

**T.C.**  
**ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM**  
**ANABİLİM DALI**



**11-14. HAFTA İKİLİ TARAMA TESTİ SERBEST BETA HCG VE PAPP-A  
DÜZEYLERİNİN GEBELİK KOMPLİKASYONLARI İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

Dr. Kaya YÜCESOY

**TEZ DANIŞMANI**

YRD.DOÇ. DR. Ahmet UYSAL

Çanakkale/2013

**T.C.**  
**ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM**  
**ANABİLİM DALI**

**11-14. HAFTA İKİLİ TARAMA TESTİ SERBEST BETA HCG VE PAPP-A  
DÜZEYLERİNİN GEBELİK KOMPLİKASYONLARI İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

Dr. Kaya YÜCESOY

**TEZ DANIŞMANI**

YRD.DOÇ. DR. Ahmet UYSAL

Çanakkale/2013

T.C.  
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanlık çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 08./07./2013

**TEZ KONU BAŞLIĞI**

11-14. Hafta ikili tarama testi serbest B-HCG ve PAPP-A düzeylerinin gebelik komplikasyonları ile olan ilişkisi

Tez Danışmanı: Yrd .Doç. Dr. Ahmet UYSAL

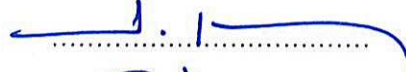
**Tez Jürisi Üyeleri:**  
Adı Soyadı

İmzası

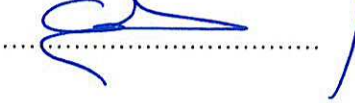
Doç. Dr. Emine COŞAR



Yrd .Doç. Dr. Ahmet UYSAL



Yrd.Doç. Dr. Ayşenur ÇAKIR GÜNGÖR



ONAY:

Bu tez Anabilim/Bilim Dalı Akademik Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim Kurulunun 02./07./2013 tarih ve 2013/26. sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Hüseyin ÖZDEMİR  
ÇOMÜ Tıp Fakültesi  
DEKAN

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi süresince, bana yol gösteren,derin bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen,benim ve diğer asistan arkadaşlarımla en iyi şekilde yetişmesi için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan,her zaman saygıyla anacağım Anabilim Dalı Başkanımız, değerli hocam Doç. Dr. Emine COŞAR'a en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Öğrenimim süresince yetişmemde emeği geçen, başta tez danışmanım Yrd.Doç.Dr. Ahmet UYSAL olmak üzere tüm hocalarıma,

Asistanlık eğitimim süresince beraber çalıştığım zorlukları ve güzellikleri birlikte paylaştığımız tüm asistan arkadaşlarıma,

Çalışmalarımız boyunca sürekli bizimle beraber olan,yardımlarını bizden esirgemeyen birlikte çalıştığımız tüm hemşire,ebe ve diğer yardımcı sağlık personeline,

Yaşamım boyunca bana destek olan, maddi manevi hayatımın her döneminde desteklerini, sevgilerini ve ilgilerini esirgemeyen, hep yanımda olan, sevgili aileme ,

Hayatımı beraber paylaşmaktan onur ve mutluluk duyduğum canım eşime,

Sonsuz teşekkür eder, sevgilerimi sunarım.

Dr. Kaya YÜCESOY

## ÖZET

### 11 -14. HAFTA İKİLİ TARAMA TESTİ SERBEST B-HCG VE PAPP-A DÜZEYLERİNİN GEBELİK KOMPLİKASYONLARI İLE OLAN İLİŞKİSİ

Gestasyonel diabet, gestasyonel hipertansif hastalıklar, iugr ve oligohidroamnios gebelik seyrinde ortaya çıkabilecek mortalite ve morbiditesi yüksek komplikasyonlardan olup, tanı tedavi ve takibi mutlaka yapılmalıdır.

**Amaç:** Bu çalışmamızda biz, ilk trimestr ikili test maternal serum serbest beta HCG ve PAPP-A düzeyleri ile gebelik komplikasyonları (Gestasyonel diabet, gestasyonel hipertansiyon, iugr ve oligohidroamnios) arasında bir ilişki olup olmadığını ortaya koymaya çalıştık. Böylece ilk trimestr maternal serum serbest beta HCG ve PAPP-A düzeylerinin gebelik komplikasyonlarını önceden öngörmedeki değerini araştırmayı amaçladık.

**Yöntem-Bulgular:** Bu çalışma; Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğine başvuran gebelik süresince tüm takip ve tetkikleri sonrasında doğumu kliniğimizce yapılmış olan, Ocak 2011 ile Aralık 2012 tarihleri arasındaki 225 tekil gebelik ile yapılmıştır. . Veri kaynağı olarak klinik kayıtları ve hastane otomasyon sistemi kullanılmış, çalışma retrospektif kohort olarak planlanmıştır. Maternal serum PAPP-A ve serbest B-HCG seviyelerinin düzeltilmiş MOM değerlerinin gebelik komplikasyonları ile ilişkisini analiz etmede Receiver Operator Characteristic Curve Analysis (ROC) analizi yapılmıştır.

Çalışmaya katılan gebelerin 5'inde (%2.2) gestasyonel diabetes mellitus (GSDM), 6'sında (%2.6) gestasyonel hipertansiyon (GSHT), 2'sinde (%0.89) intrauterin gelişme geriliği (IUGR) ve 10'unda (%4.4) oligohidroamnios tespit edilmiştir. Maternal serum serbest B-HCG düzeltilmiş MoM değerlerinin ortalaması  $1.09 \pm 0.68$  (0.16-4.42) olarak hesaplanmıştır. Maternal serum PAPP-A düzeltilmiş MoM değerlerinin ortalaması ise  $1.00 \pm 0.60$  (0.21-4.13) olarak hesaplanmıştır . PAPP-A düzeltilmiş MoM değerlerinin istenmeyen gebelik sonuçları ile ilişkisi incelenmiş olup GSDM, GSHT, Oligohidroamnios ve

IUGR parametreleri ile arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Serbest B-HCG düzeltilmiş MoM değeri düzeyleri ile IUGR, GSHT, GSDM arasındada anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Serbest B-HCG düzeltilmiş MoM değeri düzeyleri ile oligohidroamnios arasında ise istatistiksel olarak anlamlılığa yakın bir ilişki tespit edilmiştir . Oligohidroamnios'a göre en uygun maternal serum serbest B-HCG pozitiflik sınır degeri (cut-off value) 1.44 olarak belirlenmiştir. Oligohidroamnios ile maternal serum serbest B-HCG 1.44 pozitiflik sınır değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır. Ve ilk trimester maternal serum serbest B-HCG  $\geq 1.44$  düzeyleri için oligohidroamnios açısından 7 kat artmış risk izlenmiştir.

**Sonuç:** İlk trimester maternal serum serbest B-HCG ve PAPP-A düzeltilmiş MoM değerleri düzeylerinin gebelik komplikasyonlarını öngörmedeki prediktif değerini ortaya koyabilmek için, bu konuda çok merkezli ve çok sayıda olgunun değerlendirildiği çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Serbest B-HCG, PAPP-A , gestasyonel diabet, gestasyonel hipertansiyon, oligohidroamnios, IUGR.

## ABSTRACT

### 11-14. GESTATIONAL WEEK COMBINED TEST FREE B-HCG AND PAPP-A LEVELS AND ASSOCIATION WITH COMPLICATED PREGNANCIES

**Background:** Gestational diabetes, gestational hypertensive disorders, IUGR (intrauterin growth restriction) and oligohydroamnios introduce high mortality and morbidity complications during pregnancy, therefore prediction and prevention become important. This study we aimed to search whether there is an assosiation between pregnancy complications (Gestational diabetes, gestational hypertensive disorders, IUGR (intrauterin growth restriction) and oligohydroamnios ) and first trimestr combined test maternal serum levels of free- beta HCG and PAPP-A.

**Method :** A total of 225 single pregnant women were taken whom all follow-up and tests during pregnancy performed at Çanakkale On Sekiz Mart Univercity Obstetrics and Gynecology clinics between January 2011 and December 2012.

Data provided from clinical reports and hospital automation system. Study designed as a retrospective cohort. Receiver Operator Characteristic Curve Analysis ( ROC) used for detecting the cut off points of corrected MoM values of maternal serum PAPP-A and free B-HCG levels.

**Results:** Among study participants determined complications were, 5 (2.2%) of pregnant women had gestational diabetes mellitus (GSDM), 6 (2.6%) had gestational hypertension (GSHT), 2 (0.89%) had intrauterine growth restriction (IUGR) and 10 (4.4%) had oligohydroamnios . Mean maternal serum free B-HCG levels corrected MoM values calculated as  $1.09 \pm 0.68$  (0.16-4.42) . Mean maternal serum PAPP-A levels corrected MoM values calculated as  $1.00 \pm 0.60$  (0.21-4.13) . There is no significant association between the biochemical markers and parameters below; GSDM, GSHT, IUGR and oligohydroamnios.

There is no significant association with corrected MoM values of free B-HCG levels and GSDM, GSHT, IUGR. There is a significant association assessed between oligohydroamniosis and maternal serum free B-HCG at positivity cut of value 1,44. Beside, 7 times increased risk of oligohydroamnios observed at first trimester maternal serum free B-HCG  $\geq 1.44$  serum level.

**Conclusion:** Further investigations with more cases and multipl centre studies are required to establish predictive value of first trimester maternal serum free B-HCG and PAPP-A corrected MoM values to anticipate pregnancy complications.

