

# 11-14 hafta PAPP-A ve plasental volüm ölçümlerinin preeklampsi öngörüsündeki yeri

Öznur Dünder<sup>1</sup>, Yusuf Olgaç<sup>1</sup>, Deniz Acar<sup>2</sup>, Ali Ekiz<sup>2</sup>, Gökhan Yıldırım<sup>2</sup>, Ali Gedikbaşı<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

<sup>2</sup>Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Perinatoloji Ünitesi, İstanbul

## Özet

**Amaç:** Çalışmanın amacı 11+0 ile 13+6 gebelik haftaları arasında ölçülen düşük PAPP-A ve plasenta volümünün, preeklampsi gelişimindeki öngörüsünü ortaya koymak ve istatistiksel olarak bir fark olup olmadığını saptamaktır.

**Yöntem:** Gebeliğinin 11+0 ile 13+6 haftalarında rutin kontrol için hastanemize başvuran 740 gebenin, PAPP-A ve plasenta volümü değerleri ölçüldü. Beş yüz iki olgunun antenatal takipleri doğuma kadar başarı ile tamamlandı.

**Bulgular:** Gebeliğini tamamlayan 502 olgunun 460'ı preeklampsi-den etkilenmezken, 18'i gebeliğin 34. haftasından önce (erken preeklampsi), 24'ü ise 34. haftasında veya daha sonra (geç preeklampsi) doğumla sonuçlanacak şekilde preeklampsi tanısı aldılar. Geç preeklampsi grubunda ( $p<0.01$ ) ve etkilenmemiş grupta ( $p<0.001$ ) plasenta volümü ortalaması erken preeklampsi grubundan anlamlı olarak daha yüksekti. Geç preeklampsi ile etkilenmemiş grubun plasenta volümü değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu. PAPP-A MoM değerleri, geç preeklampsi grubunda ( $p<0.05$ ) ve etkilenmemiş grupta ( $p<0.001$ ), erken preeklampsi grubundan anlamlı olarak daha yüksekti. Geç preeklampsi ile etkilenmemiş grubun PAPP-A değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu

**Sonuç:** Çalışmamızda ortalama PAPP-A ve plasenta volümü ölçümleri preeklampsi grubunda, etkilenmemiş gruba göre anlamlı derecede daha düşük saptandı. Bununla birlikte literatür verileri doğrultusunda preeklampsi öngörüsünde yalnızca bu iki parametrenin kullanımı ile öngörü sağlamak güçtür. PAPP-A ve plasenta volümü bulgularının dışında hasta ile ilişkili diğer faktörlerin eklenmesi, preeklampsi öngörüsünde daha başarılı sonuçlar sağlamanızda yararlı olabilir.

**Anahtar sözcükler:** Preeklampsi öngörüsü, PAPP-A, plasenta volümü.

## The role of measuring PAPP-A and placental volume for the prediction of preeclampsia at 11-14 weeks of gestation

**Objective:** The purpose of this study was to analyze the role of PAPP-A and placental volume measured between 11+0 and 13+6 weeks of gestation on the subsequent development of preeclampsia, and to determine the presence of any statistical difference.

**Methods:** Placental volume and serum PAPP-A were measured on 740 pregnant women who referred to our hospital for routine care at 11+0 to 13+6 weeks of gestation. Antenatal care was successfully continued in 502 cases until delivery.

**Results:** While 460 cases out of 502 cases who gave birth were not affected by preeclampsia, 18 of them were diagnosed with early preeclampsia before 34 weeks of gestation, and 24 of them with the late preeclampsia at or after 34 weeks of gestation as resulting with delivery. Mean placental volume was higher in the late preeclampsia group ( $p<0.01$ ) and in the unaffected group ( $p<0.001$ ) compared to the early preeclampsia group. There was no significant difference between the late preeclampsia group and the unaffected group in terms of the placental volume values. PAPP-A MoM values were higher in the late preeclampsia group ( $p<0.05$ ) and the unaffected group ( $p<0.001$ ) than the early preeclampsia group. There was no significant difference between the late preeclampsia group and the unaffected group in terms of the PAPP-A values.

**Conclusion:** Mean PAPP-A and placental volume values were found significantly lower in preeclampsia group than unaffected group. Yet, it is difficult to provide prediction of preeclampsia only by using these two parameters according to the literature data. It may be helpful to obtain successful results for preeclampsia prediction by adding other factors associated with patient as well as PAPP-A and placental volume findings.

