

İkiz gebeliklerde ilk trimester maternal serum PAPP-A ve serbest β -hCG ile SGA ilişkisi

Dilek Beker Şanlı¹, Kazım Kartkaya², Fezan Şahin Mutlu³

¹Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı, İstanbul

²Eskişehir Devlet Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı, Eskişehir

³Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Ana Bilim Dalı, Eskişehir

Özet

Amaç: İkiz gebeliklerde preterm doğum ve SGA gibi komplikasyonlar ile birinci trimester serum belirteçleri arasındaki ilişkinin belirlenmesi.

Yöntem: Bu çalışmada 86 ikiz gebelik yer almıştır. Tüm çalışma popülasyonu üç alt gruba ayrılmıştır; ileri derece preterm gebelikler (<32 hafta), preterm gebelikler (≥32 ve <37 hafta) ve term gebelikler (≥37 hafta). Çalışma grupları arasında PAPP-A, serbest β -hCG ve doğum kilosu persentili farklılıkları istatistiksel anlamlılık yönünden test edilmiştir.

Bulgular: Doğum kilosu persentillerine göre ileri derece preterm-preterm ve ileri derece preterm-term grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$). Her bir grup için PAPP-A ve serbest β -hCG medyanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Beşinci persentilin altındaki PAPP-A düzeyleri ikiz gebeliklerde düşük doğum kilosu persentilleri ile ilişkili bulunmuştur (OR=0.968, %95 CI 0.945-0.992, $p=0.008$). Fakat SGA bakımından serbest β -hCG ile anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Sonuç: İkiz gebeliklerde birinci trimester maternal serum PAPP-A düzeyleri SGA gibi gebelik komplikasyonlarının önceden belirlenmesinde kullanılabilir.

Anahtar sözcükler: Preterm, ikiz gebelik, SGA, PAPP-A, serbest β -hCG.

Abstract: Prediction of small for gestational age neonates in twin pregnancies by first trimester maternal serum PAPP-A and free β -hCG

Objective: To determine the association between first trimester serum markers and pregnancy complications such as SGA and preterm delivery in twin pregnancies.

Methods: The study included 86 multiple pregnancies. Total study population divided into three study groups as follows: very preterm pregnancies (<32 weeks), preterm pregnancies (≥32 and <37 weeks) and term pregnancies (≥37 weeks). PAPP-A, free β -hCG and birth weight percentile differences between study groups were tested for statistical significance.

Results: According to birth weight percentiles, there was statistically significant difference between very preterm-preterm and very preterm-term groups ($p<0.05$). PAPP-A and free β -hCG medians for each group were not significantly different ($p>0.05$). PAPP-A levels below 5th percentile were associated with low birth weight percentiles in twin pregnancies (OR=0.968, 95% CI for OR 0.945-0.992, $p=0.008$). However, significant association with free β -hCG was not found regarding SGA.

Conclusion: First trimester maternal serum PAPP-A can be used to predict pregnancy complications like SGA in twin pregnancies.

Keywords: Preterm, twin pregnancies, SGA, PAPP-A, free β -hCG.

Giriş

İkiz gebelik insidansı gebelik yaşının gecikmesi ve yardımcı üreme tekniklerinin kullanımına bağlı olarak

artmaktadır.^[1] Çoğul gebeliklerde perinatal komplikasyon riski tekil gebeliklere göre belirgin olarak artmıştır.^[2] İlk trimester tarama amaçlı ölçülen maternal se-



rum gebelikle ilişkili plazma protein A (PAPP-A) ve serbest beta-insan koryonik gonadotropini (serbest β -hCG) düzeyleri ile fetüs kaybı, düşük doğum ağırlığı (SGA), preterm doğum ya da preeklampsi gibi gebelik komplikasyonlarının gelişiminin ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[3]

Preterm doğum neonatal morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. 37 haftadan önce doğan bebeklerde sıklıkla respiratuar distres sendromu (RDS) gelişmekte ve genellikle düşük doğum ağırlığı (<2500 g) gözlenmektedir. Otuz yedinci haftadan önce doğan bazı bebeklerde ise ileri derecede düşük doğum ağırlığı (<1500 g) görülebilmektedir. Ulusal Sağlık İstatistikleri merkezinin verilerine göre Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm canlı doğumların %7.2'si düşük doğum ağırlıklı ve %1.3'ü ileri derecede düşük doğum ağırlıklıdır.^[4]

