

İlk Trimester Tarama Testindeki Biyokimyasal Parametrelerin Maternal ve Fetal Morbiditeyi Öngörmedeki Değerinin Araştırılması; Retrospektif Vaka-Kontrol

Value of First Trimester Screening Test Biochemical Parameters in Predicting Maternal and Fetal Morbidity-retrospektif Case-control Study

Volkan Öztürk¹  İsa Kaplan²  Hamit Alper Tanrıverdi³ 

1 Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Uşak /Türkiye

2 Jinekolojik Onkoloji Bölümü, Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi

3 Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Aydın/Türkiye

ÖZET

AMAÇ: Araştırmamız maternal serum gebelikle ilişkili plazma protein A (PAPP-A) ve serbest beta human koryonik gonadotropin (β -hCG) düzeylerinin obstetrik komplikasyonlar ile ilişkisini incelemek amacıyla yapılmıştır

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu araştırma retrospektif vaka-kontrol çalışmasıdır. Araştırma Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesinde Ocak 2015 ve Kasım 2016 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışma doğum sonrası Down sendromu olmayan tekil 250 gebe ile yapılmıştır. Çoğul gebeliği olan ve fetal kromozomal anomalileri olan kadınlar çalışma dışı bırakılmıştır.

BULGULAR: Gebelerin yaş ortalaması $29,52\pm 6,17$, gebelik haftası ortalaması $12,2\pm 0,8$ 'dir. Olguların PAPP-A düzeyleri ortalaması $0,92\pm 0,40$ multiples of the median (MoM), β -hCG düzeyleri ortalaması $1,36\pm 0,98$ MoM ve nukal translüensi (NT) ortalaması $0,92\pm 0,31$ MoM'dir. Olguların %28,8'inde erken doğum tehdidi (EDT), %20'sinde gebelik yaşına göre küçük bebek (SGA), %18,8'inde gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), %15,6'sında fetal distres, %15,6'sında erken doğum eylemi, %14,4'sında intrauterin fetal gelişme geriliği (IUGR), %12,8'inde oligohidroamniyoz ve %12'sinde erken membran rüptürü (EMR) saptanmıştır. Maternal serum PAPP-A $\leq 0,5$ MoM değeri ile GDM, EDT, erken doğum, EMR, oligohidroamniyoz, polihidroamniyoz, IUGR, SGA ve preterm doğum gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Çalışmamızda serbest β -hCG için düzeltilmiş sınır değeri $\geq 2,5$ MoM olarak alınmış olup irdelediğimiz gebelik sonuçları ile anlamlı birliktelik saptanmamıştır.

SONUÇ: Birinci trimester tarama testi sonuçları kromozomal anomaliler ile birlikte birçok istenmeyen gebelik sonucu için erken dönemde uyarıcı ölçüt olarak kullanılarak hastaların erken tanı ve uygun yönetimi planlamak için yararlanılabilir.

Anahtar Kelimeler: papp-a, β -hCG, gebelik komplikasyonu, birinci trimester tarama testi

ABSTRACT

OBJECTIVE: Our study was conducted to examine the relationship between maternal serum pregnancy-related plasma protein A (PAPP-A) and free beta-human chorionic gonadotropin (β -hCG) levels and obstetric complications.

MATERIALS AND METHODS: This research is a retrospective case-control study. The research was carried out at Aydın Adnan Menderes University Hospital between January 2015 and November 2016. The study was conducted with 250 singleton pregnant women who did not have postpartum Down syndrome. Women with multiple pregnancies and fetal chromosomal abnormalities were excluded from the study.

RESULTS: The mean age of the pregnant women was 29.52 ± 6.17 , and the mean week of gestation was 12.2 ± 0.8 . The mean PAPP-A of the cases was 0.92 ± 0.40 multiples of the median (MoM), the mean of β -hCG was 1.36 ± 0.98 MoM, and the mean nuchal translucency (NT) was 0.92 ± 0.31 MoM. Of the patients, 28.8% threatened preterm birth (TPL), 20% small for gestational age (SGA), 18.8% gestational diabetes mellitus (GDM), 15.6% fetal distress, 15.6% preterm labor, % 14.4% intrauterine fetal growth retardation (IUGR), 12.8% oligohydramnios and 12% premature rupture of membranes (EMR) were detected. A statistically significant correlation was found between maternal serum PAPP-A ≤ 0.5 MoM and the development of GDM, TPL, preterm birth, PROM, oligohydramnios, polyhydramnios, IUGR, SGA, and preterm birth. In our study, the corrected cut-off value for free β -hCG was taken as ≥ 2.5 MoM, and no significant association was found with the pregnancy outcomes we examined.

CONCLUSION: First-trimester screening test results are useful in predicting obstetric complication.