**Key words:** Preeclampsia prediction, PAPP-A, placental volume.

**Yazışma adresi:** Dr. Öznur Dünder, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul.  
e-posta: ozgurdunder72@yahoo.com

**Geliş tarihi:** Ağustos 16, 2013; **Kabul tarihi:** Kasım 23, 2013

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü:  
www.perinataljournal.com/20140221002  
doi:10.2399/prn.14.0221002  
Karekod (Quick Response) Code:



## Giriş

Preeklampsinin gebelikte görülme sıklığı %3-4 olup, geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelerde maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin en önde gelen nedenlerinden biridir.<sup>[1]</sup> Primigravidlerin ise yaklaşık %8-10'unda preeklampsi veya gestasyonel hipertansiyon (GH) gelişir. Çok yaygın araştırmalara rağmen preeklampsinin etyopatolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır.<sup>[2]</sup>

Preeklampsi etyopatogenezine yönelik çalışmalarda, artmış pressör cevaplar, prostaglandinler, nitrik oksit, endotelinler, genetik predispozisyon, immünolojik faktörler, inflamatuvar faktörler ve endotel hücre aktivasyonu gibi görüşler ortaya atılmıştır. Bu teorilerin içinde günümüzde yaygın kabul göreni ise maternal immün sistem defekti ve /veya genetik yatkınlığın yanı sıra tromboksan-prostasiklin dengesizliğidir.<sup>[1]</sup> Spiral arterlerdeki trofoblastik invazyonun yetersiz olması, öncelikle uteroplasental damarlarda olmak üzere yaygın sistemik endotel hasarının oluşmasına ve sonuçta anormal plasentasyon ile preeklampsi kliniğinin ortaya çıkmasına yol açar. Böylece utero-plasental dolaşımında yüksek diastolik direnç ve plasental perfüzyonda azalma, gebelik boyunca yaklaşık 10 kat artması beklenen uteroplasental kan akımı artışının gerçekleşmemesi, sonuçta maternal fetal dolaşımın olumsuz etkilenmesi söz konusu olmaktadır. Plasentasyona ait bozukluklar, gebeliğin 10-16. haftaları arasında gerçekleşirken, klinik belirti ve bulguları genellikle 2. ve 3. trimesterde ortaya çıkmaktadır.<sup>[1]</sup>

Trizomi 21, 13 ve 18 için etkin tarama, 11+0 ile 13+6 gebelik haftaları arasında anne yaşı, fetal ense saydamlığı (NT) ile maternal serumdaki serbest  $\beta$ -hCG ve PAPP-A düzeylerinin birlikte kullanılması ile yapılmaktadır. Patolojik klinik durumlar bu değerlerdeki değişimler ile ilişkilidir. Ölçülen her değer MoM (*multiples of median*) değerine, gebelik yaşına, anne yaşına, ırka, sigara içme durumuna, konsepsiyon yöntemine, gebelik sayısına, kullanılan aygıt ve belirteçlere göre öncelikle ve mutlaka dönüştürülmelidir.<sup>[3]</sup> Kromozomal olarak normal olan gebeliklerde düşük anne serum PAPP-A değerlerinin, ilerleyen dönemlerde preeklampsi gelişme riski ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır.<sup>[4]</sup> Ancak PAPP-A değerinin preeklampsi taramasında kullanımı etkin bir yöntem değildir, çünkü etkilenmiş olguların yalnızca %8-23'ü 5. persantilin, yani 0.4 MoM'un altındadır.<sup>[5]</sup> Preeklampsi için etkin ilk trimester taraması, 3 boyutlu ultrason (3D US) ile plasenta volümü ölçümü, PAPP-A, gebenin özellikleri, vücut kitle indeksi (VKİ), etnik özellikleri birlikte değerlendirilerek yapılabilir.<sup>[6]</sup>

Çalışmamızın amacı gebeliğin 11+0 ile 13+6 haftalarında ölçülen maternal serum PAPP-A ve 3D US ile ölçülen plasenta volümü değerinin preeklampsi gelişimi açısından olası ilişkilerini incelemektir.

## Yöntem

Bu çalışma, Şubat 2010-Mart 2011 tarihleri arasında hastanemiz Perinataloji Ünitesi'ne 1. trimester tarama testi için başvuran 740 olgunun antenatal izlemi sırasında yapıldı. Olgular çalışma hakkında bilgilendirilerek, aydınlatılmış onamaları alındı. Çalışmaya hastanemiz Etik Kurulu'nun 12 Haziran 2009 tarih ve 245 sayılı kararı ile başlandı.

