

PAPP-A ve Uterin Arter Pulsatilite İndeksi Ölçümlerinin Preeklampsisi Öngörüsündeki Yeri

The Role Of PAPP-A and Uterine Artery Pulsatility Index In The Prediction of Preeclampsia

Yusuf OLGAC *, Gökhan YILDIRIM **, Öznur DÜNDAR **, Ali İsmet TEKİRDAĞ **

* Viranşehir Devlet Hastanesi

** Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Araştırma Hastanesi

ÖZET

Amaç: Çalışmanın amacı 11+0 ile 13+6 gebelik haftaların arasında ölçülen PAPP-A ve Ut-PI değerlerinin preeklampsisi gelişimindeki öngörüsünü ortaya koymak ve istatistiksel olarak bir fark olup olmadığını saptamak.

Yöntemler: 11+0 ile 13+6 haftalarında rutin kontrol için hastanemize başvuran 740 kadının, PAPP-A ve Ut-PI değerleri ölçülerek doğuma kadar antenatal takipleri yapıldı.

Bulgular: PAPP-A ortalaması preeklampsisi grubunda etkilanmemiş gruptan anlamlı olarak daha düşük olup, Ut-PI ortalaması etkilanmemiş gruptan anlamlı olarak daha yüksekti.

Sonuç: Literatürde bu konudaki çalışmalar çelişkilidir. Ancak, düşük PAPP-A preeklampsisi gelişimi için bir belirteçdir. PAPP-A'ya bağlı hastaya özgü preeklampsisi riski Ut-PI ölçümü ile desteklenebilir.

Anahtar kelimeler: preeklampsisi, PAPP-A, Ut-PI

SUMMARY

Objective: The purpose of this study is to examine the relationship between low maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) and uterine artery pulsatility index (UtA-PI) at 11 + 0 to 13 + 6 weeks with subsequent development of pre-eclampsia (PE) and to determine the statistical differences.

Methods: UtA-PI and serum PAPP-A were measured in 740 women attending for routine care at 11 +0 to 13 + 6 weeks of gestation and antenatal care have been continued until delivery.

Results: Mean PAPP-A values were significantly lower in the PE group than the unaffected group and mean Ut-PI values were significantly higher in the PE group than the unaffected group.

Conclusion: Literature is controversial on this topic. Low PAPP-A is a marker for subsequent development of PE. The PAPP-A-related patient-specific risk for PE can be modified by the measurement of UtA-PI.

Key words: pre-eclampsia, PAPP-A, Ut-PI

GİRİŞ

Preeklampsisi (PE), gebelikte sık görülen bir hastalıktır ve halen dünyada maternal-fetal morbidite ve mortalitenin en önde gelen nedenlerinden biridir ⁽¹⁾. Primigravidlerin yaklaşık olarak %8-10'unda ya preeklampsisi ya da gebeliğin indüklediği hipertansiyon (PIH) gelişir. Preeklampsinin fizyopatolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır ⁽²⁾. Bazı kuramlarda, genetik yat-

kınlığın ve tromboksan-prostasiklin arasındaki dengesizliğin, preeklampsinin ortaya çıkmasında etkili olduğu ileri sürülmektedir. Bu da, preeklampside annenin bağışıklık sistemin önemli bir rolü olduğuna işaret etmektedir ⁽¹⁾. Preeklampsideki pek çok klinik bulgu ortaya çıkmadan önce, 10-20. gebelik haftaları arasında plasentasyonda bozukluklar oluşmakta ve bu değişikliklerden ancak haftalar, aylar sonra biyokimyasal ve klinik bulgular ortaya çıkmaktadır.

Alındığı tarih: 23.08.2012

Kabul tarihi: 03.09.2012

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Yusuf Olgaç, S.B. Viranşehir Devlet Hastanesi, Şanlıurfa

e-posta: drolgac18@hotmail.com

Preeklampsinin belirti ve bulguları genellikle 2. ve 3. trimesterde ortaya çıkmaktadır. Preeklampsinin fizyopatolojisi her ne kadar açıklığa kavuşmamış ise de bazı mekanizmalar tanımlanmıştır. Bu mekanizmalara göre preeklampsinin altında yatan temel sorun, genel vazokonstriksiyon hali ile öncü peptit ve aminlere karşı damaral duyarlılıkta artıştır.

Preeklampsideki temel bozukluk annenin spiral arterlerinde trofoblastik invazyonun yetersiz veya hiç olmaması sonucu uteroplental ve sistemik dolaşımda endotel hasarının oluşması ve sonuç olarak da anormal plasantasyonun olmasıdır. Böylece uteroplental dolaşımda yüksek direnç ve plasental perfüzyonda ve bunun sonucu olarak fetusa giden kan akımında azalma olmaktadır. Anormal uterin arter doppler bulguları, plasenta yatağının spiral arterlerinde fizyolojik değişikliklerin hiç olmaması ya da yetersiz oluşu ile ilişkilidir ⁽¹⁾. Bunun sonucu olarak anormal uterin arter doppler bulgularının, gebeliğin ilerleyen dönemindeki preeklampsiyi öngörmeye iyi bir belirteç olabileceği bildirilmiştir ⁽³⁾.

