

Birinci Trimester Tarama Testi Belirteçlerinin İntrauterin Gelişme Geriliği İle İlişkisi ve Neonatal Sonuçları Üzerine Etkisi***The Effect Of First Trimester Screening Markers On Intrauterine Growth Retardation And On Poor Neonatal Outcome***Yusuf MADENDAĞ¹, İlknur ÇÖL MADENDAĞ¹, Nuri DANIŞMAN²¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Doğum Kliniği, Kayseri, Türkiye²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Ankara, Türkiye**ÖZ**

Giriş: Birinci trimesterde fetal nuchal translucency (NT), free human chorionic gonadotropin- β (free- β hCG) ve pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) değerlerini araştırarak, trizomi-21'in erken tanısında tanıma sağlanabilir. Bu test ile diğer kromozomal anomaliler, intrauterin gelişme geriliği (IUGG) ve preterm eylem gibi perinatal riskler de belirlenebilir. Amacımız, IUGG tanısı alıp birinci trimester tarama testlerine ulaşabildiğimiz gebelerin postpartum sonuçları ile test sonuçlarını karşılaştırarak, IUGG'nin önceden tahmininin mümkün olup olmadığını araştırmaktır. Ayrıca yine bu markerleri kullanarak IUGG'li gebelerde kötü perinatal sonucun önceden tahmin edebilme başarısını ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma retrospektif olarak 2 yıllık bir zaman diliminde, bir eğitim ve araştırma hastanesinde yapıldı. Veritabanı ve hasta dosyalarında tetkikler sonrası IUGG tanısı koyulan ve bunlardan birinci trimester tarama testlerine ulaşabildiğimiz, gebelik haftası 36-41 arasında doğum yapanlar çalışma grubunu, ayrıca sağlıklı gebeliğin ardından 36-41 haftalar arasında sağlıklı bebek dünyaya getiren ve tarama testlerine ulaşabildiğimiz gebeler de kontrol grubunu oluşturdu.

Bulgular: Toplam 184 gebe bilgilerine ulaşıldı, 85'i IUGG iken, buna karşılık 99'i sağlıklı gebe kontrol grubu olarak değerlendirildi. Birinci trimester tarama testi parametreleri karşılaştırıldığında, ortalama PAPP-A değeri kontrol grubunda hasta grubuna göre daha yüksekti ($p=0.019$). Free β -hCG de kontrol grubunda daha yüksekti ($p=0.037$). Gruplar arasındaki kilo, yaş ve sigara farkı için gerekli düzeltmeler yapıldıktan sonra sadece PAPP-A anlamlı bulundu. Test belirteçlerinin IUGG'de kötü neonatal sonucu öngörme başarısı ise anlamsızdı.

Sonuç: Özet olarak belirtirsek birinci trimester düşük serum PAPP-A seviyesi gebeliğin geç döneminde ortaya çıkabilecek IUGG'ni yüksek oranda önceden işaret edebilir. Kötü neonatal sonucu öngörmeye ise birinci trimester tarama testinde kullanılan belirteçlerin hiçbiri başarılı olamadı.

Anahtar Kelimeler: İntrauterin gelişme geriliği, birinci trimester tarama testi, PAPP-A, β -hCG

ABSTRACT

Aim: Early identification of trisomy 21 can be achieved by investigating fetal nuchal translucency (NT), free human chorionic gonadotropin- β (free- β hCG) and pregnancy-associated plasma protein (PAPP-A) levels in first trimester. With this test, perinatal risks such as other chromosomal anomalies, intrauterine growth retardation (IUGR) and preterm labor can be determined. Our aim was to investigate whether first trimester test markers were successful in predicting IUGR. In addition, another aim was to reveal using these markers whether success of prediction of poor pregnancy outcome in patients with IUGR.

Material and Methods: This study was done in an university hospital, retrospectively, with two group (IUGR and healthy groups). Patients in both groups were delivered between 36-41th gestational weeks and performed first trimester screening test.