Keywords: papp-a, β -hCG, pregnancy complication, first-trimester screening test

GİRİŞ

Gebelikte rutin antenatal takip ve tedavinin başlıca amaçlarından biri obstetrik komplikasyon gelişme riski taşıyan gebeleri belirlemek ve bu gebeler için yakın takip planı oluşturmaktır (1). Buradaki esas amaç perinatal morbidite ve mortaliteyi önlemektir. Bu amaçla son yıllarda gebelik komplikasyonlarını erken dönemde öngörmeye yönelik çalışmalar yapılmıştır (1,2). Çalışmamızda birinci trimester tarama testi serum biyokimyasal belirteçlerinin obstetrik komplikasyonlar ile ilişkisinin irdelenmesindeki amacımız ise riskli olabilecek hastaları ilk trimesterden belirleyip komplikasyonları erken öngörüp yönetebilmektir. Çalışmamızın literatürdeki mevcut çalışmalara kıyasla önem arz eden tarafı ise kromozomal anomalisi olmayan gebeler üzerinde yapılmış olmasıdır. Ayrıca gebelerin bir yıl izlenmiş olması, komplikasyonların kayıt altına alınması, *Pregnancy associated plasma protein-A* (PAPP-A) ve serbest β -hCG *Multiple of Median* (MoM) sınır değerleri ile komplikasyonlar arası ilişkinin değerlendirilmiş olması da çalışmamızın avantajlarından.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma Şekli

Araştırma retrospektif vaka-kontrol çalışması niteliğindedir.

Araştırma Yeri ve Zamanı

Araştırma Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde Ocak 2015 ve Kasım 2016 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışmamız tek merkezli ve multidisipliner bir çalışmadır.

Araştırma Evreni

Bu araştırma hastanemizde doğum yapmış ve kromozomal anomali riskini belirlemek için birinci trimester tarama belirteçleri ve ense kalınlığı bakılmış, doğum sonrası fetal yapısal ve kromozomal anomalisi olmayan, tekil 250 gebe ile yapılmıştır. Birinci trimester maternal serum belirteçlerine 11-14. gebelik haftaları arasında bakılmıştır. Araştırma evrenini, Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesinde doğum yapmış ve birinci trimester tarama belirteçleri ve ense kalınlığı bakılmış kadınlar oluşturmuştur. Araştırmanın örnekleme geliş güzel (*Convenience Sampling*) örnekleme yöntemi ile belirlenen PAPP-A 0,5 MoM değerinin altında olan ve serbest β hCG MoM düzeyleri 2,5 MoM üstü olan 50 vaka ve 200 kontrol olmak üzere 250 kadın alınmıştır.

Araştırma İçin Hastaların Seçimi

Araştırmaya dâhil edilme kriterleri; 1. Birinci trimester tarama testi yapılmış olması, 2. Gebelikte yapılan tarama testlerinin ve doğumun hastanemizde gerçekleşmiş olması, 3. Tekil gebeliği olması

Araştırmadan dışlama kriterleri; 1. Birinci tarama testi yapılmamış olması, 2. Fetal yapısal ve kromozomal anomali varlığı, 3. Çoğul gebeliği olanlar, 4. Doğumun dış merkezde yapılmış olması

Çalışma Tasarımı

Hastaların 11-14. Gebelik haftasında midsagittal planda, nötral pozisyonda baş-popo mesafesi olarak bilinen CRL (*Crown Rump-Length*) ve fetal ense kalınlığı olarak bilinen nukal translüsensi (NT) ölçümleri yapılarak milimetre cinsinden kaydedildikten sonra aynı gün içinde hastalardan venöz kan alındı. Ultrason ölçümleri GE marka Voluson E6 (*General Electric Systems Corporation®, Australia*) ile transabdominal olarak yapıldı. Alınan venöz kandan santrifüj edilerek ayrılan maternal serumda serbest β -hCG ve PAPP-A düzeyleri, Siemens Immulite 2000 cihazında, cihazın kendi kitleri kullanılarak kemiluminesans metodu ile değerlendirildi. Elde edilen sonuçlardan maternal yaş, ırk, kilo, boy ve gebelik haftasına göre düzeltilmiş MoM değerleri hesaplandı. Kişiye özel Down (Trizomi 21), Patau (Trizomi 13) ve Edwards (Trizomi 18) sendromu risk tayinlerinin yapılmasında *Prisca* yazılım programı kullanıldı. PAPP-A ve serbest β -hCG MoM değerleri ile gebelik komplikasyonları arasındaki ilişkiyi inceleyen literatürdeki yayınlarda farklı MoM değerleri, sınır değer olarak kabul edilmiştir (3-8). Bizim çalışmamızda PAPP-A için mevcut literatür verileri baz alınarak alt sınır değer 0.5 MoM olarak alınmıştır. Yine serbest β -hCG için mevcut literatür verileri ışığında üst sınır 2.5 MoM olarak alınmıştır (3-8). Araştırma verileri soru formu ile toplanmıştır. Soru formu araştırmacı tarafından literatüre dayalı olarak hazırlanmıştır. Bu form, kadınların yaşı, obstetrik özellikleri (gebelik, canlı doğum, yaşayan çocuk, küretaj, kendiliğinden düşük, ölü doğum sayısı), gebelik boyunca alınan kilo, doğum sırasında Vücut Kütle İndeksi (VKİ), mevcut sistemik hastalığı, antenatal anomali varlığı, ikinci düzey USG sonuçları, gebelik boyunca yaşanan komplikasyonlar (Preeklampsi, GHT, GDM, intrahepatik kolestaz, plasenta previa, plasenta akreata, erken doğum tehdidi, erken membran rüptürü, oligohidroamniyoz, polihidroamniyoz, IUGR, SGA, fetal distres), doğum öyküsü (en son doğum şekli, doğum haftası,