**Key words:** Free B-HCG, PAPP-A, gestational diabetes, gestational hypertension, oligohydroamnios, IUGR.



# İÇİNDEKİLER

İç kapak	i
Kabul-onay sayfası	ii
Teşekkür	iii
Özet ve anahtar sözcükler	iv
Abstract ve key words	vi
İçindekiler	viii
Kısaltmalar ve simgeler dizini	ix
Şekiller dizini	x
Tablolar dizini	xi
Giriş ve Amaç	1
Genel Bilgiler	2
2.1. PAPP-A	2
2.2. HCG	2
2.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus	3
2.4. İntrauterin Gelişme Geriliği	6
2.5. Oligohidroamnios	8
2.6. Gestasyonel Hipertansif Hastalıklar	9
2.6.1. Gestasyonel Hipertansiyon	10
2.6.2. Preeklampsi - Eklampsi	10
Gereç ve Yöntem	15
Bulgular	17
Tartışma	25
Sonuç ve Öneriler	28
Kaynaklar	30

## KISALTMALAR VE SİMGELER

<b>ABY</b>	: Akut böbrek yetmezliği
<b>ACOG</b>	: Amerikan obstetrik ve jinekoloji topluluğu
<b>ADA</b>	: Amerikan diabet cemiyeti
<b>B-HCG</b>	: Beta insan koryono gonadotropin hormon
<b>DM</b>	: Diabetes mellitus
<b>FSH</b>	:Folikül uyarıcı hormon
<b>GSDM</b>	: Gestasyonel diabetes mellitus
<b>GSHT</b>	: Gestasyonel hipertansiyon
<b>GFR</b>	: Glomerüler filtrasyon hızı
<b>HCG</b>	: İnsan koryono gonadotropin hormon
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>hPGH</b>	: İnsan plasental büyüme hormonu
<b>hPL</b>	: İnsan plasental laktojeni
<b>IGF</b>	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
<b>IGFBP4</b>	: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein 4
<b>IUEX</b>	: İntruterin fetal ölüm
<b>KCFT</b>	: Karaciger fonksiyon testleri
<b>LH</b>	: Luteinizan hormon
<b>OGTT</b>	: Oral glikoz tolerans testi
<b>PAPP-A</b>	: Gebelige spesifik plazma protein- A
<b>PE</b>	: Preeklampsi
<b>Tr 18</b>	: Trizomi 18
<b>TSH</b>	: Tiroid uyarıcı hormon

## ŞEKİLLER

<b>Şekil 4.1.</b> Serbest B-HCG düzeltilmiş MoM değerlerinin dağılımı	18
<b>Şekil 4.2.</b> PAPP-A düzeltilmiş MoM değerlerinin dağılımı	19
<b>Şekil 4.3.</b> Serbest B-HCG MoM değerleri ile istenmeyen gebelik sonuçları grafiği	20
<b>Şekil 4.4.</b> PAPP-A MoM değerleri ile istenmeyen gebelik sonuçları grafiği	21
<b>Şekil 4.5.</b> Serbest B-HCG düzeltilmiş MoM değerlerinde oligohidroamnios için ROC eğrisi analizi	22

## TABLolar

<b>Tablo 2.1</b> HCG 'nin seviye değişikliklerinin olduğu durumlar	3
<b>Tablo 2.2</b> GDM 'nin maternal ve neonatal etkileri	4
<b>Tablo 2.3</b> İnter uterin gelişme geriliğinde etyolojik faktörler	7
<b>Tablo 2.4</b> Preeklampsi'nin hafif ve şiddetli formları	12
<b>Tablo 4.1</b> Gebelik komplikasyonlarının dağılımı	17
<b>Tablo 4.2</b> Serbest B-HCG düzeltilmiş MoM değeri 1.0 MoM altında 0.25 MoM aralıklarda istenmeyen gebelik sonuçları	20
<b>Tablo 4.3</b> PAPP-A düzeltilmiş MoM değeri 1.0 MoM altında 0.25 MoM aralıklarda istenmeyen gebelik sonuçları	21
<b>Tablo 4.4</b> Serbest B-HCG düzeltilmiş MoM değerlerinin istenmeyen gebelik sonuçları ile ilişkisi	22
<b>Tablo 4.5</b> 1.44 sınır değeri için test sonuçları	23
<b>Tablo 4.6</b> B-HCG ROC eğrisi altında kalan alana ait tanımlayıcı istatistikler	23
<b>Tablo 4.7</b> PAPP-A düzeltilmiş MoM değerlerinin istenmeyen gebelik sonuçları ile ilişkisi	24

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fetal trizomi 21'li gebelerde maternal kanda serbest beta HCG düzeyleri artar iken PAPP-A düzeyleri azalır, fetal Trizomi 18'li gebelerde ise maternal serumda hem serbest beta HCG hemde PAPP-A düzeyleri azalmaktadır. Bu nedenle günümüzde rutin gebelik takiplerinde, gebeliğin 11-14. haftalarında ikili test yapılmaktadır. Bu test ile ultrasonla fetal ense kalınlığı ve maternal kanda serbest beta HCG ve PAPP-A düzeyleri ölçülmekte ,nazal bone varlığı ve anne yaşı da dikkate alınarak fetal trizomi 21 ve 18 için kombine risk hesabı yapılmakta ve yüksek risk grubundaki gebelere amniosentez yapılarak fetal trizomi varlığı kesinleştirilmektedir.

Ektopik gebelik, spontan abortuslar ,diabetik gebeler, iugr ve preeklampsi'de PAPP-A düzeyinin azaldığını gösteren çalışmalar ve yayınlar mevcuttur. Y.T ve arkadaşları 2000'de yaptığı bir çalışmada gestasyonel hipertansif gebelerin%15'inde, gestasyonel diabetik gebelerin %20'sinde ilk trimestr serbest beta HCG düzeylerini düşük bulmuşlardır.(1) Yine Silvana Canini ve ark.2008 'de yayınladıkları bir çalışmada gestasyonel HT gelişen gebelerde ilk trimestr serbest beta HCG düzeylerini düşük saptamışlardır.(2)

Bu çalışmamızda biz, ilk trimestr ikili test maternal serum serbest beta HCG ve PAPP-A düzeyleri ile .gebelik komplikasyonları arasında bir ilişki olup olmadığını ortaya koymaya çalıştık. Gestasyonel diabet, gestasyonel hipertansif hastalıklar, iugr ve oligohidroamnios gebelik seyrinde ortaya çıkabilecek komplikasyonlardan olup, tanı tedavi ve takibi mutlaka yapılmalıdır .Aksi taktirde fetal-maternal ölüm dahil birçok komplikasyon ile karşılaşmak kaçınılmaz olur. Bu nedenle ilk trimestr' de daha gebeligin başlarında gebeligin prognozunu bilmek, komplikasyonlarını ön görebilmek büyük önem arzetmektedir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. PAPP-A

İlk olarak Lin ve arkadaşları tarafından 1974' de gebelikle ilişkili protein B,C ve D ile birlikte gebe kadınların serumlarından pürfiye edilmiştir.(3) PAPP-A plasentada sinsityotrofoblastlar tarafından üretilen bir glikoproteindir. Plasenta dışında osteoblastlar, kemik iliği stromal hücreleri, granüloza gücreleri ve düz kas hücrelerindedede sentezlendiği gösterilmiştir, ancak gebe olmayan erişkin serumlarındaki miktarı çok düşüktür.(4)

PAPP-A insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 4 (IGFBP4) için bir proteazdır. (5) Onun bu proteaz aktivitesi IGF 'yi serbestleştirir.IGF 'lerin serbest formu ise fetal gelişimi aktive eder.

### 2.2. HCG

Gebelik hormonuda denir.Plasentada sitotrofoblastlar tarafından üretilir. Gebeliğin ilerleyen haftalarında sinsityotrofoblastlarda üretilmeye başlanır. (6) Plasenta dışında ise fetal karacigerde, erkekte ve gebe olmayan kadında hipofiz bezinde çok azmiktarda üretilir. HCG, beta HCG ve alfa HCG olmak üzere iki subünitten meydana gelen glikoprotein yapıda kompleks bir hormondur. (7) Ortalama moleküler ağırlığı 37500' dür. Bunun 14000' i alfa HCG 'ye 23500'ü beta HCG 'ye aittir. (8) Alfa subüniti LH,FSH ve TSH nın yapısında da bulunur. Bu iki subünit birbirinden ayrıldığında hormonal aktivite kaybolur. HCG maternal kanda en erken , LH pikinden sonraki 8. günde saptanır. Normal gebelikte serum konsantrasyonu 1.4-2 günde bir ikiye katlanır. Artışın bu şekilde olmaması bize gebeliğin anormal seyrettiğini veya ektopik gebelik olabileceğini düşündürür. HCG düzeyi yaklaşık 8-10. gebelik haftasında pik yapar. 10. gebelik haftasından sonra azalmaya başlar. 20.gebelik haftasında en düşük düzeye iner, dogum sonrası 21-24. günlerde sıfırlanır.

Tablo 2.1. HCG 'nin Seviye Değişikliklerinin Oldugu Durumlar.

Normalden yüksek olduğu durumlar	Normalden düşük olduğu durumlar
<i>Çogul gebelikler</i>	Abortuslar
<i>Eritroblastozis fetalis</i>	Ektopik gebelik
<i>Down sendromu</i>	Trizomi 18
<i>Mol hidatiform</i>	
<i>Koryokarsinom</i>	

HCG 'nin Biyolojik aktiviteleri:

- En iyi bilinen biyolojik aktivitesi plasental progesteron sentezi başlayıncaya kadar progesteronun esas üretim yeri olan korpus luteumu uyarmasıdır. Böylece luteolizise engel olur.

- Korpus luteumdan relaksin salınımını artırır.

- Leydig hücrelerini uyararak testesteron salınımını artırır, erkek fenotipin gelişimine katkıda bulunur.

- Uterusta vazorelaksasyon ve düz kasların relaksasyonuna neden olur.

- Maternal troid de TSH reseptörlerine bağlanarak, tirotroptik etki oluşturur.

### 2.3. GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS

Gestasyonel diyabet terimi ilk defa Jorgen Pedersen tarafından Kopenhag' da kullanılmış ve 1980 yılında Chicago' da toplanan konferansta GSDM "gebelik ile başlayan veya gebelik sırasında ilk defa ortaya çıkan, değişik derecelerdeki karbonhidrat intoleransı " olarak tanımlanmıştır. (9) Tedavi için diyet veya insülin kullanılması veya glukoz intoleransının gebelik sonrası devam etmesi tanımı değiştirmez.(10) GSDM anneyi ve bebeği etkileyen medikal bir problemdir.(11)

Tüm gebeliklerin ortalama % 7'si GSDM ile komplike olmaktadır. Bu oran farklı populasyonlarda %1 ile %14 arasında değişmektedir. (12) Gestasyonel diabetes mellitusun patofizyolojisi tip 2 DM ile benzerdir. Tip 2 DM 'de ana problem reseptör seviyesindedir ve insülin direnci vardır. (13) Gebelikte açlık plazma glukoz düzeyinde azalma, tokluk glukoz düzeyinde artış, açlık ve tokluk insülin düzeyinde artış meydana gelir. Pankreasta beta hücrelerde hiperplazi ve hipertrofi olur. Yağ dokusunda ise lipolizde artış ortaya çıkar. Gebelik metabolizmasındaki bu fizyolojik değişiklikler sonucunda insülin duyarlılığında azalma görülür. (14-15) Gebelikte artan östrojen, progesteron, prolaktin, insan plasental laktojeni (hPL) ve insan plasental büyüme hormonu (hPGH) insülin direncinden sorumlu hormonlardır. Bu hormonların etkisi ile 24-28. haftalarda insülin direnci belirgin hale gelmektedir.(16)

Tablo 2.2. GSDM 'nin Maternal ve Neonatal Etkileri.

