

# İLK TRİMESTERDE CİDDİ HİPEREMEZİS GRAVİDARUMUN PAPP-A VE HCG ÜZERİNE ETKİSİ

## Effect of Severe Hyperemesis Gravidarum on PAPP-A and hCG in First Trimester

Yusuf MADENDAĞ<sup>1</sup>(0000-0002-7622-2991), İlknur ÇÖL MADENDAĞ<sup>2</sup>(0000-0001-6700-2236),  
Mefkure ERASLAN ŞAHİN<sup>2</sup>(0000-0001-6484-9132), Erdem ŞAHİN<sup>1</sup>(0000-00019492-6223),  
Gökhan AÇMAZ<sup>1</sup>(0000-0002-4215-3676)

### ÖZET

**Amaç:** İlk trimester tarama testinin yapıldığı dönem olan 11-14. gebelik haftaları arasında gebeliği hem beslenme hem de metabolik açıdan olumsuz etkileyen ve kilo kaybettiren şiddetli hiperemesis gravidarum (HEG) tanısı ile takip ve tedavi edilen hastalarda, bu hastalığın test belirteçlerini etkileyip etkilemediğini araştırmak istedik.

**Gereç ve yöntemler:** Retrospektif olarak bir tersiyer merkezde 11-14. gebelik haftaları arasında ilk trimester tarama testini yaptırıp ve ciddi gebelik kusmaları olan çalışma grubuyla aynı haftalarda olup gebelik bulantısı olmayan sağlıklı gebelerden oluşan kontrol grupları karşılaştırıldı. Fetal ense saydamlığı (NT), baş popo mesafesi (CRL), insan koryonik gonadotropin (hCG) ve gebelik ile ilişkili plazma protein-A (PAPP-A) gibi tarama testi belirteçleri her iki grup arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Ciddi HEG'i olan toplam 108 hastaya karşılık, kontrol grubu kriterlerini karşılayan 1264 gebe değerlendirildi. Her iki grupta yaş, testin yapıldığı gebelik haftası, vücut kitle indeksi ve gravida açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Doğum sonuçlarına bakıldığında bebek doğum kiloları ve cinsiyetleri açısından da benzerdi. NT, CRL, serbest β-hCG değerleri ve hCG MoM(multiple of median) değerleri açısından her iki grup da benzer bulundu (p = 0.844, p = 0.770, p = 0.777, p = 0.634, sırasıyla). Ciddi HEG grubunda ise hem PAPP-A seviyeleri hem de PAPP-A MoM değerleri istatistiksel olarak anlamlı oranda kontrol grubuna göre düşüktü (p = 0.044, p = 0.001).

**Sonuç:** Ciddi HEG, NT, CRL ve serbest β-hCG üzerine önemli bir etkisi yoktur. Fakat PAPP-A değerlerini değiştirdiği saptanmıştır. Bu nedenle ciddi HEG'lu gebelerde yapılan ilk trimester tarama testi sonuçlarının etkilenebileceği söylenebilir. Konu ile ilgili kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Hiperemesis gravidarum; hCG, PAPP-A; İlk trimester tarama testi

### ABSTRACT

**Objective:** We wanted to investigate whether hyperemesis gravidarum affects first trimester screening test markers in patients who were followed up and treated with severe hyperemesis gravidarum (HEG), which affects pregnancy both in terms of nutritionally and metabolically.

**Materials and methods:** A retrospective, case control study was performed in a tertiary center. The study group included the pregnant women who had severe pregnancy vomiting and the control group included healthy pregnant women who did not have pregnancy vomiting. Screening test markers such as fetal nuchal translucency, crown-rump-length (CRL), human chorionic gonadotropin (hCG) and pregnancy-related plasma protein-A (PAPP-A) were compared statistically between the both groups.

**Results:** A total of 108 patients with severe HEG were evaluated for study group and 1264 pregnant women who met the control group criteria were evaluated. There was no statistically significant difference for maternal age, gestational age, body mass index and gravida in both groups. The birth results were similar in terms of birth weight and fetal gender. Both groups were similar in terms of nuchal translucency, CRL, free β-hCG values and hCG MoM values (p = 0.844, p = 0.770, p = 0.777, p = 0.634, respectively). In the severe HEG group, both PAPP-A levels and PAPP-A MoM values were statistically lower than the control group (p = 0.044, p = 0.001).