doğum anında omuz takılması, doğum anında vakum kullanımı) yenidoğanın özellikleri (kilosu, boyu, cinsiyeti, baş çevresi, Apgar 1/5), birinci trimester maternal serum değerleri (maternal doğum öncesi ve sonrası hemogram, PAPP-A, B-hCG değerleri) ve bebeğin ense kalınlığını sorgulayan 31 sorudan oluşmaktadır. Tüm hastaların örnek verdiği dönemdeki verileri geriye dönük olarak klinik kayıtları ve hastane bilgisayar otomasyon sistemi kullanılarak toplanmıştır. Çalışmaya alınan gebeler son adet tarihine göre 11-14. Gebelik haftası arasında olan ve tek canlı fetüs izlenen gebelerdir. Hastaların demografik dağılımları, gebelik sonuçları, ilk trimester ultrasonografi bulguları ve biyokimyasal test verileri veri toplama formu kullanılarak toplanmıştır.

Spontan erken doğum 37. Gebelik haftasından önce uterin kontraksiyonlara eşlik eden servikal dilatasyon ve efasmanla doğumun gerçekleşmesi olarak tanımlanmıştır. Erken doğum tehdidi ise 20. Gebelik haftası ile 37. Gebelik haftaları arasında servikal dilatasyon ve efasmandan bağımsız hastaneye yatış gerektirecek ağrı, kanama, su gelmesi şikayeti ile başvurmuş ve yatış almış sonrasında erken doğum yapmış ya da taburcu olmuş hasta grubunu tanımlamaktadır. İntrauterin gelişme geriliği (IUGR) doğum ağırlığı gebelik haftasındaki buldukları persentil değerlerine göre 10. persentilin altında olan bebekler olarak belirlenmiştir. Doğum sırasındaki fetal ağırlık 2500 gr altında olan bebekler düşük doğum ağırlığı (SGA) olarak tanımlanmıştır. Gestasyonel hipertansiyon (GHT), proteinüri olmadan 6 saat aryla ölçülen iki kan basıncı değerinin >140/90 mmHg'nin üzerinde olması olarak tanımlanmıştır. Preeklampsi ise bu kriterlere proteinürinin eklenmesi olarak tanımlanmıştır. Belirgin proteinüri ise 24 saatlik idrarda >300 mg veya rastgele alınan tek bir idrar örneğinde $\geq 2+$ dipstick değerlerinin tespit edilmesi olarak tanımlanmıştır. 20. Gebelik haftasının altındaki gebelik sonlanması abortus olarak tanımlanmıştır. Oligohidroamniyoz amniyotik sıvı indeksinin 5 cm'nin altında olması olarak tanımlanmıştır. Polihidroamniyoz amniyon sıvı indeksinin 25 cm ve üstünde olması olarak tanımlanmıştır. Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) 50 gr glikoz tarama testi sonrası 1. Saat kan şekerinin >140 mg/dl'nin üzerinde olması durumunda 100 gr oral glukoz tolerans testine (OGTT) gidilmesi sonucu en az 2 değer normalden yüksek olması ya da 50 gr 1. Saatin 200 mg/dl üzerinde olması olarak tanımlanmıştır. GDM ayrıca 75 gr OGTT'de tek değer yüksekliği ya da açlık kan

şekerinin iki farklı gün bakılan değerlerinin 126 mg/dl ve üzerinde olması olarak tanımlanmıştır.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22.0 programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi, Fisher's Exact test ve Continuity Correction (Yates) test kullanıldı. PAPP-A için $\leq 0,5$ MoM ve serbest β -hCG için $\geq 2,5$ MoM uç değerlerinin istenmeyen gebelik sonuçları ile ilişkisi analiz edilmiştir. Veri analizi için nonparametrik testler X2 ve korelasyon için Spearman korelasyonu kullanılmıştır. PAPP-A için $\leq 0,5$ MoM ve serbest β -hCG için $\geq 2,5$ MoM uç değerleri ile obstetrik komplikasyon gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı etkilerinin devam edip etmediği Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon analizi ile araştırıldı. Her bir bağımsız değişkene ait ODDS ratio, %95 Güven Aralığı ve önemlilik düzeyleri hesaplandı. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Etik Onayı

Araştırma protokolüne, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 10.11.2016 tarih ve 2016/1005 karar numarası ile onay alınmıştır. Çalışmaya alınan hastalardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Çalışma Helsinki Deklarasyonu'na göre yürütülmüştür.

