

Vajinal Kanamanın İlk Trimester Fetal Anöplöidi Tarama Testi Parametrelerine Etkisi

The Effect of Vaginal Bleeding on Parameters Used in the First Trimester Fetal Aneuploidy Screening Test

Mehmet Fatih KARSLI*, Kerem Doğa SEÇKİN**, Bülent ÇAKMAK***, Cihan TOĞRUL****, Orhan ALTINBOĞA*, Tuncay KÜÇÜKÖZKAN*

*Sami Ulus Kadın Sağlığı ve Araştırma Hastanesi, Obstetrik ve Jinekoloji Departmanı

**Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Obstetrik ve Jinekoloji Departmanı

***Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Obstetrik ve Jinekoloji Departmanı

****Diyarbakır Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi, Obstetrik ve Jinekoloji Departmanı

ÖZET

Amaç: Çalışmanın amacı ilk trimesterde mevcut olan aktif vajinal kanamanın ilk trimester fetal anöplöidi tarama testi parametrelerine olan etkisinin incelenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza, 2009 ve 2013 tarihleri arasında 11.-14. hafta arası, perinatoloji kliniğinde düşük tehdidi tanısıyla yatan, kanamalı olan ve bu aralıkta ikili tarama testi alınan gebeler çalışma grubu olarak dâhil edildi. Kontrol grubu olarak tekil gebeliği olan ek hastalığı bulunmayan, ikili tarama testi yaptırın ve ilk trimesterde kanama öyküsü bulunmayan gebelerden oluşturulmuştur. Gruplar maternal yaş, maternal kilo, gestasyonel hafta, gebelik öyküsü, ikili test parametreleri olan Nuchal translürens (NT), Baş-popomesafesi (CRL), serbest beta human koryonik gonadotropin (serbest β -hCG) ve Gebelik İlişkili Plazma Protein-A (PAPP-A) Multiples of Median (MoM) seviyeleri açısından karşılaştırıldı. P değeri <0.05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışma gebeliğinin ilk trimesterinde ikili tarama testi alındığı sırada aktif kanamalı olan 139 gebe ve hiç kanamalı olmayan 453 sağlıklı gebe olmak üzere toplam 592 gebeden oluşturuldu. Gruplar arasında maternal yaş, maternal ağırlık, gravida, parite, abort, yaşayan, gebelik haftası, NT, CRL ölçümleri açısından anlamlı farklık saptanmadı ($p>0,05$). Akut kanamalı olan gebeler kontrol grubuyla karşılaştırıldığında PAPP-A ve serbest β -hCG MoM seviyeleri anlamlı olarak çalışma grubunda yüksek olarak saptandı ($p<0,05$). Trizomi 21 riski: 1/250 ve üstünde olan gebeler arasında da gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Sonuç: İlk trimester tarama testi yapılması planlanan gebelerde aktif kanamanın bulunması test biyokimyasal parametrelerini etkileyebileceğinden, taramanın kanamanın olmadığı bir zamanda yapılması gerektiği sonucuna ulaşılmıştır. Yapılacak daha büyük çalışmalar ışığında, düşük tehdidi sırasında ikili tarama testinin yapılması görüşüne varılması uygun bir seçenek olacaktır.

Anahtar kelimeler: ilk trimester tarama testi, vajinal kanama, PAPP-A, serbest β , -hCG

SUMMARY

Objective: The aim of the present study was to investigate the effect of vaginal bleeding on biochemical parameters of the first trimester fetal aneuploidy screening test.

Material and Methods: The study population consisted of 11-14-week- singleton pregnancies who were hospitalized for vaginal bleeding with the diagnosis of abortus imminens and had first trimester aneuploidy screening test in a perinatology clinic between 2009 and 2013. A control group of patients with similar gestational ages (11-14 wks) and singleton pregnancies without any vaginal bleeding, and systematic disease who underwent first trimester screening tests were also included in the analysis. The study and control groups were compared in terms of maternal age, maternal weight, gestational age, pregnancy history and first trimester screening test parameters (i.e. nuchal translucency (NT), crown-rump-length (CRL), free β -hCG, PAPP-A). P values less than 0.05 were considered to be statistically significant.