**Conclusion:** Severe HEG has no significant effect on fetal nuchal translucency, CRL and free β-hCG. However, PAPP-A values could change due to severe HEG. Therefore, it can be said that the results of first trimester screening test performed in pregnant women with HEG may be affected. Extensive research is needed on the subject.

**Keywords:** Hyperemesis gravidarum; hCG; PAPP-A; First trimester screening test

<sup>1</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Kayseri

<sup>2</sup>Kayseri Şehir Hastanesi Kadın Doğum Kliniği, Kayseri

Yusuf MADENDAĞ, Dr. Öğr. Üyesi  
İlknur ÇÖL MADENDAĞ, Dr.  
Mefkure ERASLAN ŞAHİN, Dr.  
Erdem ŞAHİN, Dr. Öğr. Üyesi  
Gökhan AÇMAZ, Doç. Dr.

### İletişim:

Dr. Öğr. Üyesi Yusuf MADENDAĞ,  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Kayseri

Tel: 05055011340

e-mail:

yusufmadendag@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 23.11.2018

Kabul tarihi/Accepted: 14.02.2019

DOI: 10.16919/bozoktip.487083

Bozok Tıp Derg 2019;9(4):32-5  
Bozok Med J 2019;9(4):32-5

## GİRİŞ

Gebelikte bulantı ve kusmalar sık görülür ve yaklaşık gebeliklerin %75-85'inde ortaya çıkabilir (1). Hiperemezis gravidarum (HEG) genellikle gebeliğin ilk trimesterinde görülen nedeni tam olarak belli olmayan şiddetli bulantı ve kusmalardır (2). Tüm gebeliklerin yaklaşık %2'i bu şiddetli form ile komplikedir (1). Ciddi dehidratasyon, elektrolit ve metabolik düzensizlikler, beslenme bozukluğu ve kilo kaybı ile karakterizedir. Yükselen insan koryonik gonadotropin (hCG) ve buna bağlı tiroit dokusunun aşırı uyarımı, ayrıca östrojen ve leptin düzeylerindeki artışın da HEG ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (3). Yine anne kanındaki artan fetal DNA miktarının da etkili olabileceği savunulmuştur (4). Birinci trimester tarama testi, gebeliğin 11-14. haftaları arasında, trizomi 13,18 ve 21'i taramak amacıyla yapılan, ultrason ile bakılan fetal ense saydamlığı ile biyokimyasal olarak ölçülen serbest  $\beta$ -hCG ve pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) kullanılarak hesaplama yapan, invaziv olmayan bir yöntemdir. Bu test trizomi 21'i %5 yalancı pozitiflik oranı ile %84 oranında tespit edebilir (5).

Bu testin belirteçleri olan ense saydamlığı, serbest  $\beta$ -hCG ve PAPP-A bazı maternal faktörlerden etkilenebilir. Gebenin içtiği ilaçlar, kilosu, gebelik haftası, ırk ve sigara kullanımı gibi nedenler özellikle serbest  $\beta$ -hCG ve PAPP-A düzeylerini etkileyerek test sonucunu bozabilirler. Bu konular ile ilgili literatürde az sayıda çalışma mevcuttur. Biz de bu çalışmada ilk trimester tarama testinin yapıldığı dönem olan 11-14. gebelik haftaları arasında gebeliği hem beslenme hem de metabolik açıdan olumsuz etkileyen, kilo kaybettiren şiddetli HEG tanısı ile takip ve tedavi edilen hastalarda, bu hastalığın test belirteçlerini etkileyip etkilemediğini araştırmak istedik.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Kayseri'de bir tersiyer merkezde kadın hastalıkları ve doğum bölümünde retrospektif olarak yapıldı. Etik kurul onayı alındıktan sonra hastane bilgi sistemi ve dosyalarından Ocak 2017 ve Nisan 2018 ayları arasında, 11-14. gebelik haftaları arasında şiddetli HEG tanısı alıp tedavi gören, 1. trimester tarama testini yaptıran ve doğumunu hastanemizde yapan hastalar çalışma grubuna dâhil edildi. Kontrol grubu olarak da,

bulantı ve kusma şikâyeti olmayan, 1. trimester tarama testini yaptıran ve doğumunu hastanemizde yapan sağlıklı gebeler alındı. Gebelik yaşları ilk trimester ultrason ölçümleri ve son adet tarihleri kombine edilerek hesaplandı. Her iki grup içinde yaşları 20-35 arasında olanlar çalışmaya alındı. Çalışma Helsinki bildirge kriterlerine uygun olarak yapıldı.