Results: A total of 184 pregnant women were reached, 85 were IUGR, while 99 were healthy pregnant control group. When the first trimester screening test parameters were compared, PAPP-A and free β -hCG were found to be statistically significant decline in the IUGR group compared with controls ($p=0.019$, $p=0.037$, respectively). However only low PAPP-A level was found to be significant after age and smoking and weight correction was done statistically.

Conclusion: In summary, the first trimester low serum PAPP-A level may indicate IUGR which may occur during the late period of pregnancy. None of the markers used in the first trimester screening test on the poor neonatal outcome were successful.

Keywords: Intrauterine growth retardation, first trimester screening test, PAPP-A, β -hCG

Yazışma Adresi/Correspondence Address:

Yusuf MADENDAĞ

MKP Bulvarı Kocasinan Kayseri /Türkiye

Tel/Phone: +90 505 501 13 40

E-mail: yusufmadendag@gmail.com

Geliş Tarihi : 18/12/2017

Kabul Tarihi : 25/03/2018

GİRİŞ

İntrauterin büyüme ve gelişme geriliği (IUGG) fetusun tahmini kilosunun beklenenin ve genellikle 10. persentilin altında olduğu durumları tanımlar. Fetüsün inutero büyümesi birçok faktörden etkilenmektedir. İntrauterin gelişmenin devam etmesi yeterli oksijen ve besin desteği ile mümkün olmaktadır. Bu durum uteroplasental dolaşımın gebelik boyunca devam eden değişim ve gelişimi ile gerçekleşmektedir. IUGG saptanan fetüslerde fetal ve perinatal ölümle sık karşılaşılmaktadır (1). Perinatal mortalite ve morbiditeyi olumsuz yönde etkileyen IUGG'nin saptanarak uygun şekilde takibinin yapılması önemlidir.

Antenatal takipte uygulanan tarama testlerinin bir kısmı da birinci trimester tarama testleridir. Bu test, gebelikte 11-14. haftalar arasında trizomi-18, 21'in değerlendirilmesinde kullanılır (2). Birinci trimesterde fetal nuchal translucency (NT), free human chorionic gonadotropin- β (free- β hCG) ve pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) değerlerini araştırarak, trizomi-21 ve 18'in erken tanısında daha etkili olunabilir ve daha az invaziv girişimle tanıma sağlanabilir. Bu test ile diğer kromozomal anomaliler, IUGG ve preterm eylem gibi perinatal riskler de belirlenebilir. Benzer bir şekilde yüksek HCG seviyeleri artan sıklıkta gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, preterm doğum ve fetal kayıp ile ilişkili bulunmuştur (3-4). Yüksek HCG ve düşük PAPP-A seviyeleri bazı plasental patolojilerde de ortaya çıkabilir (5-6).

Bizim bu çalışmada amacımız, IUGG tanısı alıp birinci trimester tarama testlerine ulaşabildiğimiz gebelerin postpartum sonuçları ile test sonuçlarını karşılaştırarak, IUGG'nin önceden tahmininin mümkün olup olmadığını araştırmaktır. Ayrıca yine bu belirteçleri kullanarak IUGG'li gebelerde kötü neonatal sonucun önceden tahmin edebilme başarısını ortaya koymaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma retrospektif olarak 2 yıllık bir zaman diliminde bir eğitim ve araştırma hastanesine başvuran gebelerin bilgilerine hastane veritabanı ve dosya kayıtlarından ulaşılarak, etik kurul kararından sonra yapıldı. Gerekli tetkikler sonrası IUGG tanısı koyulan ve bunlardan birinci trimester tarama testlerine ulaşabildiğimiz, gebelik haftası 36-41 arasında doğum yapanlar çalışma grubunu, ayrıca sağlıklı gebeliğin ardından 36-41 haftalar arasında sağlıklı bebek dünyaya getiren ve tarama testlerine ulaşabildiğimiz gebeler de kontrol grubunu oluşturdu.