On üç, 18 ve 21 trizomileri için etkin tarama 11+0 ile 13+6 gebelik haftaları arasında anne yaşı, fetal ense saydamlığı (NT), maternal serumdaki serbest β -hCG (Human chorionic gonadotropin) ve PAPP-A (Pregnancy Associated Plasma Protein-A) düzeylerinin birlikte kullanılması ile yapılmaktadır ⁽⁴⁾. Her üç anomali de artmış anne yaşı, artmış NT ve azalmış PAPP-A ile ilişkilidir. Trizomi 21'de β -hCG yüksek iken, diğer trizomilerde β -hCG düşüktür. 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 kesinlikle dönüştürülmelidir ⁽⁵⁻⁹⁾.

Kromozomal olarak normal olan gebeliklerde düşük anne serum PAPP-A değerlerinin, ilerleyen dönemlerde preeklampsi gelişme riski ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır ⁽¹⁰⁾.

Ancak, PAPP-A değerinin PE taramasında kullanımı etkin bir yöntem değildir çünkü etkilenmiş olguların yalnızca %8-23'ü 5. persantilin yani 0,4 MoM'un altındadır ^(11,12).

PE için etkin ilk trimester taraması, Doppler ultrasonografi ile uterin arter pulsatilite indeksi (Ut-PI) ölçümü, PAPP-A, gebenin özellikleri, BMI, etnik özellikleri birlikte değerlendirilerek yapılabilir ⁽¹³⁾.

Bu çalışmanın amacı gebeliğin 11+0 ile 13+6 haftalarında ölçülen maternal serum PAPP-A ve doppler ultrasonografi ile belirlenen Ut-PI değerlerinin preeklampsi gelişimi ile olası ilişkilerini incelemektir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışma Şubat 2010 ile Mart 2011 tarihleri arasında Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Perinataloji Ünitesi'ne rutin gebelik izlemi amacıyla başvuran 740 olgunun antenatal izlemiyle yapıldı. Olgular çalışma hakkında bilgilendirilerek aydınlatılmış onamları alındı.

Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun 12 Haziran 2009 tarih ve 256 sayılı kararı ile çalışmaya başlandı.

Olgulara 11+0 ile 13+6 gebelik haftaları arasında ilk başvuru değerlendirmeleri yapıldı.

Olguların yaşını, VKİ'ni, doğum sayısını, tıbbi özgeçmişini (preeklampsi öyküsü, diabetes mellitus, kronik hipertansiyon, trombofili, antifosfolipid sendromu), ilaç kullanım öyküsünü (antihipertansifler, steroidler, insulin, betamimetikler, aspirin, antikoagulanlar, antiepileptikler, anti-depresanlar, antitiroidler, tiroksin, antienflamatuarlar), konsepsiyon yöntemlerini (spontan, ovülasyon indüksiyonu, IVF) içeren ayrıntılı anamnezleri alındı.

Ölçülen PAPP-A değerleri, CRL (Crown-Lump Length), gebenin kilosu, ırk, gebelik sayısı, sigara içme durumu ve konsepsiyon yöntemine göre düzeltilerek MoM değerine dönüştürüldü.

CRL, Ut-PI ve NT ölçümleriyle major fetal anomalilerinin saptanması için transabdominal ultrasonografi yapıldı.

Doppler ultrasonografi için uterusun sagittal bir kesiti alınarak servikal kanal ve internal servikal os tanımlandı. Sonra transdüser, internal os düzeyinde serviksin bir tarafından diğerine doğru yavaşça yönlendirilirken, renkli haritalandırma kullanılarak her bir uterin arter tanımlandı.

Aralıklı akım doppleri görüntülemesi, insonasyon açısı 50 derecenin altında kalacak ve örneklem aralığı 2 mm ile tüm damarı kapsayacak şekilde yapıldı. Tekrarlayan benzer dalga şekilleri elde edildiğinde Ut-PI ölçüldü; sağ ve sol uterin arterlerin Ut-PI ortalamaları hesaplandı.

Tüm ultrasonografiler Fetal Tıp Kuruluşunun (Fetal Medicine Foundation) 11+0'dan 13+6 gebelik haftası taraması ve doppler yeterlilik sertifikası olan sonografi uzmanlarınca yapıldı (<http://www.fetalmedicine.com>).

Doppler sonuçları gebelik yönetim şeklinin etkilenmemesi amacıyla olgulara ya da hekimlerine verilmedi.

PAPP-A MoM değerleri, sonografi bulguları, olguların karakteristik özellikleri ve tıbbi bilgileri bilgisayar veritabanına kaydedildi.