Results: A total of 139 pregnant women with active vaginal bleeding when the first trimester screening test was performed was included in the study group, and 453 healthy pregnant women with similar gestational ages were included in the control group. There was no statistically significant difference between the groups in terms of maternal age, weight, gravidity, parity, abortion, live birth, gestational age, NT, and CRL measurements ($p>0.05$). When the groups were compared in terms of PAPP-A and free β -hCG MoM levels, a significant difference was found between the two groups ($p<0.05$). In terms of trisomy risk ($\geq 1/250$), there was no significant difference between the groups ($p>0.05$).

Conclusion: Active vaginal bleeding may interfere with the biochemical parameters of the first trimester aneuploidy screening test, and should be considered when evaluating the test results. In the light of the further large-scale studies to be performed, it will be appropriate to arrive at a conclusion discouraging the application of screening tests at the time of abortus imminens.

Key words: first trimester screening test, vaginal bleeding, PAPP-A, free β , -hCG

Alındığı tarih: 10.02.2015

Kabul tarihi: 15.04.2015

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Kerem Doğa Seçkin, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Küçükçekmece / İstanbul

e-posta: doga_seckin@hotmail.com

GİRİŞ

İlk trimester fetal anöploidi tarama testi; maternal yaş, fetal ense saydamlığı kalınlığı (NT), maternal serum β -hCG ve PAPP-A seviyeleri kombinasyonundan oluşup, 11.-14. gebelik haftasında yapılmaktadır⁽¹⁾. Bu test %5 yalancı pozitiflik oranıyla, etkilenmiş gebelerin %90'ını tespit etmektedir^(2,3).

Maternal serum PAPP-A ve serbest β -hCG seviyeleri desidulizasyon ve plasantasyon süreci ile yakın ilişki göstermektedir⁽⁴⁾. Birçok faktör bu maddelerin serum seviyelerini etkileyebilmektedir⁽⁵⁾. Düşük tehdidi ise servikal osun kapalı olduğu ama beraberinde vajinal kanamanın eşlik ettiği klinik durumu tanımlar. Vajinal kanamanın etiyojisi tam olarak aydınlatılmamıştır fakat en önemli nedenlerinden biri maternal-fetal yüzdeki desidual damarların ayrılmasıdır^(6,7). Daha önce yapılan çalışmalarda maternal serum Alfa -fetoprotein (AFP) düzeylerinin vajinal kanamadan etkilenebileceği gösterilmiştir⁽⁸⁻¹⁰⁾. Ayrıca vajinal kanama öyküsü olan hastalarda bazı çalışmalarda serum serbest β -hCG seviyelerinde ve PAPP-A seviyelerinde yükseklik saptanmış olup^(11,12), serum seviyelerinin etkilenmediğini de gösteren çalışmalar mevcuttur⁽¹³⁾. Bu çalışmalarda genellikle tarama testi, vajinal kanama oluşmasından sonra yapılmıştır. Bu çalışmada amacımız hastanede vajinal kanaması mevcutken yapılmış olan ikili tarama testi biyokimyasal parametrelerine, akut vajinal kanamanın etkisinin incelenmesidir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız olgu-kontrol çalışması olarak planlanmış, Ocak 2009-Aralık 2013 tarihleri arasında 3. basamak referans merkez olan hastanemizde düşük tehdidi nedeniyle yatmış olan (çalışma grubu) ve ikili tarama testi için gebe polikliniğine başvurmuş gebelerden (kontrol grubu) oluşturulmuştur. Çalışmaya katılan gebelerin bilgileri dosyalarının taranması sonucu retrospektif olarak elde edilmiştir. Hastane etik kuruluna çalışmayla ilgili başvurular yapılmış ve onay alınmıştır (Etik Kurul onay no: 2014; 6265).

Gebeliğin 11.-14. haftası arası perinatoloji kliniğinde düşük tehdidi tanısı ile takip edilirken vajinal kanaması bulunan ve ikili tarama testi yapılan gebeler çalışma grubuna dâhil edildi. Vajinal kanama miktarı

olarak sabah vizite saatinde en az bir pet kanaması olan gebeler kanamalı olarak kabul edildi. Test sırasında devam eden kanaması olmayan ve lekelenme tarzında kanaması olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Ayrıca sistemik hastalığı, ilaç kullanımı, çoğul gebeliği olan hastalarda çalışma dışı bırakılmıştır. Kontrol grubu; yine tekil gebeliği bulunan, bu gebeliğinde kanama ve düşük tehdidi öyküsü bulunmayan gebelik haftaları çalışma grubuyla uyumlu gebelerden basit rastgele örneklemeyle 1:3 oranında oluşturulmuştur.