İkiz gebeliklerde, ikinci trimester serum belirteçlerine benzer şekilde birinci trimester serbest β -hCG ve PAPP-A düzeyleri yaklaşık iki kat daha yüksektir. Normal ikiz gebeliklerde yapılan çalışmalarda ortalama ilk trimester serbest β -hCG düzeyleri 1.86 multiple of median (MoM) ve PAPP-A düzeyleri 2.10 MoM bulunmuştur.^[5]

Literatürde yer alan birçok çalışmada prematüre doğum, SGA ve preeklampsi gibi gebelik komplikasyonlarında ilk trimester serum belirteçlerinin konsantrasyonlarının azaldığı gösterilmiştir.^[6-8]

Prematüre doğum ve SGA gibi gebelik komplikasyonları sağlık harcamaları açısından önemli bir ekonomik yük oluşturmaktadır.^[9] Sonuç olarak gebelik komplikasyonları yönünden yüksek riskli olan hastaları gebeliğin erken döneminde belirlemeyi sağlayacak faktörlerin bilinmesi, gerekli prenatal bakımın planlanmasına da yardımcı olacaktır.^[10]

Bu çalışmada amacımız ikiz gebeliklerde ilk trimester serum belirteçleri ile SGA ve preterm doğum gibi gebelik komplikasyonları arasındaki ilişkinin belirlenmesidir.

Yöntem

Bu çalışmada Eskişehir Devlet Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'na ilk trimester tarama testi için 2010-2012 yılları arasında başvuran 86 ikiz gebelik yer almıştır. Serbest β -hCG ve PAPP-A düzeyleri kemilüminesans metodu ile çalışan ve BIO-DPC firmasına ait IMMULITE 2000 (Diagnostic Product Corporation, Los

Angeles, CA, ABD) cihazında belirlenmiştir. Vakaların gebelik haftaları 11-13 (11 hafta+0 gün ve 13 hafta+6 gün) arasındadır. Çalışma popülasyonu üç çalışma grubuna ayrılmıştır: ileri derece preterm gebelikler (<32 hafta) 14 vaka, preterm gebelikler (≥ 32 ve <37 hafta) 54 vaka ve term gebelikler (≥ 37 hafta) 18 vaka.

Doğum kilosu persentilleri, daha önce kullanılan Babson ve Benda büyüme eğrilerinin yeni veriler ve yeni bir formatla düzenlenmesi ile oluşturulan Fenton TR büyüme eğrilerine göre değerlendirilmiştir.^[11] Çalışma grupları arasında PAPP-A, serbest β -hCG ve doğum kilosu persentili farklılıkları istatistiksel anlamlılık yönünden test edilmiş ve doğum kilosu persentilleri üzerinde PAPP-A ve serbest β -hCG'nin belirleyici etkisini görmek amacıyla istatistik analiz yapılmıştır. Bu çalışma Eskişehir Devlet Hastanesi etik kurulu tarafından onaylanmıştır.

İstatistik analizlerde SPSS IBM 20.0 yazılımı (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılmıştır. Doğum kilosu persentili, PAPP-A ve serbest β -hCG parametreleri normal dağılım göstermediği için Kruskal-Wallis *one way analysis of variance by ranks* uygulanmıştır. Belirtici istatistik olarak medyan değerleri verilmiştir. PAPP-A, serbest β -hCG ve SGA arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için *binary* lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. P değeri 0.05'ten küçükse ($p < 0.05$) istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Doğum kilosu persentillerine göre çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.015$) **Tablo 1**'de çalışma grupları doğum kilosu persentillerine göre karşılaştırılmıştır. İleri derece preterm-preterm grup ile ileri derece preterm-term grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.015$, $p=0.035$). Ancak preterm-term gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p=1.000$).

Tablo 1. Bebek kilolarına ait persentillerin gruplararası karşılaştırılması.

Gruplar	N	Medyan (Quartiles)	Karşılaştırma	p değeri
1. İleri preterm	14	43 (35-65)	1-2	0.015
2. Preterm	54	24.5 (11.5-40)	1-3	0.035
3. Term	18	24.0 (2.5-42.5)	2-3	1.000

Çalışma grupları arasında PAPP-A ve serbest β -hCG medyanları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.375$, $p=0.772$). Çalışma gruplarının PAPP-A ve serbest β -hCG medyanları **Tablo 2**'de gösterilmiştir.