Olgulara 11+0 ile 13+6 gebelik haftaları arasında ilk başvuru değerlendirmeleri yapıldı. Olguların yaşı, VKİ, doğum sayıları, tıbbi özgeçmişleri (preeklampsi öyküsü, diabetes mellitus, kronik hipertansiyon, trombofili, antifosfolipid sendromu gibi), ilaç kullanım öyküleri (antihipertansifler, steroidler, insülin, betamimetikler, aspirin, antikoagulanlar, antiepileptikler, antidepresanlar, antitiroidler, tiroksin, anti-enflamatuvarlar) ve konsepsiyon yöntemlerini (spontan, ovülasyon indüksiyonu, IVF) içeren ayrıntılı anamnezleri alındı.

Ölçülen PAPP-A konsantrasyonları, CRL, gebenin kilosu, ırk, gebelik sayısını, sigara içme durumu ve konsepsiyon yöntemine göre düzeltilerek MoM değerine dönüştürüldü.

CRL, plasenta volümü ve NT ölçümleriyle majör fetal anomalilerinin saptanması için transabdominal ultrasonografi yapıldı (GE Healthcare, Milwaukee, WI, ABD; Voluson 730 Expert, 4-boyutlu transabdominal 2.5-7.5 mHz konveks prob kullanılmıştır); uterusun retrovert durumunda, hasta obez ise ve kalite yetersizse transvajinal prob kullanıldı. Volumetrik ölçümler *virtual organ computer-aided analysis* (VOCAL) programı kullanılarak yapıldı.

Kavisli aç 85 dereceye ayarlanarak probun plasental düzleme dik olması sağlandı. Plasenta volümü ölçümü ultrasonografi cihazının sisteminde bulunan VOCAL programı ile 15 derecelik 12 ayrı plasental kesit elde edilerek yapıldı. Plasentanın bir ucundan diğer ucuna paralel kesitler elde edildi. Plasentanın 12 kesitinden her birinin sınırları manuel olarak veya transduserin otomatik hareketleri yardımıyla ve uterin duvarı ayırt etmeyi dik kat ederek (ki bu gestasyonel haftada genellikle plasentanın altında ince bir tabaka halinde bulunur) çizildi. On iki ölçümün sonunda cihaz, volümü ve 3 boyutlu plasenta görünümünü ekranda göstermekteydi. Bir plasenta

volümü ölçümü ortalama 2 dakika sürdü. Tüm ölçümler 2 çalışmacıdan biri tarafından (ÖD, YO) gerçekleştirildi.

Plasenta volümü sonuçları, gebelik yönetimi şeklinin etkilenmemesi amacıyla olgulara ya da hekimlerine verilmedi. PAPP-A MoM değerleri, sonografi bulguları, olguların karakteristik özellikleri ve tıbbi bilgileri bilgisayar veri tabanına kaydedildi. Olguların antenatal izlemleri perinataloji polikliniğimizde doğuma kadar devam etti. Gebelik sonuçları ile ilgili verilere hastanemizin gebelik kayıtlarından ulaşıldı. Hastaların tüm bildirilen obstetrik sonuçları ya da gebeliğe bağlı hipertansiyonları, durumun preeklampsi olup olmadığının belirlenmesi amacı ile araştırıldı.

Preeklampsi, Uluslararası Gebelikte Hipertansiyon Topluluğu Çalışmasına göre, daha önceden normotansiyon olan bir kadının, gebeliğin 20. haftasından sonra 4 saat aralıklarla ölçülen iki diastolik kan basıncının 90 mmHg'nın üzerinde olması ve 24 saatlik idrarda 300 mg'ın üzerinde veya dipstickte +2 proteinüri varlığı olarak tanımlandı ve uygulandı.

### İstatistiksel Analiz

Olgular öncelikle gebelik sonuçlarına göre, erken preeklampsi gelişen, geç preeklampsi saptanan ve etkilenmeyen gruplar olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov ile test edildi. Parametrik kesikli verilerin analizinde ANOVA, parametrik olmayan verilerin analizinde Mann-Whitney U test kullanıldı. Mann-Whitney U test kullanılarak PAPP-A

ve plasenta volümü ortalama MoM değerleri, gebelik sonuçlarına göre kıyaslandı. Erken preeklampsinin etkilenmemiş gruptan ayrımı ve geç preeklampsinin etkilenmemiş gruptan ayrımında ROC eğrisi kullanıldı.