<b>Maternal komplikasyonlar</b>	<b>Neonatal komplikasyonlar</b>
<i>Preeklampsi</i>	Hipoglisemi
<i>Preterm dogum</i>	Hipokalsemi
<i>IUEX</i>	Hipomagnezemi
<i>Makrozomi</i>	Hiperbillürinemi
<i>Polihidroamnios</i>	Polisitemi
<i>Artmış sezaryen oranı</i>	Kardiak hipertrofi
<i>Artmış perinatal mortalite</i>	

GSDM tanılı hastaların çoğunda glikoz intoleransı postpartum dönemde normale döner, ancak hayatın ilerleyen dönemlerinde 20 yıl içinde DM gelişme riski % 50 dir. Yapılan bir çalışmada GSDM' li gebelerde dogum sonrası 0-2 yılda %6, 3-4 yılda %13, 5-6 yılda %15 ve 7-10 yılda %30 oranında DM geliştiği saptanmıştır. (17-18) Bir başka çalışmada ise GSDM'li gebelerde dogum sonrası 3-5. yıllar arasında DM gelişme oranı %30-50 bulunmuştur. (19)



Tanı:

Tüm gebelere 24-28. gebelik haftaları arasında 50 gr glikozla, günün saati, açlık durumu ve son yemekten beri geçen zaman göz önüne alınmaksızın tarama testi yapılmalıdır. Tarama testinde eşik deger  $\geq 140$  mg/dl alınırsa GSDM' li gebelerin %80'i tanımlanabilirken, eşik deger  $\geq 130$  mg/dl alınırsa GSDM tanısı alan gebelerin oranı %90'a ulaşır.(20) Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) ve Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Topluluğu (ACOG) tarama testinde eşik deger olarak  $\geq 140$  mg/dl' yi önermektedir.(21) Sonuç  $\geq 200$  mg/dl ise GSDM kabul edilir.(22) Sonuç  $\geq 140$  mg/dl ise 100 gr veya 75 gr OGTT yapılmalıdır. OGTT için enaz 8-14 saatlik açlık ,enaz 3 gün kısıtlanmamış diet ve egzersiz ile test öncesi sigara içilmemiş olması gerekmektedir. 100 gr OGTT için tanı kriterleri; açlık kan şekeri  $\geq 95$  mg/dl, 1. Saatte  $\geq 180$  mg/dl, 2. Saatte  $\geq 155$  mg/dl, 3. Saatte  $\geq 140$  mg/dl olması gerekmektedir. 75 gr OGTT için tanı kriterleri ise; açlık kan şekeri  $\geq 95$  mg/dl, 1. Saatte  $\geq 180$  mg/dl, 2. Saatte  $\geq 155$  mg/dl olması gerekmektedir. İki veya daha fazla venöz plazma degerinin, bu degerlere eşit veya üzerinde olması durumunda GSDM tanısı konulur.

GSDM için tarama testi gerektirmeyen durumlar;

- GSDM'nin nadir görüldüğü etnik grup
- 1. Derece akrabasında DM olmaması
- 25 yaşından küçük olma
- Gebelikten önce normal kiloda olma
- Daha önce kötü obstetrik öykü olmaması
- Daha önce glikoz metabolizması bozukluğu öyküsü olmaması

İlk vizite bu koşulların tamamını karşılayan gebelerde GSDM araştırması yapılmayabilir.

24.Haftadan önce GSDM taraması yapılması gereken durumlar;

- Makrozomik bebek dogurma hikayesi
- Ailede DM hikayesi
- Spontan abort veya iugr hikayesi
- Açıklanamayan son trimestr iuex hikayesi
- ciddi obezitesi

Olan gebelerde glikozüri veya hiperglisemi semptomları varsa her an GSDM taraması yapılmalıdır.

Tedavi:

Tedavide amaç; açlık kan şekeri düzeyinin 105 mg/dl ve postprandial 2. saat kan şekeri düzeyinin 120 mg/dl' nin altında tutulmasıdır. Bu amaçla GSDM başlangıç tedavisi diet ve egzersizden oluşmaktadır. Diet ve egzersizle kan şekeri regülasyonu sağlanamayan gebelerde tedaviye insülin' de eklenir.

#### **2.4. İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ**

Fetus 16. haftaya kadar hücresel hiperplazi ile büyür. 16-32.haftalar arasında hem hiperplazi hemde hipertrofi görülür. Bu haftadan sonra ise sadece hipertrofi izlenir. Büyüme üzerine fetal hayatın ilk haftalarında genetik yapı, gebeligin sonlarına dogru ise hormonal ve çevresel faktörler etkili olur. Tahmini fetal ağırlığın gestasyonel yaşa göre 3. Perstantilin altında olması İUGR olarak tanımlanır. (23) IUGR; gelişmiş ülkelerde yenidoğan bebeklerin %4-8 'inde, gelişmekte olan ülkelerde yenidoğanların %6-30' unda, ölü fetusların ise %30 ' unda görülmektedir.(24-25) Fetusun karın çevresi ile fetal baş ölçümleri arasındaki ilişki İUGR paternini simetrik veya asimetrik olarak belirler. Gebeligin erken dönemlerindeki etkilere bağlı gelişen IUGR 'de hücre çoğalması ve büyümesi birlikte etkilendiginden kafa çapı,karın çevresi ve uzun kemikler birlikte geri kalır.

Bu durum simetrik İUGR olarak adlandırılır ve en sık teratojenler ,intrauterin enfeksiyonlar, konjenital fetal anomaliler ve fetal kromozom anomalilerine bağlı gelişir. Fetal hipoksi izlenmez ve dopler bulguları normaldir. Gebeligin geç dönemlerinde ve genellikle plasental yetersizliğe bağlı gelişen İUGR de ise karın çevresi geri kalır. Beyin son ana kadar korunduğu için baş çapı normale yakındır. Bu durum asimetrik İUGR olarak adlandırılır. Karın çevresi ve fetal baş ölçümleri arasındaki ilişkiye göre İUGR sınıflandırılması yerine günümüzde; plasental yetersizliğin varlığı esas alınarak plasental yetmezliği olmayanlara idyopatik İUGR , maternal veya fetal nedenlere bağlı plasental yetmezlik sonucu gelişmiş olanlara ise sekonder IUGR denmektedir. (26)

Tablo 2.3 İntra Uterin Gelişme Geriliginde Etiyolojik Faktörler

<b>Maternal nedenler</b>	<b>Fetal nedenler</b>	<b>Uteroplasental nedenler</b>
<i>Preeklampsi</i>	Kromozom Anomalileri	<i>Plasenta Circumvalata</i>
<i>Kronik Hipertansiyon</i>	Genetik Sendromlar	<i>Plasenta Acreata</i>
<i>Diabetes Mellitus</i>	İntrauterin Enfeksiyonlar	<i>Plasenta Previa</i>
<i>Maternal Siyanotik Kalp Hastalığı</i>	Konjenital Malformasyonlar	<i>PlasentalHemanjiom-Enfarktüs</i>
<i>Maternal Hemoglobinopati ve Anemi</i>	<i>Teratojenler</i>	<i>Parsiyel Plasenta Dekolmanı</i>
<i>Kollajen Doku Hastalığı</i>		<i>Çoğul Gebelik</i>
<i>Sigara-Kokain kullanımı Kötü beslenme</i>		<i>Tek Umblikal Arter</i>
<i>İnfertilite öyküsü ( indüksiyon veya IVF ile gebe kalma)</i>		

İUGR 'de fetal ve neonatal morbidite ve mortalite artar. Fetusun, plasental disfonksiyonuna bağlı intrauterin hipoksi ve asidoza maruz kalması ile geri dönüşümsüz organ hasarı ve ölü doğum meydana gelebilir. Kalp fonksiyonlarında bozulma ve merkezi sinir sistemi hasarı oluşabilir. Ayrıca gelişen oligohidroamniosa bağlı kordon basısı, asfiksiye bağlı mekonyum aspirasyonu, düşük doğum ağırlığına bağlı respiratuar distres sendromu, intraventriküler kanama, bronkopulmoner displazi ve nekrotizan enterokolit sık karşılaşılan sorunlardır. IUGR' de normal gelişme gösteren fetusa göre 6-10 kat daha fazla perinatal mortalite görülür.(27) .

İUGR tanısı USG ile yapılan fetal biometri ve dopler incelemeleri sonucu rahatlıkla konabilir. Gebe biyofizik profil ve dopler ile yakın takibe alınmalıdır. Fetal durumda kötüleşme tespit edildiği veya 34. haftadan sonra yada fetal akciğer gelişimi tamamlandığı an doğum planlanmalıdır.

## **2.5. OLİGOHİDROAMNİOS**

Amnion sıvısı fetus için uygun bir intrauterin ortam oluşturması yanısıra, fetal solunum ve gastrointestinal sistemin gelişiminde önemli katkıda bulunur. Amnion sıvısı alkali vasıfta ve dinamik bir sıvıdır. Başlıca kaynağı ilk trimester ve ikinci trimester ortalarına kadar plasenta ve zarlardan eksudasyon , ikinci trimester sonları ve üçüncü trimester' de ise fetal idrardır.

Oligohidroamnios : Amnion fluid indeksi' nin 5 cm den küçük olması olarak tanımlanır. Terme doğru fizyolojik olarak amnion miktarı azalır. Erken gebelik haftalarında oligohidroamnios gelişmesi, pulmoner hipoplazi ve muskuloskeletal deformitelere neden olur. İleri gebelik haftalarında ise oligohidroamnios'da kordon kompresyonu sıktır. Term de oligohidroamnios izlenmesi doğum eyleminin başlatılması için endikasyondur.