Hastaların dosyalarından gebelik anamnezlerine ulaşılmış ve kaydedilmiştir. Tüm hastalara aynı ultrasonografi cihazıyla bakılmış olup, CRL ve NT değerleri ölçülmüştür. Venöz kan örnekleri tüm hastalardan ultrasonun yapıldığı günde alınmıştır. Maternal serum PAPP-A ve serbest β -hCG seviyeleri IMMULITE 2000 Immunoassay Sistemi (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., NY) ile, solid faz enzim etiketli kemo-illüminesan immünometrik assay tekniği kullanılarak ölçülmüştür. Kit sensitivitesi PAPP-A ve serbest β -hCG için sırasıyla 0,025 mIU/ml ve 1 ng/ml olarak hesaplandı. Maternal serum ölçümleri gestasyonel yaş spesifik Multiples of Median (MoM) değerleri olarak hesaplanarak, maternal yaş ve sigara içme durumuna göre düzeltmeleri yapıldı. PRISCA 4.0 yazılım sistemi (Typolog Software Ltd.&Co., Tornesch, Germany) kullanılarak trizomiler için prenatal risk durumu ölçüldü. Riski 1/250 ve üstünde olan gebelere bilgi verildi, ileri inceleme ve tetkik için yönlendirildi. Veriler SPSS 15.0 (SPSS 15.0, Chicago, IL, USA) istatistik programı kullanılarak hazırlandı. Grupların karşılaştırılmasında Student's t testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Devamlı değişkenler için ortalama± standart sapma (mean±SD) belirtildi. İstatistiksel analiz için p değeri <0.05 değerler anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Çalışma, ilk trimesterde ikili tarama testi alındığı sırada aktif kanaması olan 139 gebe ve hiç kanama öyküsü olmayan 453 sağlıklı gebe olmak üzere toplam 592 gebeden oluşturuldu. Çalışmaya dâhil edilen tüm gebelerin yaş ortalaması 25.3 yıl (16-36 yıl), maternal kilo ortalaması 65.2 kg (52-79 kg), gestasyonel yaş ortalaması 11,8 hafta (11-13 hafta) olarak hesaplandı.

Tablo 1. Grupların karakteristik özelliklerinin karşılaştırılması.

Parametreler	Çalışma grubu n:139 Ortalama±(SD) ^a	Kontrol grubu n:453 Ortalama±(SD)	P değeri
Maternal yaş (yıl)	24,56 (8,987)	25,87 (9,765)	0,883
Maternal ağırlık (kg)	64,60 (11,538)	65,72 (13,109)	0,539
Gestasyonel yaş (hafta)	11,76 (0,769)	11,88 (0,744)	0,589
Gravida	2,4 (0,9)	2,6 (0,8)	0,345
Parite	1,3 (0,4)	1,7 (0,5)	0,530
Yaşayan	1,2 (0,3)	1,4 (0,2)	0,754
Abort	0,3 (0,1)	0,4 (0,1)	0,673

^aSD: Standart sapma

Çalışma (aktif vajinal kanaması olan gebeler) ve kontrol (sağlıklı gebeler) grupları karakteristik özellikler olan; maternal yaş, maternal ağırlık, gestasyonel yaş, gravida, parite, yaşayan ve abortus açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 1). Gruplar NT (1,049, 0,97) ve CRL (58,38, 59,85) ölçümleri açısından karşılaştırıldığında yine anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$). Ayrıca gruplardaki trizomi 21 riski $\geq 1/250$ olan gebe sayıları kıyaslandığında gruplar arasında farklılık gözlenmedi (Tablo 2). İkili testin kanda bakılan parametreleri olan PAPP-A ve serbest β -hCG MoM değerleri açısından kıyaslandığında her iki parametrenin de çalışma grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$) (Tablo 2).

Tablo 2. Grupların ikili test parametreleri açısından karşılaştırılması.