BULGULAR

Araştırmaya alınan kadınların çalışma yaşları 16 ile 48 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması $29,52 \pm 6,17$ yıldır. Hastaların test anındaki gebelik haftaları 11 hafta 4 gün ile 13 hafta arasında değişmekte olup ortalama $12,2 \pm 0,8$ gebelik haftasıdır. Hastaların doğum yaptıkları sırada VKİ'leri $16,90 - 48,90$ kg/m² arasında değişmekte olup ortalama değer $29,11 \pm 5,65$ kg/m²'dir. Gebelik süresince alınan kilo 0-25 kg arasında değişmekte olup ortalama değer $9,07 \pm 4,68$ kg'dır.

Olguların PAPP-A düzeyleri 0,11 ile 2,81 MoM arasında değişmekte olup, ortalaması $0,92 \pm 0,40$ MoM'dir. β -hCG düzeyleri 0,30 ile 8,80 MoM arasında değişmekte olup, ortalaması $1,36 \pm 0,98$ MoM'dir. NT MoM değerleri 0,20 ile 2,95 arasında olup ortalama değer $0,92 \pm 0,31$ MoM'dir.

Olgularda ortaya çıkan obstetrik komplikasyonların insidansına bakıldığında; 19 hastada preeklampsi (%7,6), 18 hastada gestasyonel hipertansiyon (GHT) (%7,2), 47 hastada

gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) (%18,8), 3 hastada intrahepatik kolestaz (%1,2), 2 hastada plasenta akreata (%0,8), 13 hastada plasenta previa (%5,2), 72 hastada erken doğum tehdidi (EDT) (%28,8), 30 hastada erken membran rüptürü (EMR) (%12), 32 hastada oligohidroamniyoz (%12,8), 13 hastada polihidroamniyoz (%5,2), 36 hastada intrauterin gelişme geriliği (IUGR) (%14,4), 50 hastada yaşına göre küçük bebek (SGA) (%20), 39 hastada fetal distres (%15,6), 39 hastada erken doğum eylemi (%15,6) gelişmiştir (Tablo 1).

Çalışmaya katılan 250 gebelikten 47'si (%18,8) GDM tanısı almıştır. Maternal serum PAPP-A \leq 0,5 MoM seviyelerinde GDM tanısı alan gebe sayısı 12 (%35,3) olup düşük PAPP-A değerleri ile GDM arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır (p=0.008). (ODDS Ratio: 2.82, %95 CI: 1.28-6.22) (Tablo 2).

Tablo 2. PAPP-A Düzeyinin Risk Faktörleriyle İlişkisi

	PAPP-A \leq 0,5 MoM (n=34, %13,6)		PAPP-A>0,5 MoM (n=216, %86,4)		P	ODDS Ratio
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
Antenatal Anomali	0 (%)	11 (%5,1)			² 0.369	
Preeklampsi	3 (%8,8)	16 (%7,4)			² 0.730	
GHT	2 (%5,9)	16 (%7,4)			² 1.000	
GDM	12 (%35,3)	35 (%16,2)			³ 0.008**	2,82
İntrahepatik Kolestaz	0 (%0)	3 (%1,4)			² 1.000	
Plasenta Akreata	0 (%0)	2 (%0,9)			² 1.000	
Plasenta Previa	0 (%0)	13 (%6)			² 1.000	
EDT	30 (%88,2)	42 (%19,4)			¹ 0.001**	31,07
EMR	9 (%26,5)	21 (%9,7)			¹ 0.012*	3,43
Oligohidroamniyoz	11 (%32,4)	21 (%9,7)			³ 0.001**	4,44
Polihidroamniyoz	9 (%26,5)	4 (%1,9)			² 0.001**	19,08
IUGR	9 (%26,5)	27 (%12,5)			¹ 0.045*	2,52
SGA	13 (%38,2)	37 (%17,1)			¹ 0.004**	2,99
Fetal Distres	8 (%23,5)	31 (%14,4)			¹ 0.264	
Preterm Doğum	26 (%76,5)	13 (%6)			¹ 0.001**	10,25

¹Yates Continuity Correction Test ²Fisher's Exact Test ³Ki-Kare Test, *p<0.05, **p<0.01, GHT: Gestasyonel Hipertansiyon, GDM: Gestasyonel Diabetis Mellitus, EDT: Erken Doğum Tehdidi, EMR: Erken Membran Rüptürü, IUGR: İntrauterin Gelişme Geriliği, SGA: Small For Gestational Age, n: Sayı, %: Yüzde

Maternal serum serbest β -hCG 2,5 MoM üzerinde GDM ile anlamlı istatistiksel ilişki saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 3).