Olgunun karakteristik özellikleri, plasenta volümü ve PAPP-A MoM değerlerinin hangilerinin preeklampsi öngörmeye belirgin katkıda bulunduğunu belirlemek amacı ile regresyon analizleri yapıldı. Analizlerde SPSS 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanıldı.

### Bulgular

İlk trimester tarama testi için 11+0 ile 13+6 gebelik haftalarında başvuran 740 canlı tekiz gebelikte yapıldı. Gebelik sonuçlarına ulaşamadığımız 227 olgu çalışma dışında bırakıldı. Altı olgu fetal anomali nedeni ile ve 5 olgu da gebeliğin 24. haftasından önce fetal ölüm ya da abort meydana gelmesi nedeni ile çalışma dışı bırakıldılar. Mevcut 502 olgunun 460'unda preeklampsi gelişmedi; 18 gebelikte 34. gebelik haftasından önce (erken preeklampsi), 24 gebelikte ise 34. gebelik haftasından sonra (geç preeklampsi) hipertansiyon gelişerek preeklampsi tanısı aldılar.

Preeklampsi tipine göre hastaların yaşı, vücut kitle indeksi, parite varlığı, parite sayısı, baş popo mesafesi, gebeliğin oluşum şekli, serbest  $\beta$ -hCG MoM değeri, sigara öyküsü, fetal kayıp oranları açısından anlamlı farklılık ( $p>0.05$ ) göstermemekteydi. Preeklampsi öykü oranı, geç preeklampsi grubunda ( $n=3$ ; %12.5), etkilenmemiş grup ( $n=14$ ; %3.1) ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlılık ( $p<0.05$ ) göstermemekteydi (**Tablo 1**).

**Tablo 1.** Hastaya bağlı değişkenlerin preeklampsi tipine göre dağılımı (Kruskal-Wallis / Mann-Whitney U testi / ANOVA / ki-kare testi / Fisher'in kesin testi).

	Klinik tablo / Preeklampsi tipi		
	Etkilenmemiş Ort.±SS / n (%)	Geç preeklampsi Ort.±SS / n (%)	Erken preeklampsi Ort.±SS / n (%)
Yaş	28.08±5.19	28.25±5.91	28.33±6.93
VKI	23.98±4.75	24.91±4.95	23.62±3.61
Parite sayısı	0.9±1.09	0.88±1.12	1.11±1.02
CRL'ye göre gebelik haftası	12.38±1.2	12.4±0.73	12.38±0.63
Gebeliğin oluşum şekli			
Spontan	449 (%97.9)	24 (%100)	18 (%100)
Ovulasyon indüksiyonu	8 (%1.7)	0	0
IVF	2 (%0.4)	0	0
Serbest $\beta$ -hCG değeri (MoM)	1.16±0.69	0.97±0.5	1.1±0.52
Sigara öyküsü	63 (%13.8)	4 (%16.7)	5 (%27.8)
Preeklampsi öyküsü	14 (%3.1)	3 (%12.5)*	2 (%11.1)

\*Etkilenmemiş grup ile istatistiksel açıdan anlamlı  $p<0.05$ .

**Tablo 2.** Placenta volümü ve PAPP-A değerlerinin preeklampsisi tipine göre karşılaştırılması (Kruskal-Wallis / Mann-Whitney U testi.)

	Klinik tablo / Preeklampsisi tipi			P değeri
	Etkilenmemiş Ort.±SS	Geç preeklampsisi Ort.±SS	Erken preeklampsisi Ort.±SS	
Placenta volümü (mL)	69.4±23.2*	58.2±24.2†	34.7±14.7	0.000
PAPP-A (MoM)	0.9±0.51*	0.74±0.94‡	0.29±0.15	0.000

Erken preeklampsisi ile karşılaştırıldığında: \*p<0.001, †p<0.01, ‡p<0.05

Placenta volümleri erken preeklampsisi grubu (34.7±14.7 mL) ile karşılaştırıldığında, geç preeklampsisi grubunda (58.2±24.2 mL; p<0.01) ve etkilenmemiş grupta (69.4±23.2 mL; p<0.001) anlamlı olarak daha yüksekti. Geç preeklampsisi ile etkilenmemiş grubun placenta volümü değerleri arasında istatistiksel anlamlılık saptanamamıştır (p>0.05) (**Tablo 2**).

PAPP-A MoM ortalaması, geç preeklampsisi grubunda (0.74±0.94; p<0.05) ve etkilenmemiş grupta (0.90±0.51; p<0.001), erken preeklampsisi gruptan (0.29±0.15) anlamlı olarak daha yüksekti. Geç preeklampsisi ile etkilenmemiş grubun PAPP-A değerleri arasında anlamlı (p>0.05) farklılık yoktu (**Tablo 2**).