Parametreler	Çalışma grubu n:139 Ortalama±(SD) ^a	Kontrol grubu n:453 Ortalama±(SD)	P değeri
PAPP-A ^b MoM ^c	1,008 (0,643)	0,881 (0,656)	0,042
free β -hCG ^d MoM	1,284 (0,735)	0,904 (0,743)	0,031
Trizomi riski:1/250 altı	7 (%5)	25 (%5,5)	0,826
NT ^e (mm)	1,049 (0,226)	0,97 (0,259)	0,893
CRL ^f (mm)	58,38 (9,623)	59,85 (9,386)	0,347

^aSD: Standart sapma, ^bPAPP-A: Pregnancy associated plasma protein-A, ^cMoM: Multiples of Median, ^dfree β -hCG: serbest beta human koryonik gonadotropin, ^eNT: Nükal Translüsens, ^fCRL: Crown-rump-length

TARTIŞMA

Çalışmamızda, ilk trimesterde vajinal kanaması bulunduğu sırada ikili testi alınmış olan gebelerin PAPP-A ve serbest β -hCG MoM değerlerinde anlamlı yükseklik saptanmıştır. Buna rağmen, trizomi 21 riski $\geq 1/250$ olan gebelerin sayılarında gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir.

De Biasso ve ark.'nın ⁽¹¹⁾ yapmış olduğu çalışmada, ilk trimesterde kanama öyküsü bulunan gebelerin serbest β -hCG MoM değerlerinde anlamlı yükseklik saptanmış fakat PAPP-A MoM seviyelerinde farklılık bulunmamıştır. Fox H'nin yapmış olduğu in vitro çalışmada, koryonik dokudaki azalmış oksijenasyonun sitotrofoblastları uyardığı ve artmış β -hCG üretimine neden olduğu gösterilmiştir ⁽¹⁴⁾. Yine Zygmunt ve ark. ⁽¹⁵⁾ hCG'nin trofoblast migrasyonunu arttırdığını in vitro olarak göstermişlerdir. Koryonik kanama ve hematoma formasyonu oluşması sonucu azalmış oksijenasyon, fetüse oksijen desteğinin devam etmesi için hCG artışı mekanizmasıyla desteklenmektedir. Çalışmamızda da vajinal kanaması bulunan hastalarda serbest β -hCG MoM değerleri yüksek olarak saptanmış olup, bu çalışmalarını destekler niteliktedir.

Pedersen ve ark.'nın ⁽¹⁶⁾ yaptığı çalışmada ise subkoryonik hemorajisi olan ilk trimesterdeki gebelerde PAPP-A düzeylerini etkilemediği gösterilmiştir. Heinig ve ark.'nın ⁽¹²⁾ yaptığı çalışmada ise vajinal kanaması olan grubun PAPP-A düzeyleri yüksek saptanmasına rağmen, anlamlı farklılık bulunmamıştır. Spencer ve ark. ⁽¹³⁾ ise erken gebelik döneminde vajinal kanaması olan gebelerde PAPP-A MoM değerlerini istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış olmalarına rağmen, daha yüksek saptamışlardır. Çalışmamızda ise aktif vajinal kanaması olan gebelerde PAPP-A MoM seviyeleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Düşük tehdidi olan gebelerde saptanan PAPP-A yüksekliğinin subkoryonik bölgede mevcut olan inflamatuvar sürecin bir sonucu olduğu düşüncesindeyiz. Bu bölgede bulunan iskemiye sekonder olarak placentada üretilen PAPP-A seviyelerinin artmış olmasına bağlı gelişebilmektedir ^(17,18). Trizomi 21 riski kesim değeri $\geq 1/250$ olma parametresi, vajinal kanaması olan ve olmayan gruplar arasında karşılaştırıldığında çalışmamızda anlamlı fark gözlenmemiş olup, Heinig ve ark. ⁽¹²⁾ benzer bulunmuştur. Çalışmamız için bunun nedeni, hem PAPP-A hem de serbest β -hCG MoM düzeylerindeki artışın, risk değerlerini etkilememiş olabilemesiyle açıklanabilir.