PAPP-A ve serbest β -hCG persentilleri arasında SGA görülme oranı binary lojistik regresyon analizi ile karşılaştırılmıştır. Beşinci persentilin altındaki PAPP-A düzeyleri doğum kilosu persentilinde 1.033 kat düşüşe neden olmaktadır. Düşük ilk trimester PAPP-A düzeyleri ikiz gebeliklerde SGA için güçlü bir belirleyicidir (Odds oranı [OR]=0.968, %95 CI 0.945-0.992, $p=0.008$).

Serbest β -hCG'nin doğum kilosu persentilleri ile ilişkisi farklı persentiller *cut-off* olarak alındığında istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır. 25. persentilin altındaki serbest β -hCG düzeyleri doğum kilosu persentilinde 1.017 kat artışa (OR=1.017, 0.975-1.061, $p=0.425$) ve 95. persentilin üzerindeki serbest β -hCG düzeyleri doğum kilosu persentilinde 1.028 kat düşüşe (OR=0.973, 0.942-1.005, $p=0.103$) neden olmaktadır.

Tartışma

Prenatal tarama testleri ile fetal kromozomal anomaliler ya da nöral tüp defektleri açısından risk taşıyan fetüsler ve 3. trimester obstetrik komplikasyonları açısından risk taşıyan gebeler belirlenebilir. Maternal serum taraması erken tanı ile fetal morbidite ve mortaliteyi azaltmakta aynı zamanda uygun doğum stratejisinin belirlenmesine yardımcı olmaktadır.^[12] İlk trimester taramaların yapıldığı 10-14. haftalar komplikasyon riskinin erken belirlenmesi için de uygundur.^[10]

Anormal fetal büyüme paternleri SGA, gestasyonel yaşa göre büyük yenidoğan (LGA) perinatal morbidite ve mortalitenin önemli nedenleri arasındadır. Maternal demografik özellikleri kapsayan yeni büyüme eğrilerinin kullanımı ile SGA için belirlenme oranı artmıştır. İlk trimester PAPP-A ve doğum kilosu arasındaki pozitif ilişki tek bebek gebeliklerinde yapılan çok sayıda ça-

lışmada gösterilmiştir.^[6-8] Ancak serbest β -hCG ile doğum kilosu arasındaki ilişki net değildir.^[13] Bizim çalışmamızda çalışma grupları arasında doğum kilosu persentillerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$).

PAPP-A düzeylerinin 5. persentilin altında olması ile preterm doğum riskinde belirgin artış arasında ilişki olduğu Brameld ve ark.'nın çalışmasında belirtilmiştir.^[14] Laughon'un çalışmasında 25. persentilin altındaki serbest β -hCG düzeyleri, ileri derece preterm doğum ile ilişkili bulunmuş ancak preterm doğum ile ilişkili bulunmamıştır. PAPP-A ise ikiz gebeliklerde ileri derece preterm doğum riskinde artış trendi ile ilişkili bulunmuştur.^[15] Bizim çalışmamızda ikiz gebeliklerde her bir çalışma grubunda PAPP-A ve serbest β -hCG medyanları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Farklı PAPP-A düzeylerinde komplikasyon oranları karşılaştırıldığında en düşük PAPP-A konsantrasyonlarında gelişme geriliğinin en yüksek düzeyde olduğu görülmüştür.^[16] PAPP-A serbest IGF'lerin salınımını regüle eden trofoblast-spesifik bir proteindir. Erken gebelikte IGF fonksiyonunun kontrolü normal plasental perfüzyon için önemli olabilir. Prematüre doğum, SGA, preeklampsi gibi birçok gebelik komplikasyonu; serbest IGF konsantrasyonlarını ve plasental perfüzyonu etkileyen PAPP-A'nın proteaz aktivitesi ile ilişkili olabilir.^[6]

Çalışmamızda daha önce tekil gebeliklerde yapılan; SGA, prematüre doğum gibi gebelik komplikasyonlarının 1. trimesterde belirlenebileceği yönündeki çalışmalarla uyumlu olarak ikiz gebeliklerde de doğum komplikasyonlarının ilk trimesterde belirlenebileceği gösterilmiştir. Bu vakalar erken dönemde belirlenerek ileri testler önerilebilir ve gebeliğin kalan kısmında yakın takibe alınabilir. Bu çalışmada farklı PAPP-A ve serbest β -hCG persentillerinde gebelik komplikasyonlarının relatif insidansı karşılaştırılarak ilk trimester serum belirteçleri ile gebelik komplikasyonlarının insidansı arasındaki ilişki araştırılmıştır. Beşinci persentilin altındaki PAPP-A düzeylerinin doğum kilosu persentilinde 1.033 kat azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur. İkiz gebeliklerde düşük ilk trimester PAPP-A düzeylerinin SGA için güçlü bir belirleyici olduğu düşünülmektedir (OR= 0.968, %95 CI 0.945-0.992, $p=0.008$). Ancak serbest β -hCG'nin doğum kilosu persentili ile ilişkisi farklı persentiller *cut-off* alındığında istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır.