Ciddi HEG tanı kriterleri, ilk trimesterde inatçı kusmalar nedeniyle hastanede yatarak tedavi görmek, %5'den fazla kilo kaybı olmak, sıvı kaybı ve elektrolit bozukluklarının olması olarak belirlendi (6). Tiroit bezi bozuklukları, safra kesesi ve karaciğer hastalıkları, gastroenterit, mide rahatsızlıkları, diyabet, hipertansiyon, çoğul gebelikler ve fetal anomaliler çalışmadan çıkarıldı. Herhangi bir nedenle progesteron kullananlar da çalışmadan çıkarıldı.

Maternal serum örneklerinde serbest  $\beta$ -hCG ve PAPP-A düzeylerini ölçmek için ImmuliteOne® sistem kitleri (Siemens Medical Solutions Diagnostics Limited, İngiltere) kullanıldı, bunlar kemilüminesans yöntemi ile ve Immulite 2000 cihazında (Diagnostic Products Corporation, Amerika Birleşik Devletleri) değerlendirildi. Fetal ense kalınlığı, 11-14. gebelik haftaları arasında, fetal baş ve üst toraksın görüntü alanında olduğu midsagittal ve nötral pozisyonda servikal omurgaya uzanan deri ile yumuşak doku arasındaki subkutan saydamlığın maksimum kalınlıkta ölçülmesi ile saptandı. Baş-popo uzunluğu olarak bilinen CRL (Crown-Rump-Length) ölçümü de bu esnada milimetre cinsinden kaydedildi. Değerler yaş, kilo ve gebelik haftası için ayarlandıktan sonra MoM (multiple of median) değeri olarak kaydedildi. Tüm ultrasonik ölçümleri iki deneyimli radyolog tarafından Toshiba Xario (Toshiba Medical Systems Corporation, Japonya) ile transabdominal olarak yapıldı. İlk trimester tarama testi PRISCA 4.0 (Prenatal Risk Calculator, TYPOLOG Software / GmbH, Hamburg, Almanya) kullanılarak hesaplandı.

Verilerin normallik varsayımını test etmek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Değerlerin homojenliğinin varsayımı Levene testi ile test edildi. Değerler ortalama  $\pm$  standart sapma, medyan (25 persentil - 75 persentil) veya n (%) olarak ifade edildi. Parametrik karşılaştırmalar T-test ve

Z –test ile yapıldı, parametrik olmayan karşılaştırmalar Mann - Whitney U testi ile yapıldı. Tüm karşılaştırmalar için PASW (Predictive Analytics SoftWare, Statistics for Windows, Version 18.0, Chicago, Illinois) İstatistik 18 programı kullanıldı. P < 0.05 olasılık değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Ciddi HEG’i olan toplam 108 hastaya karşılık, kontrol grubu kriterlerini karşılayan aynı döneme ait 1264 gebe ile çalışma yapıldı. Gruplar arasında anne özelliklerinin karşılaştırması tablo 1 de sunuldu. Her iki grupta yaş, testin yapıldığı gebelik haftası, vücut kitle indeksi (VKİ) ve gravida açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p = 0.127, p = 0.338, p = 0.447, p = 0.890, sırasıyla). Doğum sonuçlarına bakıldığında bebek doğum kiloları ve cinsiyetleri açısından da benzerdi (p = 0.438, p = 0.741).

**Tablo 1.** Gruplar arası demografik özelliklerin karşılaştırılması

	Kontrol (n=1264)	Ciddi HEG (n=108)	P değeri
Gebelik haftası	12.44±0.65	12.51±59	0.338
Maternal yaş	26.9±4.7	25.6±3.3	0.127
Vücut kitle indeksi	24.1 (23.6-28.1)	24.7 (23.1-27.9)	0.447
Gravida	2 (2-3)	2 (2-3)	0.890
Erkek fetal cinsiyet (%)	644 (%51)	54 (%50)	0.741
Doğum kilosu (gram)	3175.33±391.07	3205.55±357.05	0.438
Değerler ortalama ± SD, median (%25-%75) veya (n%) olarak verilmiştir.			

Yapılan ölçümlerin gruplar arası karşılaştırması tablo 2 de sunuldu. Ense saydamlığı, CRL, serbest β-hCG değerleri ve hCG MoM değerleri açısından her iki grup da benzer bulundu (p = 0.844, p = 0.770, p = 0.777, p = 0.634, sırasıyla). Ciddi HEG grubunda ise hem PAPP-A seviyeleri hem de PAPP-A MoM değerleri istatistiksel olarak anlamlı oranda kontrol grubuna göre düşüktü (p = 0.044, p = 0.001).