Çalışmaya katılan 250 gebenin 72'sinde (%28,8) EDT gelişmiştir. PAPP-A \leq 0,5 MoM seviyelerinde EDT tanısı alan gebe sayısı 30 (%88,2) olup düşük PAPP-A değerleri ile EDT arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır (P=0.001) (ODDS Ratio: 31.07, %95 CI: 10.38-93.0) (Tablo 2).

Gebelerin 39'unda (%15,6) 37. Gebelik haftasından önce doğum eylemi gerçekleşmiştir. Erken doğum yapan gebelerin ortalama doğum haftası 31,6 \pm 4,2 (24-36. Gebelik haftaları) olarak bulunmuştur. PAPP-A değeri \leq 0,5 MoM altında olup erken doğum yapan 26 (%76,5) gebe tespit

Tablo 1. Obstetrik Komplikasyonların İnsidansı

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Preeklampsi	19	7,6
GHT	18	7,2
GDM	4	18,8
İntrahepatik Kolestaz	3	1,2
Plasenta Akreata	2	0,8
Plasenta Previa	13	5,2
EDT	72	28,8
EMR	30	12
Oligohidroamniyoz	32	12,8
Polihidroamniyoz	13	5,2
IUGR	36	14,4
SGA	50	20
Fetal Distres	39	15,6
Preterm Eylem	39	15,6

GHT: Gestasyonel Hipertansiyon, GDM: Gestasyonel Diyabetes Mellitus, EDT: Erken Doğum Tehdidi, EMR: Erken Membran Rüptürü, IUGR: İntrauterin Gelişme Geriliği, SGA: Small For Gestational Age

edilmiştir. Düşük maternal serum PAPP-A seviyeleri ile erken doğum arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır (p=0.001) (Tablo 2).

2,5 MoM ve üzerinde olan maternal serum serbest β -hCG değerleri ile EDT ve erken doğum eylemi arasında anlamlı bir istatistiksel ilişki bulunamamıştır (p>0.05) (Tablo 3).

Araştırmaya katılan 250 gebenin 30'unda (%12) EMR saptanmış olup PAPP-A düzeyi 0,5 MoM değerinin altına düştüğünde EMR görülme riski istatistiksel olarak anlamlı artmaktadır (p=0.012) (ODDS Ratio: 3.43, %95 CI: 1.38-8.09) (Tablo 2).

Maternal serum serbest β -hCG 2,5 MoM üzerindeki ilişki saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 3).
değerlerde ise EMR gelişmesi arasında anlamlı istatistiksel

Tablo 3. β -hCG Düzeyinin Risk Faktörleriyle İlişkisi

	β -Hcg<2,5MoM (n: 234, %93,6)	β -Hcg≥2,5MoM (n:16, %6,4)	P
	n (%)	n (%)	
Antenatal Anomali	11 (%4,9)	0 (%0)	² 0.609
Preeklampsi	18 (%8)	1 (%4)	² 0.703
GHT	17 (%7,6)	1 (%4)	² 1.000
GDM	42 (%18,7)	5 (%20)	² 0.793
İntrahepatik kolestaz	3 (%1,3)	0 (%0)	² 1.000
Plasenta Akreata	2 (%0,9)	0 (%0)	² 1.000
Plasenta Previa	12 (%5,3)	1 (%4)	² 1.000
EDT	63 (%28)	9 (%36)	² 0.485
EMR	28 (%12,4)	2 (%8)	² 0.748
Oligohidroamniyoz	29 (%12,9)	3 (%12)	² 1.000
Polihidroamniyoz	10 (%4,4)	3 (%12)	² 0.129
IUGR	33 (%14,7)	3 (%12)	² 1.000
SGA	47 (%20,9)	3 (%12)	¹ 0.429
Fetal Distres	36 (%16)	3 (%12)	² 0.776
Preterm Doğum	70 (%31,1)	8 (%32)	¹ 1.000

¹Yates Continuity Correction Test ²Fisher's Exact Test , GHT: Gestasyonel Hipertansiyon, GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus, EDT: Erken Doğum Tehdidi, EMR: Erken Membran Ruptürü, IUGR: İntrauterin Gelişme Geriliği, SGA: Small For Gestational Age, n: Sayı, %: Yüzde

PAPP-A düzeyi ile oligohidroamniyoz arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır (p=0.001) (ODDS Ratio: 4.44, %95 CI: 1.90-10.37) (Tablo 2).

PAPP-A düzeyi ile polihidroamniyoz arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır (p=0.001) (ODDS Ratio: 19.08, %95 CI: 5.47-66.5) (Tablo 2).

Maternal serum serbest β -hCG 2,5 MoM üzerinde gerek oligohidroamniyoz gerekse polihidroamniyoz açısından anlamlı istatistiksel ilişki saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 3).