Hastaların gebelik haftası, son adet tarihine göre hesaplandı ve erken dönem ultrason ölçümleri ile onaylandı. Çalışmaya alınan gebelerin hiçbirinde kötü obstetrik öykü, maternal veya fetal problem mevcut değildi. Takiplerinde çoğul gebelik, anöploidi, nöral tüp defekti, abdominal duvar defekti ya da ciddi anatomik defektler, diabetes mellitus, gebeliğin induklediği hipertansiyon, preeklampsi, erken membran rüptürü ve kronik maternal hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı.

İntrauterin büyüme ve gelişme geriliği tanısı, erken gebelik haftası ultrasonografisi ile hesaplanan gebelik haftasına göre tahmini doğum ağırlığının 10.persentilin altında olması halinde plasentası normal yerleşimli olan gebelere konuldu. Antenatal vizitlerde anne serumundan TORCH antikorları bakılarak, serolojik olarak intrauterin enfeksiyon saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Tüm gebelerden 24-28.gebelik haftalarındaki antenatal vizitlerinde 50 gr OGTT istendi. Testlerde bozukluk olanlar çalışmaya dâhil edilmedi.

Doğum sonrası bebeklerin kilolarına ve Apgar'larına bakıldı. Genel durumu

anne yanına verilemeyecek durumda olanlar, yenidoğan yoğun bakım ünitesine alındı. Kötü neonatal sonuç kriteri olarak; respiratör distres sendromu, nekrotizan enterokolit, intraventricüler hemoraji, polisitemi, hipoglisemi, perinatal ölüm ve doğum ağırlığı haftasına göre 3. persentilin altında kalan ciddi IUGG olan vakalar alındı. Çalışmaya dahil edilen gebelerden birinci trimester tarama testi olarak gebelik yaşı 11 hafta-13hafta 6 gün arasında olanlardan ense saydamlığı (NT), PAPP-A ve free β -hCG bakıldı.

NT ölçümü 11 hafta ile 13 hafta 6 gün arasında olanlardan ultrason ile fetüs normal longitudinal CRL ölçüm pozisyonunda iken ense saydamlığı milimetre cinsinden ölçüldü. Bulunan değer yaş, kilo ve gebelik haftasına göre düzeltilmiş MoM (multiple of the median) değeri olarak kaydedildi.

PAPP-A, free β -hCG değerleri, uygun haftada alınan anne venöz kanı örneklerinden çalışıldı. Ultrasonografikasyonun ardından hemolizli ve lipemik olmayan serum örnekleri alındı. Markerlerin ölçümü için de Immulite 2000 firmasının kiti kullanıldı, solid-phase, enzyme-labeled chemiluminescent immunometric assay tekniği ile ölçüm yapıldı. Kiti sensitivitesi PAPP-A için 0.025 mIU/ml'dir, free β -hCG için 1 ng/ml. Bulunan değerler yaş, kilo ve gebelik haftasına göre düzeltilmiş MoM değerleri olarak kaydedildi.

İstatistiksel analiz:

Verilerin analizi SPSS 11.5 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL, United States) paket programında yapıldı. Sürekli ölçümlü değişkenlerin dağılımının normale uygun olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli ölçümlü değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (minimum - maksimum) olarak nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterildi.

Gruplar arasında normal dağılan sürekli ölçümlü değişkenler yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olup olmadığı Student's t test ile normal dağılmayan sürekli ölçümlü değişkenler yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testi ile değerlendirildi.

IUGG gelişimini öngörmeye birinci trimester tarama testi bileşenlerinin belirleyici olup olmadığı ROC eğrisi altında kalan alan hesaplanarak değerlendirildi. Eğri altında kalan alanın önemli bulunması halinde IUGG yanıtı öngörmeye her bir bileşene ilişkin en iyi kesim noktası Youden İndeksi kullanılarak saptandı. Ayrıca, bu noktaya ilişkin duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif tahmini değerler hesaplandı. Nominal değişkenler Pearson'un Ki-kare testi ile karşılaştırıldı.