Preterm dönemde ise hasta bol hidrasyon ile yakın takibe alınmalı, fetal durumda kötüleşme görüldüğü an doğum eylemi gerçekleştirilmelidir. 34 haftadan küçük gebeliklerde fetal akciğer gelişimi için steroid yapılmalıdır. Amnio-infüzyonun ise oligohidroamnios tedavisinde yeri ve yararı yoktur.

Oligohidroamnios gelişimi için risk faktörleri:

- İUGR : Ensık nedendir.
- Preeklampsi
- Maternal Hipertansiyon
- Diabetes Mellitus
- Hipotroidi
- İndometazin kullanımı
- Erken membran rüptürü
- Postmatürite
- Kromozom Anomalileri: Tr 18,Turner,triploidi
- Üriner sistem anomalileri: Renal agenezi, Renal displazi,Üretra

darlığı, Mesane ekstrofisi,Prune Belly sendromu, Meckel Gruber sendromu

## **2.6. GESTASYONEL HİPERTANSİF HASTALIKLAR**

Hipertansiyona tüm gebeliklerin % 7- 10' unda rastlanılıp, gebeligin ensık görülen medikal komplikasyonudur. Gebelikte hipertansiyon konusunda terminolojik farklılıklar ve karışıklıklar olması üzerine National High Blood Pressure Education Program Working Group 2000 gebelerde görülen hipertansiyonu 5 gruba ayırmıştır.(28)

-Gestasyonel Hipertansiyon

-Preeklampsi

-Eklampsi

-Kronik Hipertansiyon

-Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Preeklampsi

Bunlardan; Gestasyonel Hipertansiyon , Preeklampsi ve Eklampsi de gebelige bağlı olarak sonradan hipertansiyon gelişimi söz konusudur. Hipertansiyon istirahatte ve 6 saat ara ile ölçülen iki ölçümde kan basıncının 140/90 mmHg ve üzerinde olması olarak tanımlanır. Kan basıncı hastanın en az 10 dakika dinlenmesini takiben oturur pozisyonda alınmalıdır. Kan basıncı ölçümünden 30 dakika öncesine kadar sigara veya kahve içilmemiş olmalıdır.(28)

### **2.6.1. Gestasyonel Hipertansiyon:**

Gestasyonel hipertansiyon gebeligin geçici hipertansiyonu olarak adlandırılır, sağlıklı gebelerin %10' unda görülür. Gebeligin 20. haftasından sonra başlayan ve proteinürinin eşlik etmediği hipertansiyon olarak tanımlanır.(29-30) Postpartum 12. haftaya kadar kan basıncı normale döner. Bu nedenle GSHT tanısı postpartum dönemde konulabilmektedir.(31)

### **2.6.2 Preeklampsi – Eklampsi:**

Tüm gebeliklerin %6-8'ini etkiler.(32) Preeklampsi gebeligin 20. haftasından sonra görülen ve proteinürinin eşlik ettiği hipertansiyon olarak tanımlanır. Proteinüri; 24 saatlik idrarda 300 mg veya üzerinde protein bulunması veya spot idrar örneğinde dipstik ile 1 pozitif veya üzeri protein bulunması olarak tanımlanır. Eklampsi; preeklampsi tablosuna herhangi başka bir aşikar neden olmaksızın generalize tonik- klonik nöbetlerin eklenmesi durumudur.

Risk Faktörleri:

- Preeklampsi öyküsü: Yapılan sistematik bir derlemede PE hikayesi olan gebeler, olmayan gebelerle karşılaştırılmış ve PE rölatif riski 7.19 bulunmuş. (33)

Hafif PE hikayesi olan kadınlarda, bir sonraki gebeliginde PE gelişme insidansı %5-7 iken , bir önceki gebeliginde normotansif olan kadınlarda bu oran % 1 den azdır.(34) Erken görülen ağır PE hikayesi olan kadınlarda rekürrens oranı %25-65 olarak rapor edilmiştir.(35)

- Heredite: Birinci derece yakınlarında PE hikayesi olan gebelerde risk artmıştır.(36)

- Diabetes mellitus

- Çoğul gebelik: Risk fetus sayısı ile doğru orantılı olarak artar. İkiz gebelikte risk 2.93'dür.(37)

- Antifosfolipid sendrom: PE, fetal kayıp ve maternal trombozis nedenidir.(38)

- İleri yaş (37)

- Nulliparite

- Molar gebelik

- Düşük sosyoekonomik durum

- Kollajen vasküler hastalık

- Anjiotensinojen geninin t 235 mutasyonu

- Obezite

Bir sistematik derlemede üriner sistem enfeksiyonu ile PE gelişimi arasında küçük fakat istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı bulunmuştur.(39)

Tablo 2.4 Preeklampsi'nin Hafif Ve Şiddetli Formları

<b>Bulgu</b>	<b>Hafif</b>	<b>Şiddetli</b>
<i>Diastolik kan basıncı</i>	< 100 mmHg	≥110mmHg
<i>Proteinüri</i>	1 + veya ≥300 mg/24h	≥ 2 + veya ≥2 gr/24h
<i>Baş ağrısı</i>	Yok	Var
<i>Görme bozukluğu</i>	Yok	Var
<i>Üst abdominal ağrı</i>	Yok	Var
<i>Oligoüri</i>	Yok	<500 ml/24 h
<i>Konvulziyon</i>	Yok	Var
<i>Serum kreatinini</i>	<1.5	≥1.5
<i>Trombositopeni</i>	Yok	<100 000
<i>Karaciğer enzimlerinde artış</i>	Minimal	<i>Belirgin</i>
<i>IUGR</i>	Yok	Var
<i>Pulmoner ödem</i>	Yok	Var



#### Sistemlere Göre Saptanan Değişiklikler:

- Kardiovasküler Sistem: Periferik direnç artar, kardiyak output azalır.
- Kan Volümü: Hemokonsantrasyon olur.
- Hematolojik Sistem: Trombositopeni, mikroanjiopatik hemoliz gelişir.
- Endokrin Sistem: Renin, anjiyotensin ve aldosteron düzeyleri azalır.
- Sıvı –elektrolit : Onkotik basınç azalır, ekstravasküler sıvı volümü artar. Serum elektrolitlerinde ise belirgin değişiklik olmaz.
- Böbrek: GFR azalır, kortikal nekroz ve buna bağlı ABY gelişebilir.
- Karaciğer: Periportal hemorajik nekroz ve buna bağlı olarak subkapsüler hematoma, KCFT' de yükselme izlenir.
- Beyin: Ödem, tromboz, hemoraji gelişebilir.
- Göz: Retina dekolmanı meydana gelebilir.
- Plasenta: Plazental kanlanma azalır, buna bağlı olarak oligohidramnios ve IUGR gelişir. Plazenta dekolmanı görülebilir.

#### Tedavi ve Yaklaşım:

Preeklampsi gelişimini önlemek için bazı yöntemler ve tedaviler

denenmiş ancak hiçbirinin başarısı kanıtlanamamıştır. Dolayısıyla günümüzde preeklampsi gelişimini önleyecek profilaktik herhangi bir yöntem ve tedavi yoktur. Preeklampsinin tek tedavisi doğumdur. Sezeryan endikasyonu değildir. İndüksiyon için oksitosin ve servikal olgunlaştırıcılar rahatlıkla kullanılabilir. Şiddetli preeklampsi varlığında travay esnasında ve doğum sonrası 24 saat süresince profilaktik MgSO<sub>4</sub> verilmelidir. Hafif form preeklampsi gebeler ayakta yakın takibe alınabilir. Hasta egzersizden uzak tutulmalı istirahat önerilmelidir. Ancak akciğer matürasyonu tespit edildiği an doğum planlanmalıdır.

34 haftadan küçük gebeliklerde akciğer matürasyonunu artırmak için gerekli durumlarda glukokortikoid yapılabilir. Ağır form preeklampitik gebelerde ise gebelik sonlandırılmalıdır. Antihipertansif tedavide; kronik kullanımda alfametil dopa, TA:  $\geq$  160/110 mmHg ise hidralazin, labetolol, nifedipin ve son tercih olarakta Na- Nitropurissid antihipertansif olarak kullanılabilir. Tedavide diüretiklerin ve tuz kısıtlamanın yeri yokken ACE inhibitörleri ise kontrendikedir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya; Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğine başvuran ilk viziti ve gebelik tespiti, ikili tarama testi, Ogtt'si başta olmak üzere gebelik süresince tüm takip ve tetkikleri, sonrasında doğumu kliniğimizce yapılmış olan Ocak 2011 ile Aralık 2012 tarihleri arasındaki 225 tekil gebelik alınmıştır. Kronik hipertansiyon ve diabeti olan gebeler, çoğul gebelikler, fetal kromozom anomalili gebeler çalışmaya dahil edilmemiştir. Yine oligohidroamnios açısından postterm gebelikler, fetal üriner sistem anomalili gebeler ve fetal-maternal nedenlere bağlı plasental yetmezlik sonucu gelişen sekonder IUGR tanılı gebeler ise IUGR açısından çalışma dışı bırakılmıştır. Veri kaynağı olarak klinik kayıtları ve hastane otomasyon sistemi kullanılmış, çalışma retrospektif kohort olarak planlanmıştır.

Hastane Biyokimya Laboratuvarınca İmmulite 2000 analizatöründe kemiluminesans metodu ile immulite kitleri kullanılarak anne serumunda ölçülen PAPP-A ve serbest B-HCG değerleri PRISCA paket yazılım programıyla obstetri polikliniğince doldurulan ikili test formundaki bilgiler kullanılarak, düzeltilmiş ortancanın katları (MOM) Multiple of Median değerleri hesaplanmıştır.

Kliniğimizce takip edilmiş tetkikleri ve doğumu yaptırılmış gebelerin gestasyonel hipertansiyon, gestasyonel diabet, oligohidroamnios, IUGR gibi gebelik komplikasyonları açısından taraması yapılmıştır.