Olguların antenatal izlemleri perinataloji polikliniğimizde doğuma kadar devam etti. Gebelik sonuçları ile ilgili verilere hastanemizin gebelik kayıtlarından ulaşıldı. Hastaların tüm gebelik sonuçları ya da gebeliğe bağlı hipertansiyonları, durumun preeklampsisi olup olmadığının belirlenmesi amacı ile araştırıldı.

Preeklampsisi, Uluslararası Gebelikte Hipertansiyon Topluluğu'nun çalışmasına göre, daha önceden normotansif 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 ++ proteinüri varlığı olarak tanımlandı ve uygulandı.

İstatistiksel Analiz

Olgular öncelikle gebelik sonuçlarına göre 3 gruba ayrıldı: Erken PE, geç PE ve etkilenmemiş grup. Ut-PI ve PAPP-A MoM dağılımları Gaussian Logaritma Dönüşümü ile yapıldı.

Olgunun hangi özelliklerinin etkilenmemiş grupta Ut-PI'ın güçlü belirteçleri olduğunu belirlemek amacı ile çoğul regresyon analizi yapıldı.

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 Ut-PI ortalama MoM değerleri, gebelik sonuçlarına göre kıyaslandı.

Olgunun karakteristik özellikleri, Ut-PI ve PAPP-A MoM değerlerinin hangilerinin PE öngörmeye belirgin katkıda bulunduğunu belirlemek amacı ile regresyon analizleri yapıldı. Analizlerde SPSS 19.0 programı kullanıldı

BULGULAR

İlk trimester tarama testi 11+0 ile 13+6 gebelik haftalarında 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 düşük meydana gelmesi nedeni ile çalışma dışı bırakıldı. Çalışma dışı kalan toplam 228 olgu demografik özellikler

açısından çalışmaya alınan edilen 502 olgudan belirgin farklılıklar taşımamaktaydı.

Kalan 502 olgunun 460'ı preeklampsiden etkilenmezken, 18'i gebeliğin 34. haftasından önce (erken PE); 24'ü ise 34. haftasında veya daha sonra (geç PE) doğumla sonuçlanacak şekilde PE tanısı aldılar. Grupların karakteristik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Preeklampsisi tipine göre hastaların yaşı, vücut kitle indeksleri, doğum sayıları, baş popo mesafesi, gebeliğin oluşum şekli, beta-HCG değeri, sigara öyküsü, ilaç kullanımı, fetal kayıp oranları açısından anlamlı farklılık ($p > 0.05$) göstermemekteydi.

Geç preeklampsisi grubunda (0.74 ± 0.94), PAPP-A ortalaması etkilenmemiş gruptan (0.90 ± 0.51) anlamlı ($p < 0.001$) olarak daha düşüktü. Geç