Anne yaşı, kilosu ve sigaraya göre düzeltme yapıldığında test bileşenlerinin IUGG gelişimi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkilerinin devam edip etmediği Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon analizi ile araştırıldı. Her bir bağımsız değişkene ait Odds Oranı, %95 Güven Aralığı ve önemlilik düzeyleri hesaplandı. $p < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Birinci trimester tarama testi uygulanan toplam 184 gebe bilgilerine ulaşıldı, bunların 85'i IUGG iken, buna karşılık 99'u sağlıklı gebe kontrol grubu olarak değerlendirildi. Kontrol grubunda ortalama yaş 26.11 iken IUGG'li gebelerde 25.31 idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.03$). IUGG'li gebelerin, normal gebelere göre kiloları daha düşüktü ($p < 0.001$). Sigara içimi IUGG grubunda daha yüksek idi. Demografik özellikler Tablo-1 de özetlenmiştir.

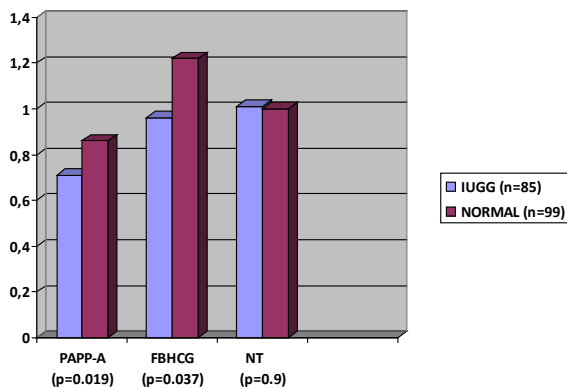
Tablo 1: Demografik özellikler

	KONTROL (n=99)	IUGG (n=85)	P
YAŞ	26.11±5.4	25.31±4.9	0.03
GRAVİDA	1.89±0.9	1.88±1.1	0.271
PARİTE	0.64±0.7	0.59±0.8	0.344
YAŞAYAN	0.64±0.6	0.54±0.75	0.123
ABORT	0.21±0.4	0.27±0.62	0.247
MATERNAL KİLO	61.92±10	56.33±8.9	<0.001
SİGARA	3(%3)	7(%8.2)	0.03

*Değerler ortalama ± standart sapma (mean ± SD) olarak verilmektedir.

Birinci trimester tarama testi parametreleri karşılaştırıldığında, PAPP-A normal grupta ortalama 0.86 MoM, hasta grupta 0.71 MoM idi ($p=0.019$). Free β -hCG normal grupta ortalama 1.22 MoM, hasta grupta 0.96 MoM idi ($p=0.037$). PAPP-A ve free β -hCG'nin IUGG grubunda kontrole göre daha düşük çıkması istatistiksel olarak anlamlı iken, NT ise her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmadı ($p=0.9$) (Şekil 1). PAPP-A için 5. persentil olan 0.34 MoM değeri cut-off olarak alındığında; %18.8 sensitivite, %95 spesifite ve %76.2 pozitif prediktif değer ile normal gebeler IUGG olan gebelerden ayrılabilmektedir. Free β -hCG için 5. persentil olan 0.38 MoM değeri cut-off olarak alındığında; %11.8 sensitivite, %95 spesifite ve %66.7 pozitif prediktif değer ile IUGG olan gebeler önceden saptanabilir.

Çalışmaya dâhil edilen gebelerin demografik özellikleri arasında yaş, sigara ve kilo açısından gruplar arasında istatistiksel fark vardı. Bu özelliklerin belirleyicilerimizin üzerine olan etkileri kaldırıldığında; PAPP-A'nın 0.34 MoM değerinin altında olmasının, IUGG gelişimi üzerindeki anlamlı etkisi devam etti (OR=3.89 %95 CI,1.33-11.32 $p=0.013$). Aynı demografik özelliklere göre düzeltme yapıldığında free β -hCG'nin ise IUGG gelişimi üzerindeki anlamlı etkisini kaybettiği saptandı ($p=0.251$). Bu üç marker içerisinde IUGG ihtimalini en fazla etkileyen PAPP-A idi ($W=6.20$). PAPP-A, free β -hCG ve NT değerlerini kombine ettiğimizde %27.1 sensitivite, %91.9 spesifite ve %74.1 PPV ile IUGG' i öngörme başarısı gösterdi (Tablo-2).