Gestasyonel hipertansiyon istirahatte ve 6 saat ara ile ölçülen iki ölçümde kan basıncının 140/90 mmHg ve üzerinde olması olarak tanımlanmıştır. İki veya daha fazla venöz plazma değeri 75 gr ogtt sonucu; açlık kan şekeri  $\geq 95$  mg/dl, 1. Saatte  $\geq 180$  mg/dl, 2. Saatte  $\geq 155$  mg/dl olması gestasyonel diabet olarak tanımlanmıştır. Oligohidroamnios Amnion fluid indeksi' nin 5 cm den küçük olması olarak tanımlanmıştır. Fetal ağırlığın gestasyonel yaşa göre 3. Perstantilin altında olması ise IUGR olarak tanımlanmıştır.

Elde edilen verilerin analizinde Windows için PASW statistics 18 paket programı kullanılmıştır. Maternal serum PAPP-A ve serbest B-HCG seviyelerinin düzeltilmiş MOM değerlerinin gebelik komplikasyonları ile ilişkisini analiz etmede Receiver Operator Characteristic Curve Analysis (ROC) analizi yapılmıştır. Komplikasyonlu gebelik sonuçlarının veri sayılarının normal dağılıma uygun olup olmadığı One- Sample Kolmogorov- Smirnov testi ile incelenmiş ve grupların normal dağılıma uymadığı tespit edilmiştir (  $p < 0,05$  ). Veri analizi için  $\chi^2$  ve spearman korelasyonu kullanılmıştır.

## 4. BULGULAR

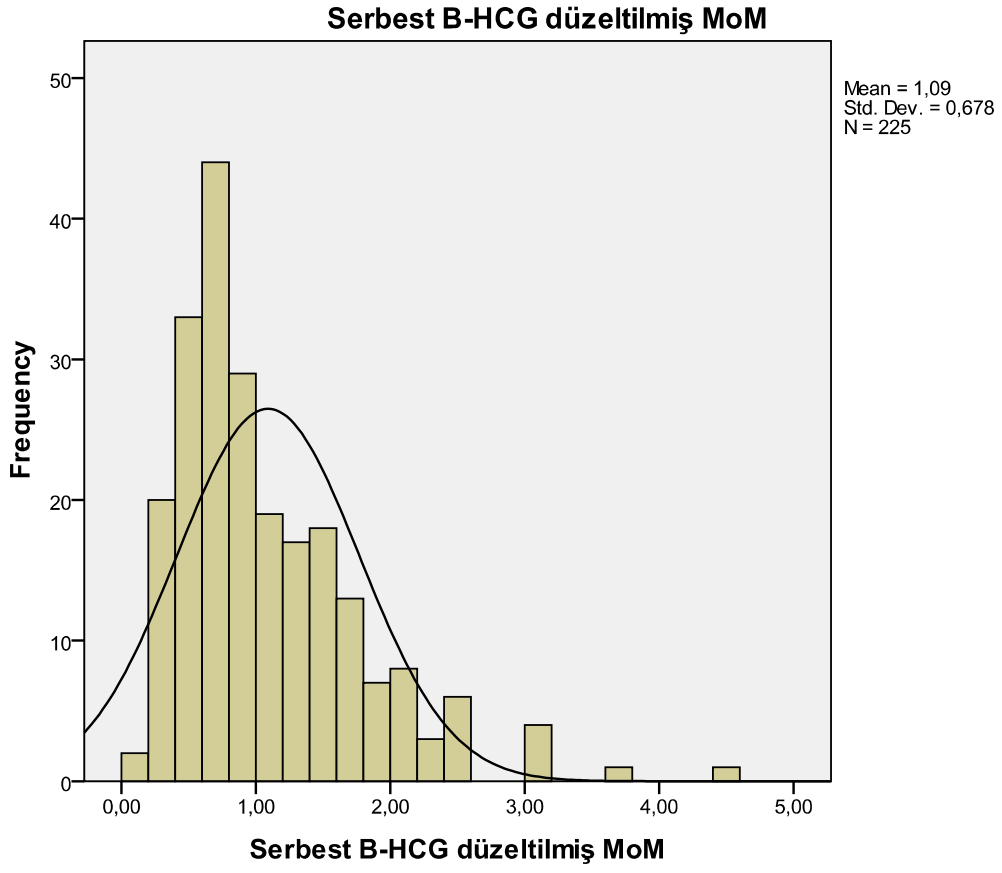
Bu çalışma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğine başvuran ve gebelik süresince tüm takip ve tetkikleri, sonrasında doğumu kliniğimizce yapılmış olan Ocak 2011 ile Aralık 2012 tarihleri arasındaki 225 tekil gebelik ile yapılmıştır.

Çalışmaya katılan gebelerin %2,2'sinde (n=5) gestasyonel diyabet gözlenirken; %2,7'sinde (n=6) gestasyonel hipertansiyon,%0,9'unda (n=2) intrauterin gelişme geriliği ve %4,5'inde (n=10) oligohidroamnios gözlenmiştir (Tablo 4.1).

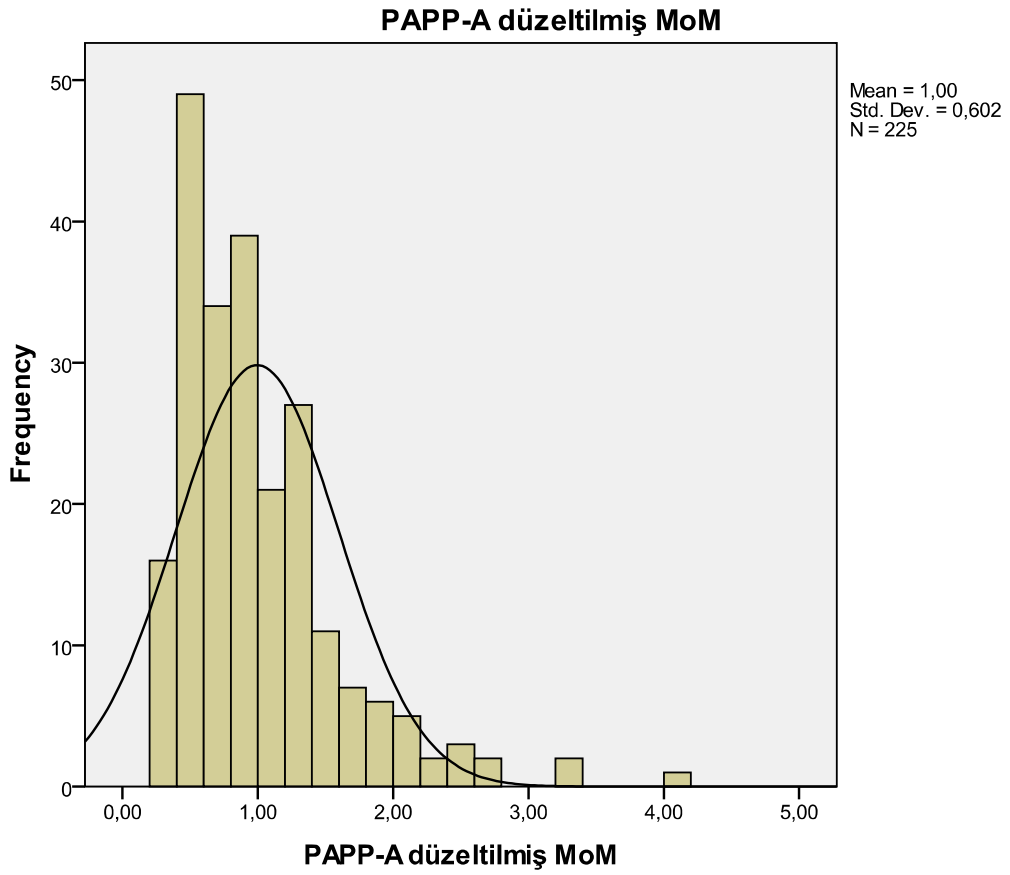
Tablo 4.1. Gebelik Komplikasyonlarının Dağılımı

		N	%
<b>Gestasyonel Diyabet</b>	<b>Var</b>	5	2,2
	<b>Yok</b>	220	97,8
<b>Gestasyonel Hipertansiyon</b>	<b>Var</b>	6	2,7
	<b>Yok</b>	219	97,3
<b>Intrauterin Gelişme Geriliği</b>	<b>Var</b>	2	0,9
	<b>Yok</b>	223	99,1
<b>Oligohidroamnios</b>	<b>Var</b>	10	4,5
	<b>Yok</b>	215	95,5

Maternal serum serbest B-HCG düzeltilmiş MoM değerlerinin ortalaması  $1.09 \pm 0.68$  (0.16-4.42) olarak hesaplanmıştır (Şekil 4.1). Maternal serum PAPP-A düzeltilmiş MoM değerlerinin ortalaması ise  $1.00 \pm 0.60$  (0.21-4.13) olarak hesaplanmıştır (Şekil 4.2).



Şekil 4.1. Serbest  $\beta$ -HCG Düzeltilmiş MoM Değerlerinin Dağılımı



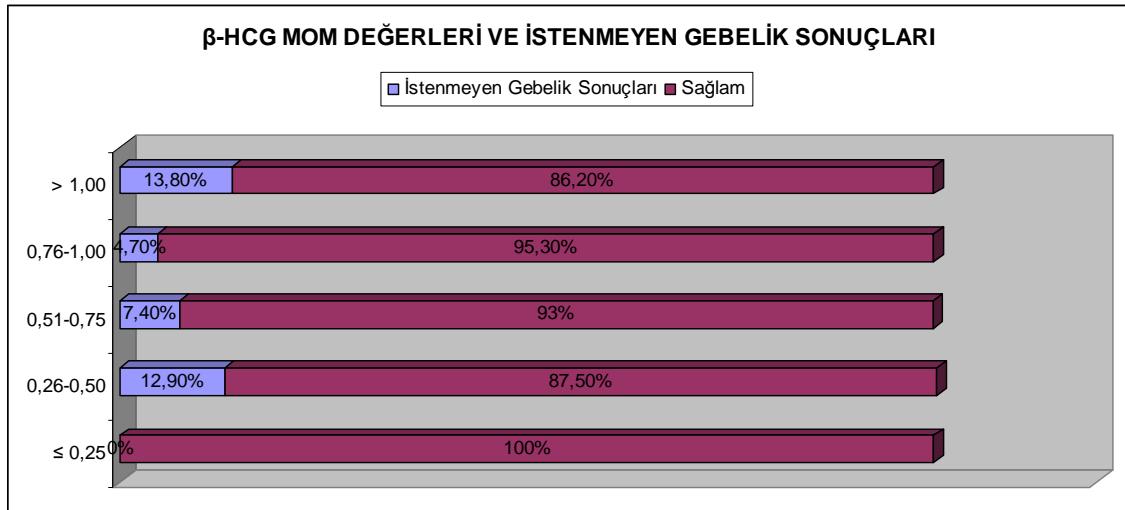
Şekil 4.2. PAPP-A Düzeltilmiş MoM Değerlerinin Dağılımı

Çalışmaya alınan 225 gebelikte serbest B-HCG düzeltilmiş MoM değerlerine göre 5 (%2.2) gestasyonel diabetes mellitus (GSDM), 6 (%2.6) gestasyonel hipertansiyon (GSHT), 2 (%0.89) intrauterin gelişme geriliği (IUGR) ve 10 (%4.4) oligohidroamnios (OHIDRO), gebelik komplikasyonları olmak üzere istenmeyen gebelik sonuçları olarak tespit edilmiştir (Tablo 4.2).