**Tablo 2.** İlk trimester tarama testi belirteçlerinin karşılaştırılması

	Kontrol (n=1264)	Ciddi HEG (n=108)	P değeri
Ense saydamlığı (MoM)	0.83±0.24	0.83±0.21	0.844
CRL (mm)	64.55(58.35-70.95)	66.00(60.00-69.8)	0.770
PAPP-A (mIU/ml)	3.13(2.02-4.75)	2.63(1.86-4.11)	0.044
PAPP-A (MOM)	0.96(0.69-1.35)	0.86(0.47-1.13)	0.001
β-hCG (ng/ml)	32200(21400-49275)	29900(25000-49500)	0.777
hCG (MOM)	0.88(0.61-1.35)	0.85(0.62-1.33)	0.634
Değerler ortalama ± SD, median (%25-%75) veya (n%) olarak verilmiştir. MoM, multiple of median; CRL, baş-popo uzunluğu; PAPP-A, gebelik ilişkili plazma protein-A.			

## TARTIŞMA / SONUÇ

Bu çalışmada ilk trimesterde ciddi HEG tanısı alıp, hastanede yatarak tedavi gören hastalarda, ense saydamlığı, PAPP-A ve hCG değerlerini kapsayan ilk trimester tarama testinin etkilenip etkilenmediğini saptamaya çalıştık. Hasta grubunu; düşük risk grubunda aynı haftada gebelik bulantısı olmayan, yaş, gebelik haftaları ve vücut kitle indeksleri açısından özdeş homojen bir grupla karşılaştırdık. Her iki grup arasında anne yaşı, gebelik haftası, gravida ve VKİ gibi anne özellikleri açısından anlamlı bir fark yoktu. Ek olarak gruplar arasında bebek doğum kiloları ve cinsiyetleri açısından da anlamlı bir fark yoktu. Bu sonuçlara göre ilk trimesterde görülen ciddi HEG’in bebek doğum kilosunu olumsuz etkilemediği söylenebilir. Buna uygun olarak 2013 yılında Vikanes ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da benzer sonuçlar bulunmuştur (7).

İlk trimesterde ultrason ile bakılan ölçümlerden olan CRL ve ense saydamlığı değerlerinde de HEG grubu ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark görülmedi. 12 haftaya kadar plasentanın gelişimi ve bu dönemlerde fetusun diffüzyon ile beslenmesi sebebiyle fetal gelişim ciddi kusma sonucu beslenme yetersizliğinden etkilenmiyor olabilir (8-10). Literatürde ilk trimesterde görülen ciddi HEG’in CRL ve ense saydamlığı üzerine

etkisini araştıran yayın sayısı son derece azdır. Pek çok yazar tarafından savunulan, ciddi HEG olan hastalarda  $\beta$ -hCG yüksek çıkabilir görüşüne rağmen (11), bu çalışmada anne serumundan bakılan ortalama serbest  $\beta$ -hCG değerleri ve düzeltilmiş hCG MoM değerleri her iki grupta da benzer olarak bulunmuştur. Literatürde buna benzer sonuç bulan makalelerin sayısı da gün geçtikçe artmaktadır (12,13). Pek çok çalışmada özellikle ilk trimester serbest  $\beta$ -hCG değerleri hem ciddi HEG grubunda hem de kontrol grubunda benzer olduğu görülmektedir. Sanılanın aksine HEG gelişimine sebep olan serbest  $\beta$ -hCG değil de hCG nin özel bir izoformu olabilir. Artan seviyelerde hCG parçalarının HEG ile ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur (14).