Şekil 1: İlk trimester tarama testinin IUGG öngörme başarısı**Tablo 2:** Tek değişkenli analizler ve kombine test sonucunda IUGG olmayı öngörmeye ikili test bileşenlerine ilişkin performans ölçütleri (%5 false pozitivite ile)

	Duyarlılık	Seçicilik	PPV ^b	NPV ^c
PAPP-A (<0.34)*	%18.8	%95	%76.2	%57.7
free β -hCG (<0.38)*	%11.8	%95	%66.7	%55.6
NT (<0.58)*	%5.9	%95	%55.6	%54.3
İkili test ^a	%27.1	%91.9	%74.1	%59.5

* () içindeki değerler MoM değerleri olarak verilmiştir. a PAPP-A+ free β -hCG + NT, b Pozitif Tahmini Değer, c Negatif Tahmini Değer

IUGG olan gebeler grubu içinde birinci trimester tarama testi 85 hastaya yapıldı. Bunlardan 52 tanesi iyi, 33 tanesine de kötü neonatal sonuca sahipti (8 respiratör distres sendromu, 1 nekrotizan enterokolit, 1 intraventricüler hemoraji, 7 polisitemi, 6 hipoglisemi, 2 mekonyum aspirasyon sendromu, 1 perinatal ölüm ve 7 diğer nedenler). Bu gruplar arasında PAPP-A ve free β -hCG değerleri her iki grupta da aynı idi. NT düzeyi ise iyi neonatal sonuç grubunda kötü neonatal sonuç grubuna göre anlamlı oranda yüksekti ($p=0.02$) (Tablo 3).

Tablo 3: İntrauterin gelişme geriliği olan grupta birinci trimester tarama testinin kötü perinatal sonuca etkisi

	İyi sonuç (n=52)	Kötü sonuç (n=33)	P
PAPP-A (MoM)	0.63 (0.13-4.14)	0.66 (0.15-1.63)	0.993
free β -hCG (MoM)	0.98 (0.19-2.96)	0.74 (0.26-2.79)	0.308
NT (MoM)	0.95 (0.16-1.42)	1.08 (0.64-1.77)	0.020

Not: Median değerler ve parantez içindeki değerler minimum-maksimum olarak ifade edilmiştir.

Yaşa, kiloya ve sigaraya göre düzeltme yapıldığında tek başına anlamlı olan NT değerlerindeki fark değerini tamamen kaybetmektedir. Birinci trimester tarama testi belirteçlerinin hiçbiri düşük yalancı pozitiflik ile kötü perinatal sonucu öngörmeye başarılı olamadılar. Kombine testin sensitivitesi de %3 idi (Tablo 4).

Tablo 4: Tek değişkenli analizler ve kombine test sonucunda IUGG'li grupta kötü perinatal sonuca sahip olmayı öngörmeye ikili test bileşenlerine ilişkin performans ölçütleri

	Duyarlılık	Seçicilik	PPV ^b	NPV ^c
PAPP-A (<0.34)	%18.2	%80.8	%37.5	%60.9
free β -hCG (<0.38)	%15.2	%90.4	%50.0	%62.7
NT (<0.58)	%0	%90.4	%0	%58.8
İkili test ^a	%3.0	%96.2	%33.4	61.0

* () içindeki değerler MoM değerleri olarak verilmiştir.

a PAPP-A+ free β -hCG + NT,

b Pozitif Tahmini Değer

c Negatif Tahmini Değer

TARTIŞMA

Çalışmamızda anne yaşı, anne kilosu ve sigara içimi dışında diğer demografik özelliklerde fark yoktu. Sigara içimi IUGG olan grupta daha fazlaydı. Maternal kilo hasta grupta daha düşüktü. Bunlarda klinik olarak beklenen bulguları. Çalışmamızın güvenilirliğini arttırmak için yaş, sigara ve maternal kilo düzeltmesi yapılmıştır.