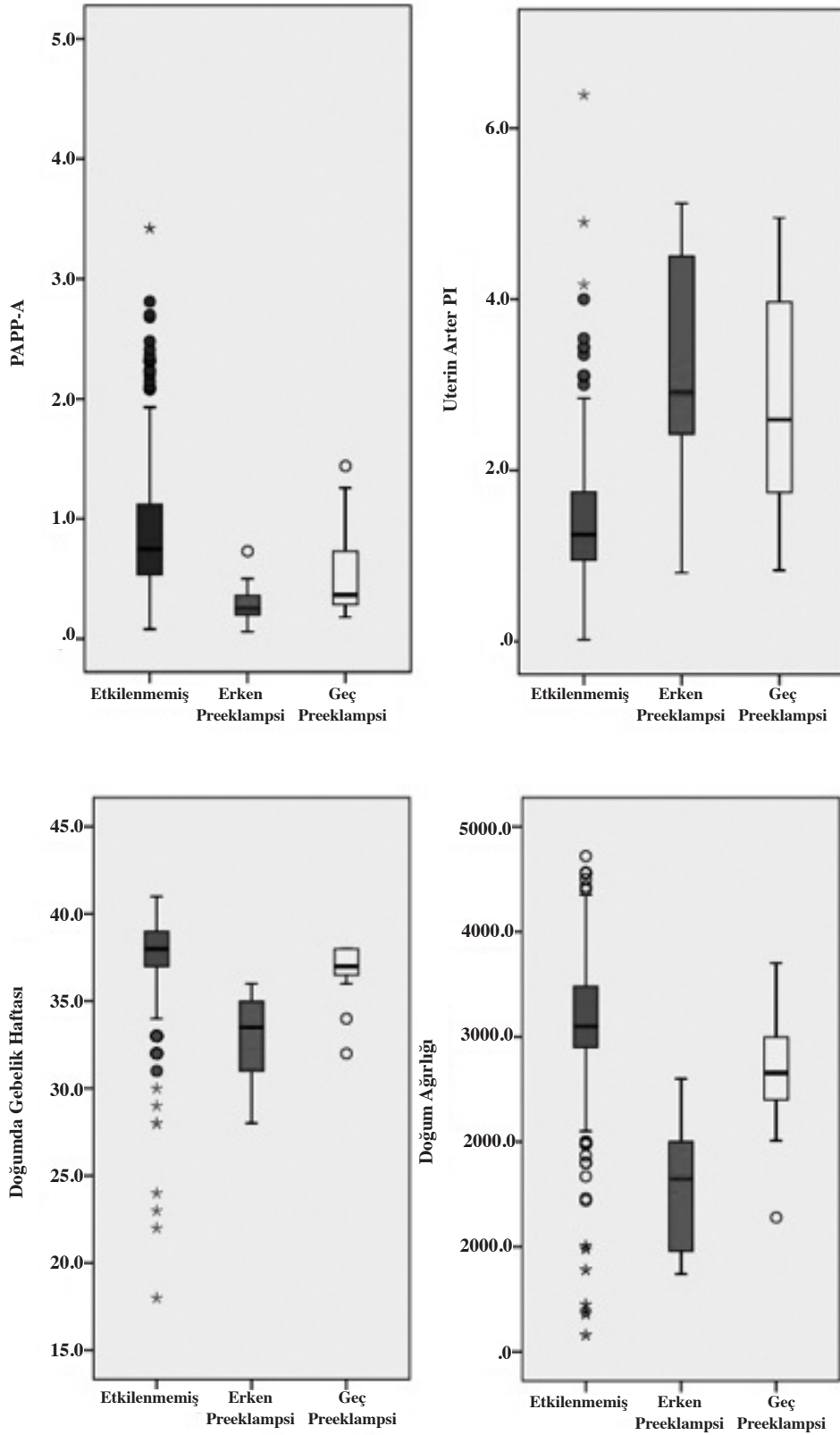
preeklampsisi grubunda (2.77 ± 1.21) uterin arter PI ortalaması etkilenmemiş gruptan (1.40 ± 0.69) anlamlı ($p < 0.001$) olarak daha yüksekti. Geç preeklampsisi grubunda (36.83 ± 1.40) doğumda gebelik hafta ortalaması etkilenmemiş gruptan (37.67 ± 2.62) anlamlı ($p < 0.01$) olarak daha düşüktü. Geç preeklampsisi grubunda (2687.1 ± 499.2) doğum ağırlığı ortalaması etkilenmemiş gruptan (3159.3 ± 621.7) anlamlı ($p < 0.001$) olarak daha düşüktü. Geç preeklampsisi grubunda (16: %66.7) uterin arterde çentik oranı etkilenmemiş gruptan (136: %29.6) anlamlı ($p < 0.001$) olarak daha yüksekti. Geç preeklampsisi grubunda (3: %12.5) preeklampsisi öykü oranı etkilenmemiş gruptan (14: %3.1) anlamlı ($p < 0.001$) olarak daha yüksekti. Geç preeklampsisi grubunda (3: %12.5) medikal öykü oranı etkilenmemiş gruptan (11: %2.4) anlamlı ($p < 0.001$) olarak daha fazlaydı (Tablo 1).

Tablo 1. Preeklampsisi tipine göre hastaların özellikleri ve ölçümleri.

	Preeklampsisi Tipi					
	Etkilenmemiş		Erken Preeklampsisi		Geç Preeklampsisi	
	Ort.±s. s.	n %	Ort.±s. s.	n %	Ort.±s. s.	n %
Yaş	28.08±5.19		28.33±6.93		28.25±5.91	
Vücut Kitle İndeksi	23.98±4.75		23.62±3.61		24.91±4.95	
Parite Var Yok	259	% 56.4	13 % 72.2	% 72.2	14	% 58.3
Parite Sayısı	0.90±1.09		1.11±1.02		0.88±1.12	
Baş Popo Mesafesi	12.38±1.20		12.38±0.63		12.40±0.73	
PAPP-A	0.90±0.51		0.29±0.15***		0.74±0.94***	
Uterin Arter PI Değeri	1.40±0.69		3.30±1.25***		2.77±1.21***	
Doğum Gebelik Haftası	37.67±2.62		32.72±2.80***		36.83±1.40**	
Doğum Ağırlığı	3159.3±621.7		1577.2±609.2***		2687.1±499.2***	
Gebeliğin Oluşum Şekli						
Spontan	449	% 97.8	18	% 100.0	24	% 100.0
Ovulasyon İnd.	8	% 17.7	0	% 0.0	0	% 0.0
IVF	2	% 0.4	0	% 0.0	0	% 0.0
Beta hCG Değeri	116±0.69		1.10±0.52		0.97	
Uterin Arterde Çentik	136	% 39.6	17	94.4***	16	66.7***
Sigara Öyküsü	63	% 13.8	5	% 27.8	4	% 16.7
Preeklampsisi Öyküsü	14	% 3.1	2	% 11.1	3	% 12.5**
Medikal Öykü						
Var	11	% 2.4	1	% 5.6	3	% 12.5*
Kronik Hip.	4	% 0.9	1	% 5.6	0	% 0.0
Diyabetes Me.	5	% 1.1	0	% 0.0	1	% 4.2
Antifosfolipid Sen.	1	% 0.2	0	% 0.0	2	% 8.3
Trombofili	1	% 0.2	0	% 0.0		
İlaç Kullanımı						
Yok	421	% 97.1	15	% 83.3	20	% 83.3
Var	38	% 8.3	3	% 16.7	4	% 16.7
Fetal Kayıp <24 Hafta	6	% 1.3	1	% 5.6	0	% 0.0