Placenta volümü ile erken preeklampsisi ilişkisinde eşik değer saptamak için ROC eğrisi ile etki düzeyine baktık. Eğri altı alan duyarlılığı öngörüsüne göre en ideal eşik değer 36 mL şeklinde sonuç verdi. Placenta volümü 0-36 mL aralığında olan hastalarda, erken preeklampsisi belirleme duyarlılığı %61.1 idi. Placenta volümünün 36 mL üstündeki özgülüğü, etkilenmemiş grup için %96.7, geç preeklampsisi grubu için de %79.2 olarak saptandı

(**Tablo 3**). Buna göre placenta volümünün 0-36 mL aralığında olduğu hastalar için erken preeklampsisi olma olasılığı (odds ratio, OR), etkilenmemiş gruba göre 46.1 kat (15.79-136.43) daha fazlaydı (**Tablo 3**). Aynı placenta volümü aralığında hastaların erken preeklampsisi olasılığı, geç erken preeklampsisi grubuna göre 5.97 kat (1.52-23.43) olarak saptandı (**Tablo 3**). Yine bu placenta volümü aralığında hastaların geç preeklampsisi olasılığı, etkilenmemiş gruba göre 7.77 kat (2.56-23.62) olarak bulundu (**Tablo 3**).

Erken preeklampsisi ile etkilenmemiş grubun PAPP-A ile ayrımı için kurulan lojistik modelde doğru tahmin ortalaması %96.9 idi. Etkilenmemiş grup tahmini %99.8 doğrulukta yapılırken, erken preeklampsisi tahmin doğruluğu %22.2 gibi küçük bir oranda kalmaktaydı. Sonuç olarak PAPP-A, hastanın preeklampsisi olmayacağını söylemede etkili olabilecek bir değişken olarak değerlendirildi.

Erken preeklampsisi ile etkilenmemiş grubun placenta volümü ile ayrımı için kurulan lojistik modelde doğru tahmin ortalaması %97.1 olarak saptandı. Etkilen-

**Tablo 3.** Placenta volümü - preeklampsisi tipi ilişkisi.

		Klinik tablo / Preeklampsisi tipi		
		Etkilenmemiş n (%)	Geç preeklampsisi n (%)	Erken preeklampsisi n (%)
Placenta volümü	0-36 ml	15 (%3.3)	5 (%20.8)	11 (%61.1)
	>36 ml	443 (%96.7)	19 (%79.2)	7 (%38.9)
		<b>Odds</b>	<b>En düşük</b>	<b>En yüksek</b>
Placenta volümü	0-36 ml			
	Erken preeklampsisi / Etkilenmemiş	46.41	15.79	136.43
	Geç preeklampsisi / Etkilenmemiş	7.77	2.56	23.62
	Erken preeklampsisi / Geç preeklampsisi	5.97	1.52	23.43

memiş grup tahmini %99.3 doğrulukta yapılırken, erken preeklampsi tahmin doğruluğu %38.9 gibi küçük bir oranda kalmaktaydı. Sonuç olarak plasenta volümü hastanın preeklampsi olmayacağını söylemede etkili olabilecek bir değişken olarak saptandı.

Plasenta volümü ve PAPP-A ile, erken preeklampsi ve etkilenmemiş grubun ayrımı için kurulan lojistik modelde doğru tahmin ortalaması %96.8 olarak bulundu. Etkilenmemiş grup tahmini %98.9 doğrulukta yapılırken, erken preeklampsi tahmin doğruluğu %44.4 gibi bir oranda kalmaktaydı. Sonuç olarak plasenta volümü ve PAPP-A birlikte, hastanın preeklampsi olmayacağını söylemede etkili olabilecek bir değişken olarak değerlendirildi (Tablo 4).

### Tartışma

Preeklampitik gebelerde plasenta boyutları, normotansif gebeliklere göre anlamlı şekilde daha küçük olarak saptanmıştır. Bu olgularda plasenta/fetal ağırlık oranı azalmıştır. Plasentada infarktüs görülme sıklığı hafif preeklampside yaklaşık %33 iken, ağır preeklampside %60 oranındadır. Ağır preeklampsi kliniği olan hastalarda, yaygın infarkt alanlar olguların yaklaşık %30'unda, retroplasental hematoma ise %12-15'inde görülür.<sup>[2]</sup>