Sonuç olarak, ilk trimester fetal anöplöidi tarama testi yapılan gebelerin akut vajinal kanamasının olması test biyokimyasal parametrelerini etkilemekte ve sonuçları değiştirmekte olduğu görülmüştür. Yapılacak daha büyük çalışmalar ışığında vajinal kanamanın bu parametreleri etkilediğinin gösterilme-

si sonucu, vajinal kanamanın olmadığı bir zamanda tarama testinin yapılması uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

- Kurtoglu E, Percin Z.** İlk trimester maternal serum PAPP-A ve serbest Beta-hCG değerlerinin gebelik komplikasyonları ile ilişkisi. *Van Tıp Dergisi* 2012;19 (2):60-5.
- Ong CYT, Liao AW, Spencer K, Munim S, Nicolaides KH.** First trimester maternal serum free β human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:1265-70. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2000.tb11618.x>
- Spencer K, Spencer CE, Power M, Dawson C, Nicolaides KH.** Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in a one stop clinic: a review of three years prospective experience. *BJOG* 2003;110: 281-6. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1471-0528.2003.02246.x>
- Chard T.** Biochemistry and endocrinology of the Down's syndrome pregnancy. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1991;626(1):580-96. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.1991.tb37949.x>
- 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. <http://dx.doi.org/10.1002/uog.5332>
- Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Spong CY, Dashe J.** Williams Obstetrics 2014 24/E. McGraw Hill Professional
- Salafia C, Maier D, Vogel C, Pezzullo J, Burns J, et al.** Placental and decidual histology in spontaneous abortion: detailed description and correlations with chromosome number. *Obstetrics & Gynecology* 1993; 82(2):295-303.
- Cuckle H, Van Oudgaarden ED, Mason G, Holding S.** Taking account of vaginal bleeding in screening for Down's syndrome. *BJOG* 1994;101(11):948-52. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.1994.tb13037.x>
- Haddow JE, Knight GJ, Kloza EM, Palomaki GE.** Alpha-fetoprotein, vaginal bleeding and pregnancy risk. *BJOG* 1994;93(4):589-93. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.1986.tb07959.x>
- Bernstein IM, Barth RA, Miller R, Capeless EL.** Elevated maternal serum alpha-fetoprotein: association with placental sonolucencies, fetomaternal hemorrhage, vaginal bleeding, and pregnancy outcome in the absence of fetal anomalies. *Obstetrics & Gynecology* 1992;79(1):71-4.
- De Biasio P, Canini S, Crovo A, Prefumo F, Venturini PL.** Early vaginal bleeding and first-trimester markers for Down syndrome. *Prenatal Diagnosis* 2003;23(6): 470-3. <http://dx.doi.org/10.1002/pd.611>
- Heinig J, Steinhard J, Schmitz R, Nofer JR, Witteler R, et al.** Does vaginal bleeding influence first-trimester markers for Down syndrome? *Prenatal Diagnosis* 2007;27(4):312-6. <http://dx.doi.org/10.1002/pd.1662>
- Spencer K, Spencer CE, Stamatopoulou A, Staboulidou I, Nicolaides KH.** Early vaginal bleeding has no impact on markers used in first trimester aneuploidy screening. *Prenatal Diagnosis* 2010;30(6):547-50. <http://dx.doi.org/10.1002/pd.2519>
- Fox H.** Effect of hypoxia on trophoblast in organ culture. A morphologic and autoradiographic study. *Am J Obstet Gynecol* 1970;107(7):1058-64.
- Zygmunt M, McKinnon T, Herr F, Lala PK, Han VK.** HCG increases trophoblast migration in vitro via the insulin-like growth factor-II/mannose-6 phosphate receptor. *Mol Hum Reprod* 2005;11(4):261-7. <http://dx.doi.org/10.1093/molehr/gah160>
- Pedersen JF, Ruge S, Sorensen S.** Serum levels of hPL, PAPP-A and PP14 in patients with early pregnancy bleeding and subchorionic hemorrhage. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;74(1):30-2. <http://dx.doi.org/10.3109/00016349509009939>
- Heesch C, Dimmeler S, Hamm CW, Fichtlscherer S, Simoons ML, et al.** Pregnancy-associated plasma protein-A levels in patients with acute coronary syndromes: comparison with markers of systemic inflammation, platelet activation, and myocardial necrosis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(2):229-37. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2004.09.060>
- Resch ZT, Chen BK, Bale LK, Oxvig C, Overgaard MT, et al.** Pregnancy-associated plasma protein a gene expression as a target of inflammatory cytokines. *Endocrinology* 2004;145(3):1124-9. <http://dx.doi.org/10.1210/en.2003-1313>