Mann-Whitney u test / Anova / ki-kare test / Fischer test / Fischer Exact * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

Tablo 2. Uterin Arter PI, doğumda gebelik haftası ve doğum ağırlığı değerlerinin etkilenmemiş, erken ve geç preeklampsi gruplarında dağılımı.



Tablo 3. Etkilenmemiş ve erken preeklampsisi durumuna etki eden faktörlerin lojistik regresyon modeli.

	B	SH	p	Odds
Uterin PI	-2,041	0,749	0,006	0,130
PAPP-A	7,785	2,923	0,008	2403,9
Doğum Ağırlığı	0,010	0,003	0,003	1,010
Doğum Gebeliğin Kaçınıcı Haftası	-1,435	0,512	0,005	0,238
Constant	32,144	12,317	0,009	
	Genel			% 99,0
Tahminde Doğruluk %	Erken Preeklampsisi			% 83,3
	Etilenmemiş			% 99,6

$$Y = 32,144 - 2,041 \times (\text{Uterin PI}) + 7,785 \times (\text{PAPP-A}) + 0,010 \times (\text{Doğum ağırlığı}) - 1,435 \times (\text{Doğ. Geb. Kaçınıcı Haf.})$$

PAPP-A ortalaması erken preeklampsisi grubunda (0.29 ± 0.15) etkilenmemiş gruptan (0.90 ± 0.51) anlamlı ($p < 0.001$) olarak daha düşüktü. Uterin arter PI ortalaması erken preeklampsisi grubunda (3.30 ± 1.25) etkilenmemiş gruptan (1.40 ± 0.69) anlamlı ($p < 0.001$) olarak daha yüksekti. Doğumda gebelik hafta ortalaması erken preeklampsisi grubunda (32.72 ± 2.80) etkilenmemiş gruptan (37.67 ± 2.62) anlamlı ($p < 0.001$) olarak daha düşüktü. Erken preeklampsisi grubunda (1577.2 ± 609.2) doğum ağırlığı ortalaması etkilenmemiş gruptan (3159.3 ± 621.7) anlamlı ($p < 0.001$) olarak daha düşüktü. Uterin arterde çentik oranı erken preeklampsisi grubunda (17: %94.4) etkilenmemiş gruptan (136: %29.6) anlamlı ($p < 0.001$) olarak daha yüksekti (Tablo 1).

Uterin arterde çentik oranı erken preeklampsisi grubunda (17: %94.4) etkilenmemiş gruptan (136: %29.6) anlamlı ($p < 0.001$) olarak daha yüksekti. Uteride çentik olma odds oranı etkilenmemiş gruba göre erken preeklampsisi de 40.38 kat daha fazlaydı.

Uterin arterde çentik oranı geç preeklampsisi grubunda (16: %66.7) etkilenmemiş gruptan (136: %29.6) anlamlı ($p < 0.001$) olarak daha yüksekti. Uterin arterde çentik olma odds oranı etkilenmemiş gruba kıyasla geç preeklampside 4,75 kat daha fazlaydı (Tablo 2).

Uterin arter PI, PAPP-A, doğumun gebeliğin hafta değeri ve doğum ağırlığı değerleri annenin erken preeklampsisi olasılığına etki etmektedir

Tablo 4. Etkilenmemiş ve geç preeklampsisi durumuna etki eden faktörlerin regresyon modeli.

	B	SH	p	Odds
Uterin PI	-1,472	0,251	0,000	0,229
Doğum Ağırlığı	0,003	0,001	0,000	1,003
Doğum Gebeliğin Kaçınıcı Haftası	-0,477	0,145	0,001	0,621
Sabit	15,393	3,995	0,000	
	Genel			% 95,4
Tahminde Doğruluk %	Erken Preeklampsisi			% 25,0
	Etilenmemiş			% 99,1

$$Y = 15,393 - 1,472 \times (\text{Uterin PI}) + 0,003 \times (\text{Doğum ağırlığı}) - 0,477 \times (\text{Doğ. Geb. Kaçınıcı Haf.})$$

(Tablo 3).