Üç boyutlu (3D) ultrasonografi ile volümetrik ölçümü yapabilen cihazların kullanıma girmesiyle beraber plasenta volümünün tam olarak ölçülme imkânı ortaya çıkmıştır. Hafner ve ark. da midtrimester plasenta volümü ile doğum kilosu arasında çok yakın bir ilişki olduğunu belirtmişlerdir.<sup>[7]</sup> Hafner ve ark., yaptıkları bir çalışmada 1. trimesterde üç boyutlu ultrasonografi ile plasenta volümünü ölçmüşler ve plasenta volümünün beklenenden küçük olmasının preeklampsi, intrauterin

gelişme geriliği (*intrauterine growth retardation*, IUGR) ve gebelik yaşına göre küçük (*small for gestational age*, SGA) gelişim ile ilişkili olduğunu saptamışlardır.<sup>[8]</sup> Bizim yaptığımız çalışmamızda da bu konuda daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu sonuçlar bulunmuştur. Geç preeklampsi grubunda ve etkilenmemiş grupta doğum ağırlığı ortalaması erken preeklampsi grubundan anlamlı olarak daha yüksek, etkilenmemiş grupta doğum ağırlığı ortalaması geç preeklampsi gruptan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Schuchter ve ark.'nın (2001) çalışmasında 380 tekil gebede 11-14. haftalar arasında plasenta volümü ölçülmüştür. Plasenta volümünün 10. persantilin altında saptanmasının preeklampsi, IUGR ve dekolman plasenta gibi komplikasyonları öngörmedeki sensitivitesi ve yalancı pozitiflik değeri sırasıyla %22 ve %9 olarak bulunmuştur.<sup>[9]</sup>

Hafner ve ark. düşük riskli 2489 tekil gebelikte 11-14. haftalar arasında plasenta volümünü ölçmüşler ve volümün <10. persantil olmasının preeklampsi öngörüsündeki sensitivite ve spesifitesinin sırasıyla %38.5 ve %90 olduğunu belirtmişlerdir.<sup>[8]</sup>

Rizzo ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, 11-14. haftalar arasında 348 nullipar gebede aynı anda uterin arter Doppler incelemesi ve plasenta volümü ölçümü gerçekleştirilmiş, preeklampsi gelişen gebelerdeki (%4.1) ortalama plasenta volümü, normotansif gruba göre istatistiksel olarak daha küçük bulunmuştur. Yazarlar plasenta volümü ölçümünün ve uterin arter Doppler incelemesinin preeklampsi öngörüsündeki sensitivitesini sırasıyla %50 ve %56 olarak belirtmişlerdir. Hem plasenta volümü hem de uterin arter Doppleri birlikte kullanıldığında ise preeklampsiyi öngörmedeki sensitivitesinin %68.7'ye yükseldiğini göstermişlerdir.<sup>[10]</sup>

**Tablo 4.** Plasenta volümü ve PAPP-A değerleri kullanılarak preeklampsi tipine göre tahminde doğruluk (lojistik regresyon).

	%95 güven aralığı içinde OR				p değeri
	$\beta$	Odds	En düşük	En yüksek	
Plasenta volümü	-0.066	1068	1025	1113	0.002
PAPP-A	11.816	135.368.5	461	39.702.884	0.000
Sabit değer	-5.474	0.004			0.000
Tahminde doğruluk %	Genel				%96.8
	Erken preeklampsi				%44.4
	Etkilenmemiş				%98.9

Sancak, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yaptığı tez çalışmasında düşük riskli popülasyonda, 11-14. haftalar arasında 336 tekil gebeliğin plasenta volümünü ölçmüştür; plasenta volümü 10. persantil sınır değeri olarak 43 cm<sup>3</sup> olarak saptamış ve değerlendirme buna göre yapılmıştır. Preeklampsi gelişen grupta olguların yaklaşık %45.94'ünde plasenta volümünün 10. persantilin altında olduğunu görmüştür. Plasenta volüm ortalamalarını, preeklampsi görülen olgularda normotansif olgulara kıyasla istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı şekilde düşük olarak saptamıştır. Preeklampsi gelişen grubun %54.06'sında plasenta volümünü 10. persantilin üzerinde bulmuştur. Çalışmada plasenta volüm ölçümünün preeklampsi öngörüsündeki sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla %45.94, %90.63, %37.77 ve %93.13 olarak saptanmıştır.<sup>[11]</sup>

Bizim çalışmamızdaki bulgularımız, preeklampsi gelişen gebeliklerde 11+0 ile 13+6 gebelik haftalarında serumda PAPP-A düzeylerinin azaldığını bildiren daha önceki çalışmalar ile uyumludur. Çalışmamızın ek bulgularından biri PAPP-A düzeylerinin erken preeklampsi grubunda, geç preeklampsi grubundan daha düşük olduğudur.