IUGR çalışmaya katılan 250 gebeliğin 36'sında (%14,4) tespit edilmiştir. Maternal serum PAPP-A≤0,5 MoM değerlerinde IUGR tanısı alan gebe sayısı 9 (%26,5) olup PAPP-A düzeyi ile IUGR arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır (p=0.045) (ODDS Ratio: 2.52, %95 CI: 1.06-5.97) (Tablo 2).

Serbest β -hCG'nin 2,5 MoM üzerinde olması ile IUGR gelişimi arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 3).

PAPP-A düzeyi ile SGA arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır (p=0.004) (ODDS Ratio: 2.99, %95 CI: 1.38-6.51) (Tablo 2).

Serbest β -hCG'nin 2,5 MoM üzerinde olması ile SGA arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 3).

Bu çalışmada PAPP-A 0,5 MoM değerinin altında olan grupta analiz edilen diğer gebelik komplikasyonları olan preeklampsi, GHT, plasenta previa, plasenta akreata, intrahepatik kolestaz, fetal distres, müdahaleli doğum (Forceps, vakum uygulamaları) arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 2).

Çalışmamıza aldığımız 250 gebenin β -hCG MoM düzeyleri 2,5 MoM üstü olan grupta baktığımız gebelik komplikasyonları arasında yapılan analizlerde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 3).

TARTIŞMA

Çalışmamızda PAPP-A≤0,5 MoM değeri ile GDM, EDT, erken doğum, EMR, oligohidroamniyoz, polihidroamniyoz, IUGR, SGA ve preterm doğum gelişimi arasında ilişki saptanmıştır. Çalışmamızda serbest β -hCG için düzeltilmiş sınır değer ≥2,5 MoM olarak alınmış olup irdelediğimiz obstetrik komplikasyonlar ile birliktelik saptanmamıştır.

PAPP-A seviyesinin düşüklüğü ile erken doğum ve abortus arasında ilişki olabileceği ilk kez Westergaard ve arkadaşlarının 1983 yılında yapmış oldukları çalışmada öne sürülmüştür (9).

5297 hasta üzerinde Ong ve arkadaşları yaptıkları retrospektif bir çalışmada bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara benzer olarak düşük PAPP-A MoM değerlerinin GDM ve IUGR ile ilişkisi olduğunu göstermişlerdir (10).

Ancak farklı olarak düşük PAPP-A seviyeleri ile 37. Gebelik haftasının altı spontan doğum eylemi ile ilişki saptanamamışlardır (10). Çalışma sonuçlarımız PAPP-A'nın 37. Haftadan önce preterm eylem nedeniyle başvuran hastalarda düşük olduğunu göstermiştir. 37. Haftadan önce preterm eylem nedeniyle yatış yapılan 72 hastadan 39'unda preterm doğum gerçekleşmiştir. Tekil 1734 gebe ile yapılan retrospektif bir çalışmada düşük PAPP-A seviyelerinin hem erken doğum tehdidi hem de spontan erken doğum ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (11).

Geniş kapsamlı başka bir çalışmada 54722 gebe incelenmiş ve çalışmamızdaki sonuçlara benzer preterm doğum ile PAPP-A düşüklüğü arasında ilişki bulunmuştur. Bu çalışmada ayrıca doğum haftası küçüldükçe PAPP-A MoM değerlerinin daha da düştüğü gözlenmiştir (12). Fetal ya da maternal sebeplerle gerçekleşen preterm doğumlarda anormal plasentasyon ve vasküler remodeling sorumlu tutulmaktadır. Dolayısıyla tüm preterm doğumlarda aynı mekanizma sorumlu tutulduğundan, anormal plasentasyon ve buna bağlı serumda ortaya çıkan serum belirteçlerinin erken doğumu öngörebileceği bildirilmiştir (13, 14).

248 hastada üzerinde yapılan bir çalışmada birinci trimesterde bakılan PAPP-A değerleri $\leq 0,4$ MoM ve $\geq 0,4$ MoM değerleri cut-off alınarak gebelik komplikasyonları açısından değerlendirilmiştir. Sonuçlar incelendiğinde PAPP-A MoM değerleri düşük olması preeklampsi ve SGA ile ilişkili bulunmuştur. Ancak sadece PAPP-A değerlerini ele alarak bu sonuca varmak için bu test tek başına ele alırsa sensitivite ve spesifitesi yeterli değildir (15).

FASTER (*First & Second Trimester Evaluation of Risk Trial*) çalışmasının sonuçlarına bakıldığında PAPP-A'nın 5. Percentil altındaki değerlerinin 24 hafta altı spontan fetal kayıp, preterm doğum, GHT, preeklampsi ve düşük doğum ağırlığı ile ilişkisini tespit etmiştir. Bu çalışmada bahsedilen PAPP-A'nın 5. percentile den gelen değeri 0,46 MoM'dir. Bizim çalışmamızda PAPP-A MoM değeri için cut-off değerimiz 0,5 MoM olarak belirlenmiş olup bu çalışmadaki sınır değere oldukça yakındır (1).