Etkilenmemiş ve erken preeklampsisi durumuna etki eden faktörlerin lojistik regresyon modeli aşağıdaki gibidir. Model ile erken preeklampsinin öngörü doğruluk oranı % 83.3, etkilenmemiş grubu öngörü doğruluk oranı %99.6'dır. Modelin öngöründe genel doğruluk oranı ise % 99.0'dır.

Uterin arter PI, doğumun gebeliğin hafta değeri ve doğum ağırlığı değerleri annenin geç preeklampsisi olasılığına etki etmektedir (Tablo 4).

Etkilenmemiş ve geç preeklampsisi durumuna etki eden faktörlerin lojistik regresyon modeli aşağıdaki gibidir. Model ile geç preeklampsinin öngöründe doğruluk oranı % 25.0, etkilenmemiş grubu öngörü doğruluk oranı %99.1'dır. Modelin öngöründe genel doğruluk oranı ise % 95.4'dür.

TARTIŞMA

Bu çalışmadaki bulgularımız, PE gelişen gebeliklerde 11+0 ile 13+6 gebelik haftalarında serumda PAPP-A düzeylerinin azaldığını bildiren daha önceki çalışmalar ile uyumludur ⁽⁶⁻¹²⁾.

Çalışmanın ek bulgularından biri PAPP-A düzeylerinin erken PE grubunda, geç PE grubundan daha düşük olduğudur.

Ayrıca çalışmamıza göre PAPP-A ve Ut-PI arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır.

Spencer ve ark.'nın ⁽¹³⁾ 8000 gebede yaptıkları bir çalışmada, 156 olguda PE gelişmiş ve PAPP-A ile Ut-PI arasında anlamlı bir ilişki ortaya konmuştur.

Ayrıca verilerimize göre PAPP-A'ya bağlı hastaya özel PE riski gebenin karakteristik özelliklerinden güçlü bir şekilde etkilenmektedir. 11+0 ile 13+6 gebelik haftalarında serumda PAPP-A düzeyleri PE gelişen gebeliklerde 5. persantilin altındaydı. PAPP-A ve PE olan gebelerin doğumdaki gebelik haftaları arasında anlamlı bir ilişki vardı.

Düşük bir PAPP-A düzeyinde hastaya özel PE riski, erken PE için geç başlangıçlı PE göre daha yüksektir. PAPP-A ilişkili hastaya özel PE riski tayininde maternal değişken özellikleri de hesaba katmak gereklidir. Örneğin, 0,1 MoM düzeyindeki bir PAPP-A için erken PE riski beyaz, nullipar bir kadın için %5 iken, önceki gebeliğinde PE öyküsü olması riski %21'e çıkartmaktadır. Bu hesaplamalarda regresyon analizlerinden elde edilen formüller uygulanmıştır.

Gebeliğin 11+0 ile 13+6 haftalarında düşük PAPP-A değerleri trizomi 21, 18 ve 13 için artmış risk ile ilişkilidir. Kromozomal olarak normal olan fetuslarda özellikle erken başlangıçlı PE'de, düşük PAPP-A, gelişebilecek PE gelişimi için bir belirteçtir. Ancak duyarlılığı PE taraması için yetersizdir. PAPP-A'ya bağlı hastaya özel PE riski, anne karakteristik özellikleri, PE öyküsü ile güçlü bir şekilde desteklenebilir. Ayrıca PAPP-A ve Ut-PI arasında güçlü bir ilişki vardır ve PAPP-A'ya bağlı hastaya özel PE riski Ut-PI ölçümü ile değiştirilebilir.

Prefumo ve ark.'nın ⁽¹⁴⁾ yaptığı 401 komplikasyonsuz gebenin katıldığı bir çalışmada 14 olguda gestasyonel HT ve 6 olguda PE gelişmiş ancak Ut-PI ile PAPP-A arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Annenin özgeçmişi ve Ut-PI değerine dayanan PE taramasının erken PE için %75, geç PE için

%35 duyarlılığı bulunmaktadır. Plasental perfüzyonun bozulmasının Ut-PI'da artışa yansımalarının PE gelişimi ile ilişkili olduğu bulgusu; Preeklampsinin plasental bozukluğun bir sonucu olduğu varsayımı ile uyumludur ^(13,15,16,17,18,19). Patolojik çalışmalar, preeklampsili kadınların plasentalarındaki lezyonların doğumdaki gebelik haftası ile ters orantılı olduğunu göstermektedir ^(20,21).

Çalışmamızda da benzer şekilde, 502 gebeden 42'si PE gelişti ve hem PE gelişen grupta hem de etkilenmemiş grupta Ut-PI ve PAPP-A arasında anlamlı bir ilişki bulundu. Bu bulgunun iki sonucu vardır. İlki, hasta öyküsü ve Ut-PI kullanılarak yapılan PE taramasına, PAPP-A eklenmesi ile öngörü iyileştirilememektedir. İkincisi, PAPP-A'ya bağlı hastaya özel PE riski Ut-PI ölçümü ile değiştirilebilir ve annenin özellikleri ile PAPP-A ve Ut-PI değerlerini birlikte ele alan çoğul regresyon denklemleri ile öngörü artırılabilir.