Bu çalışmada erken gebelikte maternal dolaşımında bulunan bazı fetoplansental kaynaklı PAPP-A ve hCG gibi trofoblast kaynaklı steroidlerin ve/veya proteinlerin geç gebelikteki kötü perinatal sonuçların göstergesi olabilir hipotezine dayanılarak yola çıkıldı. Birinci trimester tarama testi belirteçleri olan PAPP-A, free β -hCG ve NT yaş, sigara ve kilo ve gebelik yaşı düzeltmesine göre uyarlanmış MoM değerlerini kullanarak önemli farklar bulduk.

Literatürde bu markerlerin IUGG olan gebeleri önceden belirleyebilmesini araştıran az sayıda yayın mevcuttur. Bunlarda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Morssink ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gebelik yaşına göre 5. persentilin

altında ağırlık ile doğan 73 bebek ile 87 adet normal kilo ile doğan bebeğin ilk trimester PAPP-A seviyeleri karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark bulunamamıştır (7). Bununla beraber bir başka çalışmada Pedersen ve arkadaşları, doğum kilosu ile erken gebelik PAPP-A seviyeleri arasında pozitif korelasyon bulmuşlar (8). Ong ve arkadaşları çalışmalarında, düşük PAPP-A seviyeleri ile IUGG arasında ilişki bulmuşlar (9). Bu çalışmalarda sigara ve maternal kilo ile ilgili düzeltmeler yapılmamıştır.

15 ayrı hastanede 8839 gebede Smith ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 370 IUGG olan hasta grubunda PAPP-A ve free β -hCG seviyelerini karşılaştırmışlar; hasta grupta anlamlı derecede düşük bulmuşlar (10). Bir başka çalışmada Yaron ve arkadaşları, içinde IUGG'de olan 1622 gebe incelemiş çalışmada gruplar arası PAPP-A, free β -hCG ve fetal NT seviyeleri bakılmış, sadece PAPP-A seviyesinin 0.50 MoM değerinin altında IUGG'ni saptamada 3.3 kat anlamlı olduğunu bulmuşlar (11). David Krantz ve arkadaşları, 384'ü IUGG olmak üzere toplam 5815 gebe üzerinde kötü gebelik sonuçlarında belirteçleri test etmişler. IUGG olan grupta PAPP-A'nın 1. persentil olan 0.29 MoM değerinin altında 5.4 odds ratio (OR) değeri ile %3.3 sensitivite, %99.3 spesifite ve %24.1 pozitif prediktif değer (PPV) ile IUGG'ni öngörme başarısı göstermiş. Free β -hCG ise yine 1. persentil olan 0.21 MoM değerinin altında olmak koşuluyla 2.7 OR değeri ile %2 sensitivite, %99.2 spesifite ve %14.3 PPV ile IUGG öngörme başarısı göstermiş (12). Bizim çalışmamızda, literatüre benzer şekilde birinci trimester de bakılan düşük seviyelerdeki PAPP-A ve free β -hCG nin IUGG öngörücülüğünün yüksek olduğu bulundu. NT değerinin ise bu konuda önemi olmadığını bulduk. Birçok çalışmada free β -hCG seviyeleri ile IUGG arasında ilişki olmamasına rağmen hem bizim çalışmamızda hem de David Krantz ve arkadaşlarının çalışmasında önemli oranda ilişki vardı.

Hem PAPP-A hem de free β -hCG sınıyotroblastlar tarafından sentezlenir (13,14). Bunlar farklı patofizyolojik mekanizmalar ile ilk trimesterdeki trofoblast fonksiyonu ile geç dönemdeki kötü perinatal sonucu yansıtır. PAPP-A'nın trofoblast fonksiyonunun regülasyonunda özel bir yeri vardır. PAPP-A insulin like growth faktör binding protein (IGFBP) için bir proteazdır (15). PAPP-A eksikliğinde IGFBP yıkılamayacağı için seviyesi artar. Seviyesi artan IGFBP daha fazla IGF-1 ve IGF-2 bağlar. Serbest halde bulunan IGF azalacağı için fetal büyümeyi olumsuz etkiler. (16,17). IGF trofoblastlardan glukoz ve amino asid emilimini kontrol eder (18) ve desiduada trofoblast invazyonunu otokrin ve parakrin olarak kontrol eder (19).