Bizim çalışmamızda da alt sınır cut-off değeri PAPP-A için 0,5 MoM alındığında SGA için sonuçlar anlamlı çıkmış olup; yine bu çalışmaya benzer olarak bizim çalışmamızdaki gibi aynı ilişki β -hCG seviyeleri için gösterilememiştir. 2013 yılında yapılmış olan başka bir çalışmada PAPP-A MoM medyan değeri preeklampsi, SGA, preterm doğum ile

birliktelik gösteren gebelerde çalışma popülasyonuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (16).

Bizim çalışma sonuçlarımızda da düşük PAPP-A MoM değerleri SGA, preterm doğum ile ilişkili olarak bulunmuş olup ancak bu çalışmadan farklı olarak preeklampsi ile düşük PAPP-A MoM değerleri arasında herhangi bir ilişki saptanamamıştır. Yine çalışma prensipleri benzer başka bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (17).

Çalışmamızda birinci trimester serum belirteçlerinden serbest β -hCG'yi de incelemiş olmamıza rağmen irdelediğimiz obstetrik komplikasyonlar ile serbest β -hCG seviyeleri arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır. Literatürü incelediğimizde serbest β -hCG ile yapılmış çalışmalarda obstetrik komplikasyonlar ile çelişkili sonuçlar saptandığı gözlenmiştir. Ong ve arkadaşlarının 5297 hasta üzerinde yaptığı ve birinci trimester serum markerleri ve gebelik komplikasyonları arasındaki ilişkiyi incelediği çalışmalarında PAPP-A ve serbest β -hCG MoM değerlerinin azalması ile obstetrik komplikasyonların ilişkisini irdelemiştir. Özellikle her iki belirteçinde 10. percentil ve altı değerlerin GDM ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir (10). Bizim çalışmamızda Ong ve arkadaşlarının bulgularından farklı olarak serbest β -hCG MoM değerlerinin GDM ile ilişkisi tespit edilmemiştir. Goetzing ve arkadaşları ise çalışmalarında bizim çalışmamızdan farklı olarak serbest β -hCG değerlerinin 90. Percentil ve üzerinde olması ile (Bu ilgili çalışma verilerinin analizinde 1,97 MoM değerine denk gelmekte) SGA gelişimi arasında ilişki göstermişlerdir (18).

Yine bu çalışmada serbest β -hCG düzeylerindeki artış plasental villusların ortamdaki düşük oksijen varlığına verdiği yanıt ile ilişkilendirilmiştir. 2012 yılında Savvidou ve arkadaşları tarafından yapılmış bir çalışmada bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara benzer şekilde serbest β -hCG ile GDM arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir (19). Ancak yine bu çalışmada bizim elde ettiğimiz bulgulara benzer olarak düşük PAPP-A seviyeleri ile GDM arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.

SONUÇ

Çalışmamızda maternal serum PAPP-A düzeltilmiş MoM sınır değeri $\leq 0,5$ MoM olarak alındığında IUGR, SGA, GDM, EDT, erken doğum eylemi, EMR, oligohidroamniyoz, polihidroamniyoz gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamamıştır. Çalışmamızda baktığımız diğer gebelik komplikasyonları GHT, preeklampsi, intrahepatik kolestaz,

plasenta previa, plasenta akreata) ile düşük PAPP-A MoM değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda serbest β -hCG için düzeltilmiş sınıır değer $\geq 2,5$ MoM olarak alınmış olup irdelediğimiz gebelik sonuçları ile anlamlı birliktelik saptanmamıştır. Çalışmamızı mevcut literatür bilgileri desteklemekte olup bu konu ile ilgili daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın küçük bir popülasyonda yapılması, tek merkez olması ve retrospektif olması dezavantajdır. Daha büyük popülasyonlarda, prospektif ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır

Etik: Bu çalışmanın etik kurulu alınmıştır.

Ethics committee approval had been taken.

Yazar katkı durumu; Çalışmanın konsepti; VÖ, İK, HAT, dizaynı; VÖ, İK, HAT, Literatür taraması; VÖ, İK, HAT, verilerin toplanması ve işlenmesi; VÖ, İK, HAT, istatistik; VÖ, İK, HAT, yazım aşaması; VÖ, İK, HAT.

Author contribution status; The concept of the study; VÖ, İK, HAT, design; VÖ, İK, HAT, literature review; VÖ, İK, HAT, collecting and processing data; VÖ, İK, HAT, statistics; VÖ, İK, HAT, writing phase; VÖ, İK, HAT.

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

The author declares no conflict of interest.