Papageorghio ve ark. ⁽¹⁾, 11-13 gebelik haftasında yapılan uterin arter doppler ultrasonografisi, maternal özellikler ve kan basıncını ölçümlerini birlikte kullanarak hipertansif hastalıklar için yapılan taramanın verimliliğini belirlemeye çalışmışlardır. Sekiz bin altmış bir kadının dâhil edildiği çalışmada 37 hastada erken PE ve 128 hastada geç PE gelişti. Ut-PI değerleri erken ve geç PE gruplarında etkilenmemiş gruba göre anlamlı şekilde yüksek bulundu.

Plasencia ve ark.'nın ⁽¹³⁾ yaptıkları çalışmada gebeliğin hipertansif hastalıklarının taramasında her iki uterin arterin PI ölçümlerinin ortalamasının mı; en yüksek değer mi yoksa en düşük değer mi öngörüsünün fazla olduğu araştırıldı. Ut-PI ölçümlerinin en düşük, en yüksek ve ortalama değerlerinin üçü de PE grubunda, etkilenmemiş gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti.

Çalışmamızda da uterin arter PI ortalaması erken preeklampsisi grubunda etkilenmemiş grup-

tan anlamlı olarak daha yüksekti. Geç preeklampsisi grubunda uterin arter PI ortalaması etkilenmemiş gruptan anlamlı olarak daha yüksekti. Uteroplental dolaşımın ikinci trimesterde oluşması rastgele bir olay olmayıp, birinci trimester ile korelasyon gösteren bir olaydır. Bu varsayıma dayanarak gebe üzerinde yapılan uterin arter doppler ultrasonografi çalışmalarında, 10-14. gebelik haftasındaki PI ile 19-22. gebelik haftasındaki PI değerleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Von Dadelszen ve ark. ⁽²²⁾, 12.-13. gebelik haftasında olan 352 gebede uterin arter pulsatilite indeksi erken gebelikte yüksek bulunanlar ile düşük bulunanlar arasında preeklampsisi gelişme riskini karşılaştırmıştır. Sonuç olarak, uterin arter PI değeri en yüksek olan grupta preeklampsisi gelişme riskinin normal olan gruptan 4 kat fazla olduğu bildirilmiştir.

Verilerimizde uterin arterde çentik oranı erken preeklampsisi grubunda etkilenmemiş gruptan anlamlı olarak daha yüksekti. Geç preeklampsisi grubunda uterin arterde çentik oranı da benzer şekilde etkilenmemiş gruptan anlamlı olarak daha yüksekti.

Pilalis ve ark.'nın ⁽¹⁰⁾ yaptıkları 878 gebenin dâhil edildiği prospektif bir çalışmada PE gelişimi için bağımsız risk faktörleri artmış Ut-PI ve annede PE öyküsü varlığıydı. Artmış Ut-PI değeri ve düşük PAPP-A değerlerinin SGA gelişimi için öngörüsü yüksekti. Artmış Ut-PI değeri dekolman plasenta için tek bağımsız risk faktörü olarak bulundu. PE öngörüsünde Ut-PI ve maternal PE öyküsünün birlikte kullanımı doppler ultrasonografinin tek başına kullanımına göre daha anlamlı sonuçlar vermektedir. Benzer şekilde SGA öngörüsünde Ut-PI ve PAPP-A'nın birlikte kullanımı daha iyi sonuçlar vermektedir.

Papageorghio ve ark.'nın ⁽¹⁾ yaptıkları 30639 kadının katıldığı çok merkezli prospektif bir çalışmada, PE ile SGA ve doğumdaki gebelik haftası arasındaki ilişki araştırıldı ve Ut-PI öngörüsü değerlendirildi. PE gelişen olguların

%77.2'sinde ortalama Ut-PI 95. persantilin üzerindeydi. Erken doğum ve SGA ile ilişkili PE olgularında Ut-PI ölçümü anlamlı olarak verimli bulundu.

Çalışmamızda doğum ağırlığı ortalaması geç preeklampsisi grubunda etkilenmemiş gruptan anlamlı olarak daha düşüktü. Doğumda gebelik hafta ortalaması geç preeklampsisi grubunda etkilenmemiş gruptan anlamlı olarak daha düşüktü. Erken preeklampsisi grubunda doğumda gebelik hafta ortalaması etkilenmemiş gruptan anlamlı olarak daha düşüktü. Erken preeklampsisi grubunda doğum ağırlığı ortalaması etkilenmemiş gruptan anlamlı olarak daha düşüktü.