Tablo 4.2 Serbest B-HCG Düzeltilmiş MoM Değeri 1.0 MoM Altında 0.25 MoM Aralıklarda İstenmeyen Gebelik Sonuçları

Gebelik sonuçları	Serbest $\beta$ -HCG düzeltilmiş MoM değerleri					Toplam
	$\leq 0,25$	0,26-0,50	0,51-0,75	0,76-1,00	$> 1,0$	
	n=3 (%1,3)	n=31 (%13,8)	n=54 (%24)	n=43 (%19,1)	n=94 (%41,8)	<b>N=225</b>
<b>GSDM</b>	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%20)	1 (%20)	3 (%60)	<b>5</b>
<b>GSHT</b>	0 (%0,0)	2 (%33,3)	1 (%16,7)	1 (%16,7)	2 (%33,3)	<b>6</b>
<b>IUGR</b>	0 (%0,0)	1 (%50)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%50)	<b>2</b>
<b>OHIDRO</b>	0 (%0,0)	1 (%10)	2 (%20)	0 (%0,0)	7 (%70)	<b>10</b>
<b>Toplam</b>	0 (%0,0)	4 (%17,4)	4 (%17,4)	2 (%8,7)	13 (%56,5)	<b>23</b>

Serbest B-HCG düzeltilmiş MoM değerleri ile gebelik sonuçları grafiği ise şekil 4.3' de verilmiştir.



Şekil 4.3. Serbest  $\beta$ -HCG MOM Değerleri İle İstenmeyen Gebelik Sonuçları Grafiği

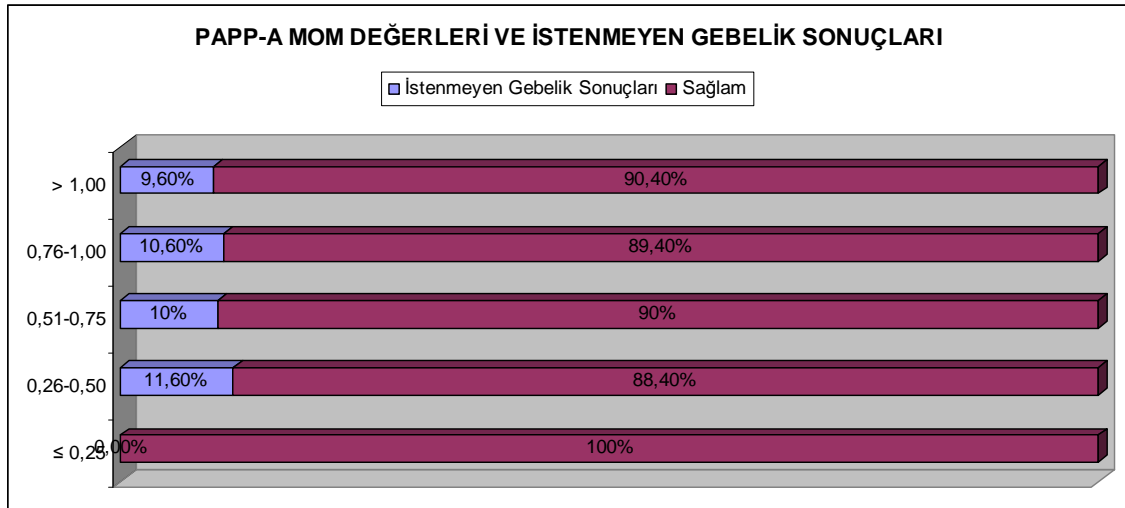


Çalışmaya alınan 225 gebelikte PAPP-A düzeltilmiş MoM değerlerine göre 5 (%2.2) gestasyonel diabetes mellitus (GSDM), 6 (%2.6) gestasyonel hipertansiyon (GSHT), 2 (%0.89) intrauterin gelişme geriliği (IUGR) ve 10 (%4.4) oligohidroamnios (OHIDRO), gebelik komplikasyonları olmak üzere istenmeyen gebelik sonuçları olarak tespit edilmiştir (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. PAPP-A Düzeltilmiş MoM Değeri 1.0 MoM Altında 0.25 MoM Aralıklarda İstenmeyen Gebelik Sonuçları

Gebelik sonuçları	PAPP-A düzeltilmiş MoM değerleri					Toplam
	≤ 0,25	0,26-0,50	0,51-0,75	0,76-1,00	> 1,0	
	n=2 (%0,9)	n=43 (%18,8)	n=50 (%21,8)	n=47 (%20,6)	n=83 (%35)	<b>N=225</b>
<b>GSDM</b>	0 (%0,0)	2 (%40)	0 (%0,0)	1 (%20)	2 (%40)	<b>5</b>
<b>GSHT</b>	0 (%0,0)	1 (%16,7)	2 (%33,3)	2 (%33,3)	1 (%16,7)	<b>6</b>
<b>IUGR</b>	0 (%0,0)	1 (%50)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%50)	<b>2</b>
<b>OHIDRO</b>	0 (%0,0)	1 (%10)	3 (%30)	2 (%20)	4 (%40)	<b>10</b>
<b>Toplam</b>	0 (%0,0)	5 (%21,7)	5 (%21,7)	5 (%21,7)	8 (%34,9)	<b>23</b>

PAPP-A düzeltilmiş MoM değerleri ile gebelik sonuçları grafiği ise şekil 4.4' de verilmiştir.

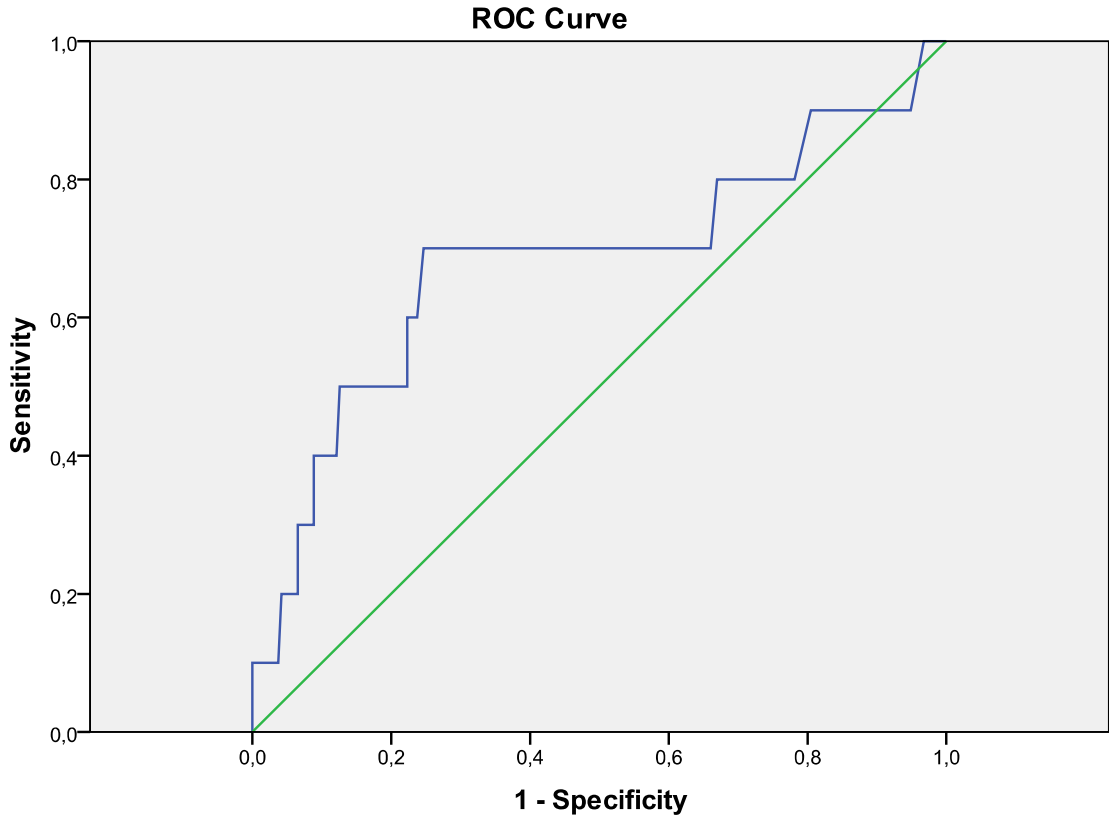


Şekil 4.4. PAPP-A MOM Değeri ile İstenmeyen Gebelik Sonuçları Grafiği

Serbest B-HCG düzeltilmiş MoM değerlerinin istenmeyen gebelik sonuçları ile ilişkisi incelenmiş olup GSDM, GSHT ve IUGR parametreleri ile arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 4.4). Serbest B-HCG düzeltilmiş MoM değerleri ile Oligohidroamnios arasında ise istatistiksel olarak anlamlılığa yakın bir ilişki bulunmuştur (Tablo 4.4). Bu anlamlılıktan yola çıkarak artmış sensitive ve azalmış yanlış pozitiflik tespit edilmiştir (Şekil 4.5).