Ong ve ark., 80'i preeklampitik olmak üzere toplam 5297 gebede ilk trimester maternal serum PAPP-A düzeyinin gebelik komplikasyonlarıyla ilişkisini değerlendirmişler; PAPP-A ve serbest β-hCG'nin preeklampitik grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu, preeklampitik gebelerin %10'unda PAPP-A'nın 5. persantilin altında ve %7'sinde serbest β-hCG'nin 5. persantilin altında olduğu sonucuna varmışlardır. Düşük serbest β-hCG seviyelerini yetersiz trofoblastik invazyon ve küçük plasental kitleye bağlamışlardır.<sup>[5]</sup>

Yaron ve ark., 27'si preeklampitik olmak üzere 1622 gebeyi değerlendirmişler; PAPP-A'nın değerinin 0.25 MoM'un altında olmasının preeklampsi için relatif riskinin 6.09 olduğunu belirtmişlerdir.<sup>[6]</sup> Smith ve ark., 331 tanesi preeklampitik olmak üzere toplam 8839 gebede yaptıkları çalışmada, bizim çalışmamıza benzer şekilde, PAPP-A değerinin preeklampitik grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük çıktığını, serbest β-hCG değerinin ise iki grup arasında anlamlı fark oluşturmadığını belirtmişlerdir. PAPP-A'nın 5. persantilin altında olduğu gebelerde preeklampsi riskinin arttığını saptamışlardır (OR=2.3 [1.6-3.3]).<sup>[12]</sup>

Dugoff ve ark. FASTER çalışmasında, yine 764'ü preeklampitik olmak üzere toplam 34.271 gebede ilk

trimester tarama testi belirteçlerinin gebelik komplikasyonlarıyla ilişkisini değerlendirmişler; PAPP-A için eşik değer 0.42 MoM (5. persantil) alındığında OR'yi 1.54 (%95 güven aralığı [1.16-2.03]), preeklampsiyi saptama oranını ise %7.85 olarak bulmuşlardır.<sup>[13]</sup>

Spencer ve ark.'nın yaptığı çalışmada 222 preeklampitik gebe ile 47.770 kontrol olgusunun ilk trimester tarama testi biyokimyasal belirteçleri karşılaştırılmış; bizim çalışmamıza benzer şekilde PAPP-A ölçümü çalışma grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur. PAPP-A için eşik değer 0.41 MoM (5. persantil) olarak alındığında OR 3.7 (%95 güven aralığı [2.3-4.8]), preeklampsiyi saptama oranı ise %14.6 olarak bulunmuştur.<sup>[14]</sup>

Yine Türkiye'den Ersan Önal'ın yaptığı tez çalışmasında 298 düşük riskli tekil gebelik değerlendirilmiş ve PAPP-A değeri <0.49 MoM olan 85 hastanın perinatal klinik sonuçları araştırılmıştır. Düşük PAPP-A değerlerinin özellikle abortus, IUGR, preeklampsi, preterm doğum eylemi ve de hem SGA, hem de gebelik yaşına göre büyük (*large for gestational age*, LGA) gelişim açısından istatistiksel anlamlılık taşıdığı ifade edilmiştir.<sup>[15]</sup> Çalışmamızda geç preeklampsi grubunda ve etkilenmemiş grupta PAPP-A ortalaması erken preeklampsi grubundan anlamlı olarak daha yüksek olup, geç preeklampsi ile etkilenmemiş grubun PAPP-A değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu. Yani PAPP-A'nın erken preeklampsinin etkilenmemiş gruptan ayrılmasında ve erken preeklampsinin geç preeklampside ayrılmasında anlamlı bir yöntem olduğu bulunmuştur.

Erken preeklampsi ile etkilenmemiş grubun PAPP-A ile ayrımı için kurulan lojistik modelde doğru tahmin ortalaması %96.9 idi. Etkilenmemiş grup tahmini %99.8 doğrulukta yapılırken, erken preeklampsi tahmin doğruluğu %22.2 gibi küçük bir oranda kalmaktaydı. Sonuç olarak PAPP-A, hastanın preeklampsi olmayacağını söylemede etkili olabilecek bir değişken olarak değerlendirildi.

