustaa sen riskiä (Skjaerven ym. 2005). Koko perimän kartoituksella pyritään tunnistamaan pre-eklampsialle altistavia yleisiä perimän vaihteluita. Pre-eklampsiasukujen avulla taas yritetään löytää harvinaisempia mutaatioita, jotka auttaisivat ymmärtämään paremmin pre-eklampsian patofysiologiaa. Suomalaisten sukujen avulla olemme tunnistaneet alttiusalueita kromosomeissa 2 ja 9 (Laivuori ym. 2003).

Istukan nopeassa kasvussa keskeistä on uusien verisuonten muodostuminen ja muokaus, jotta siitä kasvaisi tehokas hapen ja ravinteiden vaihtopaikka. Pre-eklampsian biokemiallisista merkkiaineista lupaavimmat ovat endoteelikasvutekijän liukoisen reseptorin ja istukkakasvutekijän suhde (Flt-1/PIGF) ja istukkaproteiini 13 (PP-13). Näistä PP-13 näyttää olevan parempi pre-eklampsian ennustaja ensimmäisen ja toisen raskauskolmanneksen vaihteessa, kun taas kasvutekijäsuhdeluku toimii paremmin keskiraskaudessa. Molemmat näistä ovat huomattavasti herkempiä varhain kuin myöhään alkavan pre-eklampsian ennustamisessa. Tämä tukee käsitystä, että varhain alkavan taudin syyt löytyvät istukasta, kun taas myöhäisen taudin syyt ovat enemmän äidin alttiustekijöihin kuten lihavuuteen, krooniseen verenpainetautiin ja diabetekseen liittyviä ja niihin yhteydessä olevien metabolisten häiriöiden vaikutusta verisuonen endoteeliin (Laivuori 1999). Molempien merkkiaineiden suorituskyky paranee, kun tutkimukseen yhdistetään kohtuvaltimoiden dopplerkaikukuvaus. Istukkaproteiini 13:n ja ultraäänen yhdistelmä näyttäisi löytävän ensimmäisen ja toisen raskauskolmanneksen taitteessa jopa 90 % (sensitiivisyys 90 %, positiivinen ennustearvo 26 %) niistä äideistä, jotka myöhemmin sairastuvat varhaiseen pre-eklampsiaan (Nicolaides ym. 2006). Tulevaisuutta ovat riskilaskentaohjelmat, jotka yhdistävät riskite-

kijät (esimerkiksi painoindeksin ja iän, merkkiaine- ja ultraäänikuvauksiin).

Kliinikko voi kysyä, kannattaako ja onko eettisesti oikein ennustaa sellaista sairautta, johon ei ole tehokasta ehkäisevää lääkitystä ja jonka ainoa todellinen ”hoito” on synnytys? Kun löydämme vaikean pre-eklampsian vaarassa olevat äidit, voimme seurata äidin ja sikiön vointia tarkemmin ja tarvittaessa toimia ennen kuin on liian myöhäistä. Pieniannoksista asetyylilisäisylihappoa (ASA) ei myöskään ole syytä unohtaa pre-eklampsian ehkäisyssä. Se vaikuttaa positiivisesti verisuonia laajentavan prostasykliinin ja verisuonia supistavan, verihiutaleiden aggregaatiota lisäävän tromboksaanin suhteeseen. ASAn käyttö pre-eklampsian ehkäisyyn oli jo aiemmin hylätty, mutta viimeisimmässä meta-analyysissä (Askie ym. 2007) sillä todettiin olevan kohtalainen hyöty pre-eklampsian ehkäisyssä. Pieniannoksista lääkitystä suositellaankin naisille, joilla on varhaisen pre-eklampsian lisääntynyt riski.

Varhaisen pre-eklampsian ennustamiseksi alkaa olla jo keinoja, mutta vielä on kuitenkin matkaa pre-eklampsiaa todella tehokkaasti ehkäisevään lääkkeeseen. Laaja-alainen tutkimus tuottaa tähän palapeliin osia ja auttaa ymmärtämään taudin syitä yhä paremmin. ■



**PIA VILLA, LL, väitöskirjatutkija, erikoistuva lääkäri**  
Helsingin yliopisto, lasten ja nuorten klinikan ja naistenklinikan kliininen tutkijakoulu,  
HYKS:n naistenklinikka



**HANNELE LAIVUORI, dosentti, yliopistonlehtori**  
Naistentautien ja synnytysten sekä perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri  
Helsingin yliopisto, Haartman-instituutti,  
lääketieteellisen genetiikan osasto ja  
Nainen ja terveys -tutkimusohjelma

## KIRJALLISUUTTA

- Askie LM, Duley L, Henderson-Senart DJ, Steward LA. Paris Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2007;369:1791–8.
- Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;335:974–86.
- Kajantie E, Eriksson JG, Osmond C, Thornburg K, Barker DJP. Pre-eclampsia is associated with increased risk of stroke in the adult offspring: the Helsinki birth cohort study. *Stroke* 2009;40:1176–80.
- Laivuori H, Ylikorkala O. Pre-eklampsia ja muu raskaudenaikainen verenpaineenousu. Kirjassa: Ylikorkala O, Kauppila A, toim. Naistentaudit ja synnytykset, 4. painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2004, s. 430–9.
- Laivuori H, Lahermo P, Ollikainen V, ym. Susceptibility loci for preeclampsia on chromosomes 2p25 and 9p13 in Finnish families. *Am J Hum Genet* 2003;72:168–77.
- Laivuori H. Insulin sensitivity in pre-eclampsia: Relationships to leptin, homocysteine and activin-inhibin. Väitöskirja, Helsingin yliopisto 1999.
- Nicolaidis KH, Bindra R, Turan OM, ym. A novel approach to first-trimester screening for early pre-eclampsia combining serum PP-13 and Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:13–7.
- Olsson MG, Centlow M, Rutardottir S, ym. Increased levels of cell-free hemoglobin, oxidation markers, and the anti-oxidative heme scavenger  $\alpha$ 1-microglobulin in preeclampsia. *Free Radic Biol Med* 2010;48:284–91.
- Oudejans CB, van Dijk M, Oosterkamp M, Lachmeijer A, Blankenstein MA. Genetics of preeclampsia: paradigm shifts. *Hum Genet* 2007;120:607–12.
- Pelkonen E. Untersuchungen über die Frequenzschwankungen der Nierengestosen in Finnland und die auf sie Einwirkenden Faktoren. Väitöskirja. Helsingin yliopisto 1940.
- Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science* 2005;308:1592–4.
- Skjaerven R, Vatten LJ, Wilcox AJ, Ronning T, Irgens LM, Lie RT. Recurrence of pre-eclampsia across generations: exploring fetal and maternal genetic components in a population based cohort. *BMJ* 2005;331:877–81.
- Tikkanen M, Gissler M, Metsäranta M, ym. Maternal deaths in Finland: Focus on placental abruption. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88:1124–7.
- World Health Organisation. World Health Report 2005: Make every mother and child count. Geneva: WHO 2005. [whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241563206\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241563206_eng.pdf)

## SIDONNAISUDET

Ei sidonnaisuuksia.