Tablo 2. İleri derece preterm, preterm ve term gruplara ait serum PAPP-A ve serbest β -hCG medyanları.

Gruplar	İleri preterm medyan (Quartiles)	Preterm medyan (Quartiles)	Term medyan (Quartiles)	p değeri
PAPP-A	5.2 (3.7-7.7)	6.7 (4.4-9.9)	5.62 (4.03-8.7)	0.375
β -hCG	53.4 (37-84.8)	57.1 (43.3-89)	64.6 (48.1-85.1)	0.772

Sonuç

Gebelik komplikasyonlarına bağlı mortalite ve morbiditenin sağlık harcamaları yönünden önemli bir ekonomik yük olduğu bilinmektedir. İkiz gebeliklerde perinatal mortalite riskinin çok daha yüksek olması nedeni ile yakın takip ve girişimsel işlemler açısından gerçek ihtiyacın belirlenmesi ve hastaların yönlendirilmesi oldukça önemlidir. Sonuç olarak çalışmamızda; ikiz gebeliklerde maternal serum PAPP-A'nın SGA için güçlü bir belirteç olduğu gösterilmiştir ve ikiz gebeliklerde SGA gibi doğum komplikasyonları için tarama parametresi olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Sperling L, Tabor A. Twin pregnancy: the role of ultrasound in management. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:287-99.
2. Lee YM, Goldman JC, D'alton ME. Multiple pregnancy. In: Queenan JT, Spong CY, Lockwood CJ (Eds). *Management of High-Risk Pregnancy: An Evidence-Based Approach*. 5th ed. London: Wiley-Blackwell; 2008: p. 304-15.
3. Kirkegaard I, Henriksen TB, Topping N, Uldbjerg N. PAPP-A and free β -HCG measured prior to 10 weeks is associated with preterm delivery and small-for-gestational-age infants. *Prenat Diagn* 2011;31:171-5.
4. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. Clinical Chemistry of Pregnancy*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006: p. 2166.
5. Malone FD, D'alton ME. Multiple gestation: clinical characteristics and management. In: Creasy RK, Resnik R, Iams JD, Lockwood CL, Moore TR (Eds). *Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2009: p. 453-59.
6. Ranta JK, Raatikainen K, Romppanen J, Pulkki K, Heinonen S. Decreased PAPP-A is associated with preeclampsia, pre-mature delivery and small for gestational age infants but not with placental abruption. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;157:48-52.
7. 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;49:258-62.
8. Peterson SE, Simhan HN. First-trimester pregnancy-associated plasma protein A and subsequent abnormalities of fetal growth. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:e43-5.
9. Spencer K, Cowans NJ, Molina F, Kagan KO, Nicolaides KH. First-trimester ultrasound and biochemical markers of aneuploidy and the prediction of preterm or early preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:147-52.
10. 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;28:1029-36.
11. Fenton TR. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. *BMC Pediatr* 2003;3:13.
12. Rose NC, Mennuti MT. Maternal serum screening for neural tube defects and fetal chromosome abnormalities. *West J Med* 1993;159:312-7.
13. Papastefanou I, Souka AP, Pilalis A, Eleftheriades M, Michalitsi V, Kassanos D. First trimester prediction of small-and large-for-gestation neonates by an integrated model incorporating ultrasound parameters, biochemical indices and maternal characteristics. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:104-11.
14. Brameld KJ, Dickinson JE, O'Leary P, Bower C, Goldblatt J, Hewitt B, Murch A, Stock R. First trimester predictors of adverse pregnancy outcomes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008;48:529-35.
15. Laughon SK, Rebarber A, Rolnitzky L, Fink L, Saltzman DH. Decreased first-trimester maternal serum free-beta subunit human chorionic gonadotropin and preterm birth in twin gestations. *Am J Perinatol* 2009;26:491-4.
16. Cowans NJ, Spencer K. First-trimester ADAM12 and PAPP-A as markers for intrauterine fetal growth restriction through their roles in the insulin-like growth factor system. *Prenat Diagn* 2007;27:264-71.