Finansal Destek: yoktur / Funding: none

doi: <https://doi.org/10.33713/egetbd.1139461>

KAYNAKLAR

1. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, et al. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (the FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(4):1446-14doi:10.1016/j.ajog.2004.06.052
2. Krantz D, Goetzl L, Simpson JL, et al. Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin-beta, pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(4):1452-14doi:10.1016/j.ajog.2004.05.068
3. Scott F, Coates A, McLennan A. Pregnancy outcome in the setting of extremely low first-trimester PAPP-A levels. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2009;49(3):258-2doi:10.1111/j.1479-828X.2009.01001.x
4. Kajimaa M, Ulander VM, Hämäläinen E, et al. The risk of

adverse pregnancy outcome among pregnancies with extremely low maternal PAPP-A. *Prenat Diagn.* 2016;36(12):1115-11doi:10.1002/pd.4946

5. Spencer CA, Allen VM, Flowerdew G, Dooley K, Dodds L. Low levels of maternal serum PAPP-A in early pregnancy and the risk of adverse outcomes. *Prenat Diagn.* 2008;28(11):1029-10doi:10.1002/pd.2116

6. Livrinova V, Petrov I, Samardziski I, et al. Obstetric Outcome in Pregnant Patients with Low Level of Pregnancy-Associated Plasma Protein A in First Trimester. *Open Access Maced J Med Sci.* 2018;6(6):1028-10Published 2018 Jun doi:10.3889/oamjms.2018.238

7. Sirikunalai P, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, et al. Associations between maternal serum free beta human chorionic gonadotropin (β -hCG) levels and adverse pregnancy outcomes. *J Obstet Gynaecol.* 2016;36(2):178-1doi:10.3109/01443615.2015.1036400

8. Cignini P, Maggio Savasta L, Gulino FA, et al. Predictive value of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) and free beta-hCG on fetal growth restriction: results of a prospective study. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;293(6):1227-12doi:10.1007/s00404-015-3947-z

9. Westergaard JG, Sinosich MJ, Bugge M, Madsen LT, Teisner B, Grudzinskas JG. Pregnancy-associated plasma protein A in the prediction of early pregnancy failure. *Am J Obstet Gynecol.* 1983; 145: 67-9.

10. Ong CY, Liao AW, Spencer K, Munim S, Nicolaidis KH. First trimester maternal serum free beta human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. *BJOG.* 2000 Oct;107(10):1265-doi: 10.1111/j.1471-0528.2000.tb11618.x. PMID: 11028579.

11. Pihl K, Sørensen TL, Nørgaard-Pedersen B, et al. First-trimester combined screening for Down syndrome: prediction of low birth weight, small for gestational age and pre-term delivery in a cohort of non-selected women. *Prenat Diagn.* 2008;28(3):247-2doi:10.1002/pd.1946

12. Spencer K, Cowans NJ, Molina F, Kagan KO, Nicolaidis KH. First-trimester ultrasound and biochemical markers of aneuploidy and the prediction of preterm or early preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 Feb;31(2):147-doi: 10.1002/ug.51PMID: 17992705.

13. Ananth CV, Getahun D, Peltier MR, Salihu HM, Vintzileos AM. Recurrence of spontaneous versus medically indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 Sep;195(3):643-doi: 10.1016/j.ajog.2006.05.0PMID: 16949395.

14. Kim YM, Bujold E, Chaiworapongsa T, et al. Failure of physiologic transformation of the spiral arteries in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(4):1063-10doi:10.1067/s0002-9378(03)00838-x

15. Spencer CA, Allen VM, Flowerdew G, Dooley K, Dodds L. Low levels of maternal serum PAPP-A in early pregnancy and the risk of adverse outcomes. *Prenat Diagn.* 2008 Nov;28(11):1029-doi: 10.1002/pd.21PMID: 18925584.

16. D'Antonio F, Rijo C, Thilaganathan B, et al. Association

between first-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and obstetric complications. *Prenat Diagn.* 2013;33(9):839-8doi:10.1002/pd.4141

17. Ranta JK, Raatikainen K, Romppanen J, Pulkki K, Heinonen S. Decreased PAPP-A is associated with preeclampsia, premature delivery and small for gestational age infants but not with placental abruption. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;157(1):48-doi:10.1016/j.ejogrb.2011.03.004

18. Goetzinger KR, Singla A, Gerkowicz S, Dicke JM, Gray DL, Odibo AO. The efficiency of first-trimester serum analytes and maternal characteristics in predicting fetal growth disorders. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 Oct;201(4):412.e1-doi: 10.1016/j.ajog.2009.07.0Epub 2009 Aug PMID: 19716535.

19. Savvidou MD, Syngelaki A, Muhaisen M, Emelyanenko E, Nicolaides KH. First trimester maternal serum free β -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *BJOG.* 2012 Mar;119(4):410-doi: 10.1111/j.1471-0528.2011.03253.x. PMID: 22324916