Tablo 4.4. Serbest B-HCG Düzeltilmiş MoM Değerlerinin İstenmeyen Gebelik Sonuçları ile İlişkisi

	LR	R	P
GSDM	34,09	0,084	$p > 0,05$
GSHT	44,78	-0,049	$p > 0,05$
IUGR	17,329	-0,020	$p > 0,05$
OLIGOHIDROAMNİOS	58,225	0,129	$p = 0,054$



Diagonal segments are produced by ties.

Şekil 4.5. Serbest  $\beta$ -HCG Düzeltilmiş MoM Değerlerinde Oligohidroamnios için ROC Eğrisi Analizi

Oligohidroamnios'a göre en uygun B-HCG pozitiflik sınır değeri (cut-off value) 1.44 olarak belirlenmiştir. Serbest B-HCG  $\geq 1.44$  için elde edilen noktası ROC eğrisi üzerinde sol üst köşeye en yakın olan noktadır. 1.44 sınır değer için doğru pozitif, yanlış pozitif , doğru negatif ve yanlış negatif sayıları tabloda verilmektedir (Tablo 4.5)

Tablo 4.5. 1.44 Sınır Değeri için Test Sonuçları

$\beta$ -HCG	Oligohidroamnios	
	Var	Yok
$\geq 1.44$	4	53
$< 1.44$	3	161

Oligohidroamnios ile serbest B-HCG 1.44 pozitiflik sınır değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır ( $P < 0.01$ ). Serbest B-HCG düzeyinin 1,44 sınır değeri için; sensivite %70 , spesifite %75.23, doğruluğu ise %75'dir. Oligohidroamnios için ODDS oranı ise 7,088'dir. Yani serbest B-HCG  $\geq 1.44$  düzeylerinde oligohidroamnios görölme riski 7 kat artmıştır diyebiliriz.

Ayrıca eğri altında kalan  $0.680 \pm 0.106$  olarak bulunmuş olup serbest B-HCG değişkeninin Oligohidroamnios'u belirlemede etkili olduğu kabul edilebilir ( $P = 0.054$ ). Serbest B-HCG ROC eğrisi altında kalan alana ait tanımlayıcı istatistikler tablodaki gibidir (Tablo 4.6).

\* Alan değeri 1'e yaklaştıkça tanı değeri yükselir.

Tablo 4.6. B-HCG ROC Eğrisi Altında Kalan Alana Ait Tanımlayıcı İstatistikler

Area Under the Curve				
Test Result Variable(s):BHCG				
Area	Std. Error <sup>a</sup>	Asymptotic Sig. <sup>b</sup>	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,680	,106	,054	,472	,888

PAPP-A düzeltilmiş MoM değerlerinin istenmeyen gebelik sonuçları ile ilişkisi incelenmiş olup GSDM, GSHT, Oligohidroamnios ve IUGR parametreleri ile arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. PAPP-A Düzeltilmiş MoM Değerlerinin İstenmeyen Gebelik Sonuçları ile İlişkisi

	LR	R	P
GSDM	36,86	-0,027	$p > 0,05$
GSHT	38,73	-0,038	$p > 0,05$
IUGR	20,10	0,018	$p > 0,05$
OLİGOHİDROAMNİOS	54,09	0,041	$p > 0,05$

## 5. TARTIŞMA

Rutin antenatal bakımın başlıca amaçlarından biri, gebelik komplikasyonu gelişme riski olan gebeleri tespit etmek ve yakın takip planı oluşturmak, böylece komplikasyonlara bağlı mortalite ve morbiditeyi önleyebilmektir. Bu amaçla çalışmalar daha gebeliğin ilk aylarında ve komplikasyon gelişmeden gebelige bağlı komplikasyonları öngörmek üzerine yoğunlaşmıştır. İlk trimester maternal serum serbest B HCG ve PAPP-A düzeylerinin fetal trizomi'lerle olan ilişkisi dışında, diğer gebelik komplikasyonlarıyla da ilişkili olabileceği düşünülmüş ve son zamanlarda bu konudaki çalışmalara ağırlık verilmiştir.

Smith ve arkadaşları, 8-14. gebelik haftaları arasında yaptıkları PAPP-A ölçümleri sonucunda 5. Persentilin altındaki değerlere sahip gebelerde; İUGR, preterm doğum ve preeklampsi açısından artmış risk tespit etmişlerdir (40).

Canini ve arkadaşları ise, ilk trimester PAPP-A değerleri ile doğum kilosu arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmalarında SGA'lı bebeklerde maternal PAPP-A düzeyinin anlamlı derecede düşük, LGA'lı bebeklerde ise maternal PAPP-A düzeyinin anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit etmişlerdir(41-42).

Krantz ve arkadaşlarının 8012 gebe üzerinde yaptıkları bir çalışmada, serbest B-HCG ve PAPP-A değerlerinin uç düzeylerinin kötü gebelik prognozu ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Özellikle PAPP-A değeri 10. Persentilin altında olan gebelerde IUGR açısından yüksek derecede öngörü sağlanabileceğini öne sürmüşlerdir (40-42).

Yine çok merkezli 8839 gebenin katıldığı bir çalışmada serbest B-HCG'nin 5. Persentilin altındaki değerleri ile IUGR arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilirken, serbest B-HCG düzeyleri ile diğer gebelik komplikasyonları arasında ise bir ilişki saptanmamıştır. Aynı çalışmada PAPP-A düzeyinin 5. Persentilin altında değerleri ile IUGR, erken doğum ve preeklampsi arasında anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (40).

İkili tarama testi yaptıran 5584 gebenin katıldığı bir çalışmada ise; maternal serum düşük PAPP-A ve düşük serbest B-HCG düzeyleri ile gebelik komplikasyonlarından IUGR,GSHT ve GSDM arasında anlamlı bir ilişki gösterilmiştir (43).

Ve Dugoff ve arkadaşlarının 34271 gebe ile yaptıkları multisentrik prospektif çalışmada 5. Persentilin altındaki maternal serum PAPP-A düzeyleri ile IUGR, GSHT, erken dogum , ölü dogum, erken membran rüptürü ve plasenta dekolmanı gibi gebelik komplikasyonları arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir(44).

225 tekil gebelik ile yaptığımız çalışmamızda ise çalışmaya katılan gebelerde gebelik komplikasyonlarından; IUGR, GSHT, GSDM ve oligohidroamnios izlenmiş olup, bu komplikasyonlar dışındaki diğer gebelik komplikasyonlarına yönelik bir değerlendirme yapılmamıştır. Bizim çalışmamızda ilk trimester maternal serum PAPP-A düzeyleri ile IUGR, GSHT, GSDM ve oligohidroamnios arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( $p > 0,05$ ) . Yine ilk trimester maternal serum serbest B-HCG düzeyleri ile IUGR, GSHT, GSDM arasındada anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( $p > 0,05$ ) .

Bizim çalışmamızın aksine literatürde bu gebelik komplikasyonları ile maternal serum serbest B-HCG ve PAPP-A düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcut olup, bu farkın çalışmamıza katılan normal ve komplike gebe sayısının azlığından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda ilk trimester maternal serum serbest B-HCG düzeyleri ile oligohidroamnios arasında ise istatistiksel olarak anlamlılığa yakın bir ilişki tespit edilmiştir ( $p = 0,054$  -  $R = 0,129$  -  $LR = 58,225$ ). Oligohidroamnios'a göre en uygun maternal serum serbest B-HCG pozitiflik sınır değeri (cut-off value) 1.44 olarak belirlenmiş olup, oligohidroamnios ile maternal serum serbest B-HCG 1.44 pozitiflik sınır değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır ( $P < 0.01$ ). B-HCG düzeyinin 1,44 sınır değeri için; sensivite %70

spesifite %75.23, doğruluğu ise %75 olarak belirlenmiştir. Ve ilk trimester maternal serum serbest B-HCG  $\geq 1.44$  düzeyleri için oligohidroamnios açısından 7 kat artmış risk izlenmiştir (ODSS oranı 7.088).

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

İlk trimester ikili tarama testi maternal serum serbest B-HCG ve PAPP-A düzeltilmiş MoM değerleri düzeylerinin gebelik komplikasyonları ile olan ilişkisini araştırdığımız bu çalışmaya, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğine başvuran ilk viziti ve gebelik tespiti, ikili tarama testi, Ogtt'si başta olmak üzere gebelik süresince tüm takip ve tetkikleri, sonrasında doğumu kliniğimizce yapılmış olan Ocak 2011 ile Aralık 2012 tarihleri arasındaki 225 tekil gebelik alınmıştır. Gebelik komplikasyonu olarak; çalışmaya katılan gebelerin 5'inde (%2.2) gestasyonel diabetes mellitus (GSDM), 6'sında (%2.6) gestasyonel hipertansiyon (GSHT), 2'sinde (%0.89) intrauterin gelişme geriliği (IUGR) ve 10'unda (%4.4) oligohidroamnios tespit edilmiştir. Dolayısıyla maternal serum serbest B-HCG ve PAPP-A düzeyleri ile gestasyonel diabetes mellitus (GSDM), gestasyonel hipertansiyon (GSHT), intrauterin gelişme geriliği (IUGR) ve oligohidroamnios arasındaki ilişkiyi araştırmaya yönelik analiz yapılmıştır.

Maternal serum serbest B-HCG düzeltilmiş MoM değerlerinin ortalaması  $1.09 \pm 0.68$  (0.16-4.42) olarak hesaplanmıştır. Maternal serum PAPP-A düzeltilmiş MoM değerlerinin ortalaması ise  $1.00 \pm 0.60$  (0.21-4.13) olarak hesaplanmıştır .

PAPP-A düzeltilmiş MoM değerlerinin istenmeyen gebelik sonuçları ile ilişkisi incelenmiş olup GSDM, GSHT, Oligohidroamnios ve IUGR parametreleri ile arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( $p > 0,05$ ) .

Serbest B-HCG düzeltilmiş MoM değeri düzeyleri ile IUGR, GSHT, GSDM arasındada anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( $p > 0,05$ ) .