Ciddi HEG'in PAPP-A üzerine etkisini araştıran literatürde çok az yayın mevcuttur. Bu sonuçlara zıt olarak bu çalışmada ciddi HEG grubunda hem anne serum PAPP-A seviyeleri hem de PAPP-A MoM değerleri kontrol grubuna göre önemli oranda azalmış olarak bulundu. Derbent ve arkadaşları (15) ve Ünlü ve arkadaşlarının (16) yaptığı çalışmalarda HEG'nin serum PAPP-A seviyelerini arttırabileceği söylenmiştir. Mekanizması net belli olmasa da diğer çalışmalarda gruplar arasında yaş farkının olması ve kontrol grubunun daha küçük olması sayılabilir. Yaş farkının olmadığı ve daha büyük bir kontrol grubu ile karşılaştırmanın yapıldığı bu çalışmaya göre ciddi HEG ile komplike ortamda acaba dehidratasyon, metabolik değişiklikler ve beslenememe mi PAPP-A seviyelerini düşürüyor yoksa düşük PAPP-A değerleri mi HEG oluşmasına zemin hazırlıyor tam olarak anlaşılabilmiş değildir. HEG'in PAPP-A üzerine etkisini araştıran daha çok örneklem büyüklüğünde yeni araştırmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, ciddi HEG ile komplike gebelerde, fetal ense saydamlığı, CRL ve serbest  $\beta$ -hCG seviyelerinde önemli bir değişiklik izlenmedi. Fakat PAPP-A değerleri HEG ile komplike gebelerde önemli oranda azalmış olarak saptandı. Bu nedenle ciddi HEG'li gebelerde yapılan ilk trimester tarama testi sonuçlarının etkilenebileceği söylenebilir. Konu ile ilgili kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Durmuşoğlu F. Hiperemesis Gravidarum. Türkiye Klinikleri Journal of Gynecology Obstetrics-Special Topics 2010;3(1):16-19
2. Jueckstock JK, Kaestner R, Mylonas I. Managing hyperemesis gravidarum:a multimodal challenge. BMC Med 2010;15(8):46-58
3. Verberg MF, Gillott DJ, Al Fardan N, Grudzinskas JG: Hyperemesis gravidarum, a literature review. Hum Reprod Update 2005;11:527-39
4. Sekizawa A, Sugito Y, Iwasaki M, Watanabe A, Jimbo M, Hoshi S, et al: Cell-free fetal DNA is increased in plasma of women with hyperemesis gravidarum. Clin Chem 2001, 47:2164-2165
5. Canick JA, Lambert-Messerlian GM, Palomaki GE. Comparison of serum markers in first-trimester down syndrome screening. Obstet Gynecol 2006;108:1192
6. Goodwin TM. Hyperemesis gravidarum. Clin Obstet Gynecol 1998; 41:597
7. Vikanes ÅV, Stoer, NC, Magnus P, Grijbovski AM. Hyperemesis gravidarum and pregnancy outcomes in the Norwegian mother and child cohort—a cohort study. BMC pregnancy and childbirth 2013;13(1):169
8. Burton GJ, Hempstock J, Jauniaux E. Nutrition of the human fetus during the first trimester--a review. Placenta 2001;22 Suppl A:S70
9. Burton GJ, Hempstock J, Jauniaux E. Oxygen, early embryonic metabolism and free radical-mediated embryopathies. Reprod Biomed Online 2003;6:84
10. Roberts VHJ, Morgan TK, Bednarek P, Morita M, Burton GJ, Lo JO, et al. Early first trimester uteroplacental flow and the progressive disintegration of spiral artery plugs: new insights from contrast-enhanced ultrasound and tissue histopathology. Hum Reprod 2017;32:2382
11. Davis, M. Nausea and vomiting of pregnancy: an evidence-based review. The Journal of perinatal & neonatal nursing 2004;18(4):312-328.
12. Panesar NS, Li CY, Rogers MS. Are thyroid hormones or hCG responsible for hyperemesis gravidarum? A matched paired study in pregnant Chinese women. Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica 2001;80(6):519-24
13. Atmaca U, Atalay MA, Özçimen N, Sidal B, Ateş U. Investigating Maternal Serum Thyroid Hormone, Beta-Human Chorionic Gonadotropin (Beta-hCG) and Free Beta-hCG Levels in Hyperemesis Gravidarum. Erciyes Medical Journal/Erciyes Tıp Dergisi, 2015;37(4):128-32
14. Tsuruta E, Tada H, Tamaki H, Kashiwai T, Asahi K, Takeoka K, et al. Pathogenic role of asialo human chorionic gonadotropin in gestational thyrotoxicosis. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 1995;80(2):350-55
15. Derbent AU, Yanik FF, Simavli S, Atasoy L, Ürün E, Kuşçu ÜE, et al. First trimester maternal serum PAPP-A and free  $\beta$ -hCG levels in hyperemesis gravidarum. Prenatal diagnosis 2011;31(5):450-53
16. Unlu BS, Energin H, Yildiz Y, Unlu E, Eyi EY. Maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A levels in hyperemesis gravidarum: a prospective case control study. Clinical and experimental obstetrics & gynecology 2014;41(5):534-36.