Birinci trimester tarama markerlerini IUGG için kombine eden benzer bir çalışmada; David Krantz ve ark. PAPP-A için sensitivitesi en yüksek 0.45 (5. persentil) MoM değerinin altı ve free β -hCG için sensitivitesi en yüksek olan 0.21 (1. persentil) MoM değerinin altı NT ile beraber kombine edildiğinde %11.2 sensitivite, %95.3 spesifite ve %13.8 PPV (12) ile çalışmamıza benzer sonuçlar gösteriyordu.

Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalar ile paralel seyretmiştir. Biyokimyasal markerlerin çeşitliliğine ve ultrason markerleri ile değişik şekilde kombinasyona rağmen günümüze kadar şu iki kriteri kapsayan kombinasyonu bulmak mümkün olmamıştır.

1. %5 yalancı pozitiflikte yüksek sensitivite ve spesifite ile yüksek PPV ve NPV
2. Seçilmemiş gebe popülasyonunda IUGG'ni öngörmeye yönelik bir tarama testi.

Literatürdeki çalışmalarda genelde 2-7 yıl arasında 1-15 merkez arasında yapıldığı için ve genelde tüm kötü gebelik sonuçları olan preeklampsi, IUGG, preterm eylem, erken membran rüptürü vs. çalışmaya aldıkları için ve tüm haf-

talardaki doğumları aldıkları için sayıca bizim çalışmamızdan fazla görünüyor. Bazı çalışmalar sigara içimi, maternal kilo ve yaş değişimleri ile ilgili düzeltme yapmamışlar. Bizim çalışmamızda sadece IUGG ve bunun sonucunda meydana gelen kötü perinatal sonuçlar dahil edildi. Ayrıca prematürite etkileriyle karışmaması için sadece 36 hafta ve üzerinde doğum yapanlar çalışmaya alındı.

Bizim çalışmamızın ikinci amacı olan ilk trimester tarama testlerini kullanarak IUGG olan hastalardaki kötü perinatal sonucu öngörme başarısını belirlemektir. Kötü perinatal sonuca ait IUGG olan fetüsleri, perinatal sonucu iyi olan IUGG olan fetüslerle karşılaştırdık. Çalışmamızda her iki grup arasında PAPP-A, free β -hCG ve NT değerlerinin önemli bir fark oluşturmadığını ve kombine testin kötü perinatal sonucu öngörmeye başarısız olduğunu bulduk. Literatürde birinci trimester tarama testleri markerleri olan PAPP-A, free β -hCG ve NT değerlerini kullanarak IUGG olan gebelerde kötü perinatal sonuçları önceden tahmin etme başarısını araştıran bir başka çalışmaya rastlamadık. Bu nedenle bizim çalışmamız bu konuda yapılmış tek çalışma olması yönünden önemlidir.

SONUÇ

Özet olarak belirtirsek ilk trimester düşük serum PAPP-A seviyesi gebeliğin geç döneminde ortaya çıkabilecek IUGG gibi kötü gebelik sonucunu yüksek oranda önceden işaret edebilir. PAPP-A, free β -hCG ve NT nin IUGG için sensitivitesi %27.1, spesifitesi %91.9 ve pozitif prediktif değeri %74.1 olarak bulduk.