Preeklampsinin öngörüsü, literatür değerlendirmelerinden de görüldüğü üzere çok çalışılmış ,ancak bir fikir birliği oluşturulamamış bir konudur. Birbiri ile çelişen veriler vardır. Çalışmamız genel itibari ile literatür ile benzer sonuçlar elde etmiştir.

KAYNAKLAR

1. Papageorghio AT, Yu CHK, Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH for 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* 18(5):441-449.
2. Bronses IA. Morphological changes in uteroplacental bed, in pregnancy hypertension. *Clin Obstet Gynaecol* 1977;4:573-593. PMID:598186
3. Khong TY, Wolf F, Robertson WB, Bronses I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by PET and small for gestational age infants. *Br J Obstet Gynecol* 1986;93:1049-59.
4. Kagan KO, Wright D, Valencia C, Maiz N, Nicolaides KH. Screening for trisomies 21, 18 and 13 by maternal age, fetal NT, fetal heart rate, free β hCG and PAPP-A. *Human Reprod* 2008; 23:1968-1975. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/den224> PMID:18544579
5. Kagan KO, Wright D, Spencer K, Molina FS, Nicolaides KH. First-trimester maternal serum Free β -hCG and PAPP-A and trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:493-502.

- http://dx.doi.org/10.1002/uog.5332
PMid:18432600
6. **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. *BJOG* 2000;107: 1265-1270.
http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2000.tb11618.x
7. **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;22:778-782.
http://dx.doi.org/10.1002/pd.407
PMid:12224070
8. **Smith GCS, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM.** Early pregnancy levels of pregnancy associated plasma protein A and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia and stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1762-1767.
http://dx.doi.org/10.1210/jc.87.4.1762
9. **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 gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population based screening study (The FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1446-1451.
http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2004.06.052
PMid:15507981
10. **Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P, Daskalakis G, Papantoniou N, Mesogitis S, Antsaklis A.** Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11-14 weeks gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:135-140.
http://dx.doi.org/10.1002/uog.3881
PMid:17221926
11. **Spencer K, Cowans NJ, Chefetz I, Tal J, Meiri H.** First trimester maternal serum PP-13, PAPP-A and second trimester uterine artery Doppler pulsatility index as markers of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:128-134.
http://dx.doi.org/10.1002/uog.3876
PMid:17149788
12. **Plasencia W, Maiz N, Bonino S, Kaihura C, Nicolaides KH.** Uterine artery Doppler at 11+0 to 13+6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:742-749.
http://dx.doi.org/10.1002/uog.5157
PMid:17899573
13. **Spencer K, Yu CKH, Cowans NJ, Otiqbah C, Nicolaides KH.** Prediction of pregnancy complications by first trimester maternal serum PAPP-A and free β -hCG and with second pregnancy outcome. *Prenat Diagn* 2002;22:778-782. trimester uterine artery Doppler. *Prenat Diagn* 2005;25:949-953.
http://dx.doi.org/10.1002/pd.1251
PMid:16086443
14. **Prefumo F, Canini S, Casagrande V, Pastorino D, Venturini PL, De Biasio P.** Correlation between first trimester uterine artery Doppler indices and maternal serum free β -human chorionic gonadotropin and pregnancy associated plasma protein A. *Fertil Steril* 2006;86:977-980.
http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.01.063
PMid:16963045
15. **Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaides KH.** Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:583-586.
http://dx.doi.org/10.1046/j.0960-7692.2001.00594.x
PMid:11844193
16. **Yu CKH, Smith GCS, Papageorgiou AT, Cacho AM, Nicolaides KH.** An integrated model for the prediction of preeclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low risk women. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:429-436.
http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2004.12.014
PMid:16098866
17. **Brosens I, Robertson WB, Dixon HG.** The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy. *J Pathol Bacteriol* 1967;93:569-579.
http://dx.doi.org/10.1002/path.1700930218
PMid:6054057
18. **Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, Brosens I.** Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93:1049-1059.
http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.1986.tb07830.x
19. **Pijnenborg R, Anthony J, Davey DA, Rees A, Tiltman A, Vercruysse L, van Assche A.** Placental bed spiral arteries in the hypertensive disorders of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:648-655.
http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.1991.tb13450.x
20. **Moldenhauer JS, Stanek J, Warshak C, Khoury J, Sibai B.** The frequency and severity of placental findings in women with preeclampsia are gestational age dependent. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1173-1177.
http://dx.doi.org/10.1067/S0002-9378(03)00576-3
21. **Sebire NJ, Goldin RD, Regan L.** Term pre-eclampsia is associated with minimal histopathological placental features regardless of clinical severity. *J Obstet Gynaecol* 2005;25:117-118.
http://dx.doi.org/10.1080/014436105400041396
22. **von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM.** Subclassification of pre-eclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2003;22:143-148.
http://dx.doi.org/10.1081/PRG-120021060
PMid:12908998