Ayrıca verilerimize göre PAPP-A'ya bağlı hastaya özel preeklampsi riski, gebenin karakteristik özelliklerinden güçlü bir şekilde etkilenmektedir. Örneğin 0.1 MoM düzeyindeki bir PAPP-A için erken preeklampsi riski beyaz, nullipar bir kadın için %5 iken, önceki gebeliğinde preeklampsi öyküsü olması bu riski %21'e çıkartmaktadır. Bu hesaplamalarda regresyon analizlerinden elde edilen formüller uygulanmıştır.

Plasenta volümü ve PAPP-A ile erken preeklampsi ile etkilenmemiş grubun ayrımı için kurulan lojistik modelde doğru tahmin ortalaması %96.8 idi. Etkilen-

memiş grup tahmini %98.9 doğrulukta yapılırken, erken preeklampsi tahmin doğruluğu %44.4 gibi bir oranda kalmaktaydı. Sonuç olarak her ikisinin de hastanın preeklampsi olmayacağını söylemede başarılı yani negatif prediktif değerlerinin yüksek olduğunu fakat her ikisinin de preeklampsi olacak popülasyonu ayırmada yetersiz kaldığını söyleyebiliriz.

## Sonuç

Sonuç olarak hem preeklampsi, hem de preeklampsi olmayan grubu doğru tahmin etmek için plasenta volümü ve PAPP-A yeterli olmayıp, doğum ağırlığı, gebelik haftası gibi anneye bağlı değişkenlerin kullanılması gerekmektedir. Bu şekilde pozitif prediktif değer artırılabilen ve araştırmamızın sonuçları daha anlamlı olmaktadır.

**Çıkar Çakışması:** Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

## Kaynaklar

1. Papageorghio AT, Yu CK, Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH; Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Multicenter screening for preeclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:441-9.
2. Bronses IA. Morphological changes in uteroplacental bed, in pregnancy hypertension. *Clin Obstet Gynaecol* 1977;4:573-93.
3. Kagan KO, Wright D, Valencia C, Maiz N, Nicolaides KH. Screening for trisomies 21, 18 and 13 by maternal age, fetal nuchal translucency, fetal heart rate, free beta-hCG and pregnancy-associated plasma protein-A. *Human Reprod* 2008;23:1968-75.
4. Kagan KO, Wright D, Spencer K, Molina FS, Nicolaides KH. First-trimester screening for trisomy 21 by free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A: impact of maternal and pregnancy characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:493-502.
5. Ong CY, Liao AW, Spencer K, Munim S, Nicolaides 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.
6. Yaron Y, Heifetz S, Ochshorn Y, Lehavi O, Orr-Urtreger A. Decreased first trimester PAPP-A is a predictor of adverse pregnancy outcome. *Prenat Diagn* 2002;22:778-82.
7. Hafner E, Philipp T, Schuchter K, Dillinger-Paller B, Philipp K, Bauer P. Second-trimester measurements of placental volume by three-dimensional ultrasound to predict small-for-gestational-age infants. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:97-102.
8. Hafner E, Metzenbauer M, Höflinger D, Stonek F, Schuchter K, Waldhör T, Philipp K. Comparison between three-dimensional placental volume at 12 weeks and uterine artery impedance/notching at 22 weeks in screening for pregnancy-induced hypertension, pre-eclampsia and fetal growth restriction in a low-risk population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:652-7.
9. Schuchter K, Metzenbauer M, Hafner E, Philipp K. Uterine artery Doppler and placental volume in the first trimester in the prediction of pregnancy complications. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:590-2.
10. Rizzo G, Capponi A, Cavicchioni O, Vendola M, Arduini D. First trimester uterine Doppler and three-dimensional ultrasound placental volume calculation in predicting preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;138:147-51.
11. Sancak A. 11-14. haftada plasenta volümü ile 21-24. haftada uterin arter doppler indekslerinin preeklampsiyi öngörmesinin prospektif karşılaştırması. *Uzmanlık Tezi. İstanbul: Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2007.*
12. Smith GCS, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early levels of pregnancy associated plasma protein A and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia and stillbirth. *J Clin Endocrinol Metabol* 2002;87:1762-7.
13. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Porter TF, Luthy D, Comstock CH, et al. First trimester maternal serum PAPP-A and free beta subunit human chorionic gonadotrophin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: A population-based screening study (The FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1446-51.
14. Spencer K, Cowans NJ, Nicolaides KH. Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of preeclampsia. *Prenat Diagn* 2008;28:7-10.
15. Ersan Önal F. İlk trimester testi anormal olan olgularda gebelik sonuçları. *Uzmanlık Tezi. İstanbul: Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2008.*