Çalışmamızın ikinci kısmında sadece IUGG olan grubu, iyi perinatal sonucu olan bebeklere sahip grup ile kötü perinatal sonucu olan bebeklerin oluşturduğu iki gruba ayırdık ve markerlerimizin etkilerini karşılaştırdık. Kötü perinatal sonuç üzerine ilk trimester tarama testinde kullanılan markerlerin hiçbirinde başarılı sonuç yoktu. Literatürde buna benzer çok az çalışma mevcuttur. Bu konuda hasta sayısını artırılarak yapılan daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Zeitlin J, El Ayoubi M, Jarreau PH, Draper ES, Blondel B, Künzle W et al. Impact of fetal growth restriction on mortality and morbidity in a very preterm birth cohort. *The Journal of pediatrics* 2010;157:733-39.
2. Nicolaidis KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191: 45-67.
3. Onderoglu LS, Kabukcu A. Elevated second trimester human chorionic gonadotropin level associated with adverse pregnancy outcome. *Int J Gynecol Obstet* 1997;56:245-9.
4. Gonen R, Perez R, David M, Dar H, Merksamer R, Sharf M. The association between unexplained second-trimester maternal serum hCG elevation and pregnancy complications. *Obstet Gynecol* 1992;80:83-6.
5. Yaron Y, Heifetz S, Ochshorn Y, Lehavi O, Urtreger A. Decreased first trimester PAPP-A is a predictor of adverse pregnancy outcome. *Prenatal Diagnosis* 2002;22:778-82
6. Bartha JL, Romero-Carmona R, Escobar-Llompert M, Paloma-Castro O, Comino-Delgado R. Human chorionic gonadotropin and vascular endothelial growth factor in normal and complicated pregnancies. *Obstetrics & Gynecology* 2003;102: 995-99.

7. Morssink LP, Kornman LH, Hallahan TW, Kloosterman MD, Beekhuis JR, de Wolf BT et al. Maternal serum levels of free beta-hCG and PAPP-A in the first trimester of pregnancy are not associated with subsequent fetal growth retardation or preterm delivery. *Prenat Diagn* 1998;18:147-52
8. Pedersen JF, Sorensen S, Ruge S. Human placental lactogen and pregnancy-associated plasma protein A in first trimester and subsequent fetal growth. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;74:505-8
9. 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;107:1265-70
10. Smith GC, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein a and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1762-7.
11. Yaron Y, Ochshorn Y, Heifetz S, Lehavi O, Sapir Y, Orr-Urtreger A. First trimester maternal serum free human chorionic gonadotropin as a predictor of adverse pregnancy outcome. *Fetal Diagn Ther* 2002;17:352-6
12. Krantz D, Goetzl L, Simpson JL, Thom E, Zachary J, Hallahan TW et al. First Trimester Maternal Serum Biochemistry and Fetal Nuchal Translucency Screening (BUN) Study Group. 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;191:1452-8
13. Wide M, Persson H, Lundkvist O, Wide L. Localization of mRNA for the beta-subunit of placental hCG by in situ hybridization. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1998;119:69-74
14. Bonno M, Oxvig C, Kephart GM, Wagner JM, Kristensen T, Sottrup-Jensen L et al. Localization of pregnancy-associated plasma protein-A and colocalization of pregnancy-associated plasma protein-A messenger ribonucleic acid and eosinophil granule major basic protein messenger ribonucleic acid in placenta. *Lab Invest* 1994;71:560-6
15. Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard HT, Sottrup-Jensen L, Gleich GJ, Hay SLG et al. The insulin-binding growth factor dependent insulin-binding growth factor binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is PAPP-A. *Proc Natl Acad Sci* 1999; 96:3149-53
16. Clemmons DR. Role of insulin-like growth factor binding proteins in controlling IGF actions. *Mol Cell Endocrinol* 1998;140:19-24
17. van Kleffens M, Groffen C, Lindenbergh-Kortleve DJ, van Neck JW, Gonzalez-Parra S, Dits N et al. The IGF system during fetal-placental development of the mouse. *Mol Cell Endocrinol* 1998;140:129-135
18. Kniss DA, Shubert PJ, Zimmerman PD, Landon MB, Gabbe SG. Insulinlike growth factors. Their regulation of glucose and amino acid transport in placental trophoblasts isolated from first-trimester chorionic villi. *J Reprod Med* 1994;39:249-56
19. Irwin JC, Suen LF, Martina NA, Mark SP, Giudice LC. Role of the IGF system in trophoblast invasion and pre-eclampsia. *Hum Reprod* 1990;14:90-6.