Serbest B-HCG düzeltilmiş MoM değeri düzeyleri ile oligohidroamnios arasında ise istatistiksel olarak anlamlılığa yakın bir ilişki tespit edilmiştir ( $p = 0,054$  -  $R = 0,129$  -  $LR = 58,225$ ). Oligohidroamnios'a göre en uygun maternal serum serbest B-HCG pozitiflik sınır değeri (cut-off value) 1.44 olarak belirlenmiş olup, oligohidroamnios ile maternal serum serbest B-HCG 1.44



pozitiflik sınır değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır ( $P < 0.01$ ). B-HCG düzeyinin 1,44 sınır değeri için; sensivite %70 spesifite %75.23, doğruluğu ise %75 olarak belirlenmiştir. Ve ilk trimester maternal serum serbest B-HCG  $\geq 1.44$  düzeyleri için oligohidroamnios açısından 7 kat artmış risk izlenmiştir (ODSS oranı 7.088).

Sonuç olarak; maternal serum serbest B-HCG ve PAPP-A düzeltilmiş MoM değerleri düzeylerinin gebelik komplikasyonları ile olan ilişkisini araştırmaya yönelik, gerek bizim çalışmamızı gerekse literatürde var olan çalışmaların desteklenmesine, bu konuda çok merkezli ve çok sayıda olgunun değerlendirildiği çalışmalar yapılmasında fayda olacağı kanaatindeyiz

## KAYNAKLAR

1. ONG CY, LIAO AW, SPENCER K, MUNİM S, NİCOLAİDES KH. First trimester maternal serum free bet human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein-A as a predictors of pregnancy complications. BJOG 2000; 107:1265-70.
2. CANİNİ S, PREFUMO F, PASTORİNO D, CROCETTİ L, AFFLİTO CG, VENTURİNİ PL, DE BİASİO P. Association between birth weight and first trimester free bata-human chorionic gonadotropin and pregnancy associated plasma protein-A. Fertility and Sterility 2008;89:174-8
3. LİN TM, HALBERT SP, KİEFER D, SPELLACY WN, GALL S. Characteriza- tion of four pregnancy-associated plasma proteins. Amer J Obstet Gynecol 1974; 118: 223—236.
4. OVERGAARD MZ, OXVİG C, CHİRİSTİANSEN M, LAWRANCE JB, CONOVER CHA, GLEİCH GJ, SOTTRUP-JENSEN L, HAANİNG J. Messenger ribonucleic acid levels of pregnancyassociated plasma protein-A and the proform of eosinophil major basic protein: Expression in human reproductive and nonreproductive tissues. Biol Reprod 1999; 61:1083—1089.
5. LAWRENCE JB, OXVİG C, OVERGARD MT. et al. The insülin like growht factor binding protein 4- protease secreted by human fibroblast is pregnancy-associated plasma protein A. Proc Natl Acad Sci 1999;96: 3149-53
6. KOVALEVSKAYA G, GENBACEV O, FİŞHER SJ, CACERES E and O'CONNOR JF (2002b) Trophoblast origin of hCG isoforms: cytotrophoblasts are the primary source ofchoriocarcinoma-like hCG. Mol Cel I Endocrinol 194,147–155.

7. MIZUOCHI T, NISHIMURA R, DERAPPE C, TANIGUCHI T, HAMAMOTO T, MOCHUZIKI M. Kobata A (1983) Structures of the asparagine-linked sugar chains of human Chorionic gonadotropin produced in choriocarcinoma. Appearance of triantennary sugar chains and unique biantennary sugar chains. J Biol Chem 258,14126–14129.

8. BIRKEN S, BERGER P, BIDART JM, WEBER M, BRISTOW A, NORMAN R, Sturgeon C and Stenman UH (2003) Preparation and characterization of new WHO reference reagents for human chorionic gonadotropin and metabolites. Clin Chem 49,144–154.

9. HADDEN DR. Historical context of hyperglycemia in pregnancy. In: CANCE DR, MARESH M. SACKS D. A practical Manual Of Diabetes in pregnancy wiley –Blackwell:2010. 37-44

10. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care 2006; 29: 43-8

11. İSMAİL D, ÖZLEM Ö. Diabetes mellitus ve gebelik. ÇİÇEK N, AKYÜREK C, ÇELİK C, HABERAL A. Kadın hastalıkları ve Doğum bilgisi. 1. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2006. 435-50.

12. American Diabetes Association. Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2003; 26- 1: 103-5.

13. JANZEN C. Diabetes mellitus and pregnancy. In: DeCherney AH, NATHAN L (eds). Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment McGraw Hill:2003;326-38

14. BUCHANAN TA, XIANG AH. Gestational diabetes mellitus. J Clin Invest 2005;115:485–91.

15. YAMASHITA H, SHAO J, FRIEDMAN JE. Physiologic and molecular alterations in carbohydrate metabolism during pregnancy and gestational diabetes mellitus. Clin Obstet Gynecol 2000;43:87–98.

16. Proceed of the Third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. November 8-10, 1990 Chicago. Diabetes 1991 Dec;40: 1-101.

17. MESTMAN JH, ANDERSON GV, GUADALUPE V. Follow-up study of 360 subjects with abnormal carbohydrate metabolism during pregnancy. Obstet Gynecol 1972;39:421–5.

18. COUSTAN DR. Maternal insulin to lower the risk of fetal macrosomia in diabetic pregnancy. Clin Obstet Gynecol 1991;34:288–95.

19. PETERS RK, KJOS SL, XIANG A, BUCHANAN TA. Long-term diabetogenic effect of single pregnancy in women with previous gestational diabetes mellitus. Lancet 1996;347:227–30.

20. ERGENELİ MH. Diabetes mellitusun patogenezi ve sınıflaması. KİŞNİŞCİ HA, GÖKŞİN E (editörler). Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara: 1996. 368-72

21. American College of Obstetricians and Gynecologists: Diabetes and pregnancy. ACOG Technical Bulletin Washington DC: 1994.

22. THOMAS R. Diabetes in pregnancy. In: CREASY RK, RESNIK R, eds. Maternal-Fetal Medicine 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2004. 1023-61.

23. Intrapartum fetal heart rate monitoring. ACOG Practice Bulletin. Am J Obstet Gynecol 2000;12:161-166

24. MANNING FA, HOHLER C. Intrauterine growth retardation: Diagnosis prognostication and management based on ultrasound methods. Ultrasound Obstet Gynecol 1995;6:400.

25. ELIZABETH P, ROGER N. Diagnosis of IUGR: Traditional biometry. Semin Perinatol 2008; 32 : 140-147

26. MARI G, PICCONI J. Dopler vascular changes in intrauterine growth restriction. Semin Perinatol 2008 ; 32 : 182-189.

27. TEBERG AJ, WALTER FJ, PENA IC. Mortality, morbidity, and outcome of the small for gestational age infant. Semin Perinatol: 1988; 12: 84-91.

28. Working group report on high blood pressure in pregnancy. National Institutes of Health, Washington, DC 2000.

29. ORLANDI F, DAMIANI T, HALLAHAN TW. First trimester screening for fetal aneuploidy: Biochemistry and nuchal translucency Ultrasound Obstet Gynecol 10, 381-385, 1997.

30. Cunningham FG: Hypertensive Disorder in Pregnancy: (Eds) CUNNINGHAM FG, MAC DONALD PC, GANT NF, et al: Williams Obstetrics 21 th ed. Appleton – Lange, 567-618,2001.

31. GAROVIC VD. Hypertension in pregnancy. Diagnosis and treatment, Mayo Clin Proc 75,1071-1076,2000.
32. GIFFORD RW, AUGUST PA, CUNNINGHAM G et al: Report of the National High Blood Pressure Education Programme Working Group on High Blood Pressure in pregnancy. Am.J.Obstet. Gynecol 183,1,2000
33. VAN RIJN BB, HOEKS LB, BOTS ML. Outcomes of subsequent pregnancy after first pregnancy with early – onset preeclampsia. Am J obstet Gynecol 2006,195:723.
34. XIONG X,FRASER WD, DEMIANCZUK NN. History of abortion, preterm,term birth and risk of preeclampsia: A population- based study. Am j Obstet Gynecol 2002; 187:1013.
35. SIBAİ BM, MERCER B, SARİNOGLU C. Severe preeclampsia in the second trimestr: Recurrence risk and long – term prognosis. Am J Obstet Gynecol 1991;165:1408.
36. NILSSON E, SALONEN ROS H, CNATTINGIUS S, LICHTENSTEIN P. The importance of genetic and environmental effects for preeclampsia and gestational hypertension : A family study. BJOG 2004; 111:200.
37. DUCKITT K, HARRINGTON D. Risk factors for preeclampsia at antenatal booking: Systematic review of controlled studies. BMJ 2005; 330:565.
38. STELLA CL, HOW HY, SIBAİ BM. Thrombophilia and adverse maternal-perinatal outcome : controversies in screening and management. Am J Perinatol 2006; 23:499.
39. CONDE-AGUDELO A, VİLLAR J, LİNDHEİMER M. Maternal infection and risk of preeclampsia: systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol 2008; 198:7.

40. SMITH GCS, STENHOUSE EJ, CROSLEY JA et al. Early Pregnancy Levels Of Pregnancy Associated Plasma Protein A and the Risk of Intrauterin Growth Restriction, Premature Birth, Preeclampsia and Stillbirth. J clin Endocrinol Metab, April, 87(4), 1762- 1767, 2002.

41. CANINI S, PREFUMO F, PASTORINO D et al. Association between birth weight and first – trimester free b- human chorionic gonadotropin and pregnancy- associated plasma protein A . Jan Fertil and Ster 89(1), 174-178,2008.

42. KRANTZ D, GOETZL L, SIMPSON JL et al for the First Trimester Maternal serum Biochemistry Screening Study Group. Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin-b, pregnancy-associated plasma protein –A with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes. American J Obstet and Gynecol 191,1452,2004.

43. MORSSINK LP, KORNMAN LH, HALLAHAN TW, KLOOSTERMAN MD, BEEKHUIS JR, DE WOLF BTHM, et al. Maternal serum levels of free b- HCG and PAPP-A in the first trimester of pregnancy are not associated with subsequent fetal growth retardation or preterm delivery. Prenat Diagn 18,147-52, 1988.

44. DUGOFF L, HOBBS JC, MALONE FD, et al. First trimester maternal serum PAPP-A and free beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations with obstetric complications: a population- based screening study (The FASTER Trial). Am J Obstet Gynecol 191, 1446-1451,2004.