

Artmış Maternal Serum Human Koryonik Gonadotropin Düzeyleri Saptanan Olgularda Gebelik Sonuçları

Gökhan YILDIRIM *, Ali GEDİKBAŞI *, Fatma Nurgül AKTAŞ *, Ahmet GÜL **, Ahmet GÜLKILIK ***

ÖZET

Amaç: Bu çalışma ikinci trimester tarama testinde maternal serum h-CG (MShCG)'nin 2.0 MoM ya da daha yüksek bulunan olgularda gebelik sonuçlarını değerlendirmek amacıyla yapıldı.

Yöntemler: MShCG değerinin < 2.0 MoM olduğu 559 olgu ile hCG'nin ≥ 2.0 MoM olduğu 146 olgunun gebelik sonuçlarını karşılaştıran bir kohort çalışmasıdır. Her iki olgu grubu doğumda gebelik haftası, doğum ağırlığı, preterm eylem, intrauterin gelişme geriliği, preeklampsi ve fetal ölüm gelişimi yönünden olgular karşılaştırıldı.

Bulgular: Kötü gebelik sonuçları MShCG'nin ≥ 2.0 MoM olduğu olgularda belirgin olarak artmıştı. MShCG'nin ≥ 2.0 MoM olan olgularda preeklampsi ve preterm doğum riskinde artış vardı (sırasıyla, OR= 13.83, % 95 GA 4.91-38.98, OR= 7.13 % 95 GA 3.11-16.33).

Sonuç: MShCG'nin 2.0 MoM'dan yüksek olduğu olgular kötü gebelik sonuçları ile birlikte, bu nedenle bu değerlerin üzerindeki olgular yakından izlenmelidir.

Anahtar kelimeler: human koryonik gonadotropin, gebelik sonuçları

SUMMARY

Objective: This study was undertaken to assess outcomes in unselected women with maternal serum human chorionic gonadotropin (MShCG) 2.0 MoM or greater.

Methods: This is an observational cohort study of 559 women with MShCG less than 2.0 MoM and 146 women of the same age with MShCG 2.0 MoM or greater who were evaluated for preterm delivery, preeclampsia, stillbirth, and intra uterine growth restriction.

Results: Women with elevated human chorionic gonadotropin levels showed an increased risk for preeclampsia and preterm delivery (OR: 13.83 95 % CI: 4.91-38.98, OR: 7.13 95 % CI: 3.11-16.33).

Conclusion: Adverse pregnancy outcome is associated with MShCG 2.0 MoM or greater, thus increased antenatal surveillance is warranted with greater values.

Key words: human chorionic gonadotropin, pregnancy outcomes

Alındığı tarih: 5.10.2010

Kabul tarihi: 03.1.2011

* Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Uzm. Dr.

** Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Doç. Dr.

*** Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Şefi, Doç. Dr.

GİRİŞ

İkinci trimesterde fetal kromozom anomalilerini saptamak için yapılan tarama yöntemleri maternal serum alfa-protein (MSAFP), human koryo-

nik gonadotropin (hCG) ve ankonjuge östriol (E3) ölçümünden oluşmaktadır. MSAFP ve E3 konsantrasyonlarında azalma ile birlikte hCG düzeylerindeki artış Down sendromu riski ile ilişkilidir.

İkinci trimesterde kromozom anomalisi için tarama yapılan son adet tarihleri doğru, yapısal veya kromozom anomalisi ya da çoğul gebeliği olmayan olguların yaklaşık % 1'inde artmış MSAFP ve/veya hCG düzeyleri vardır ⁽¹⁾. Fetal anomalilerin tanısı için maternal serum taramalarını uygulanmaya başlamasından kısa bir süre sonra açıklanamayan izole MSAFP ve hCG artışlarından sonra kötü gebelik sonuçları bildirilmeye başlanmıştır ⁽²⁻⁵⁾. Artmış MSAFP düzeyleri ile kötü gebelik sonuçları, preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği (İUGG), intrauterin fetal ölüm ve ablasyo plasentadır. MSAFP artışlarında, bu istenmeyen sonuçların oluşma riskini yaklaşık 10 kat arttırdığı bildirilmiştir ⁽⁶⁻⁸⁾. Birçok çalışma, artmış hCG düzeyinin İUGG, preterm doğum, fetal ölüm oranları ve preeklampsi ile ilişkili olduğunu bildirmiştir ⁽⁹⁻¹⁷⁾.

Bu çalışmanın amacı açıklanamayan artmış izole hCG düzeyleri ve olumsuz gebelik sonuçları arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Eylül 2007-Haziran 2008 tarihleri arasında hastanemizde rutin obstetrik bakımın bir bölümü olarak ikinci trimester tarama testi yaptıran gebelerde yapılan gözlemsel bir kohort çalışmasıdır. Tarama uygulanan tüm olgular test hakkında bilgilendirildi. Tarama testi yapılan toplam 750 olgu çalışmaya alındı. Çalışma hastane etik kurulu tarafından onaylandı.

Olguların çalışmaya alınma kriterleri tekil gebelik, ultrasonografide yapısal anomali tespit edil-

memesi, son âdet tarihine göre veya son âdet tarihini bilmeyen olguların erken dönem ultrasonografilerine göre 16-19. gebelik haftasında olması kabul edildi. İkiz gebelik ve miad tayini için yapılan ultrasonografide yapısal fetal anomali saptanan olgular ve çalışmaya dahil edilen, ancak hastanemizde doğum yapmayan olgular çalışma dışı bırakıldı. MSAFP değeri en az 2.0 MoM olan olgular nöral tüp defekti için pozitif test kabul edildi ve tüm olgulara detaylı ultrasonografi yapıldı. Nöral tüp defekti saptanmayan olgular artmış MSAFP düzeyleri kötü obstetrik sonuçlarla ilişkili olduğu için çalışmaya alınmadı. Down sendromu riski en az 1/250 olan hastalar tarama testi pozitif kabul edildi ve invazif girişim seçeneği sunuldu. Fetal karyotip sonucu Down sendromu gelen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Maternal serum hCG değerinin 2.0 MoM ve daha fazla olduğunda yükselmiş kabul edildi ve çalışma grubunu oluşturdu. hCG düzeylerinin <2.0 MoM olan olgular kontrol grubu olarak değerlendirildi.

Hastanemiz laboratuvarında yapılan ölçümlerde; hCG, dilüsyon yapılarak, AFP ve UE3 ise "Immulate 1000" cihazında serumdan çalışılarak hesaplandı. Her hasta için belirtilen gebelik haftası, anne yaşı, örnek alınma tarihi ve AFP, hCG, UE3 değerleri PRISCA yazılımı kullanılarak Medyan değer hesaplandı. MoM (Multiple of Median) değerleri AFP/hCG değeri, örnek alım tarihindeki gebelik haftasının karşılığı olan medyan değerine bölünerek hesaplandı.

Laboratuvar sonuçları temel alınarak, non stres testi ya da ultrasonografi gibi spesifik fetal izlem yöntemleri artırılarak obstetrik bakım değiştirilmedi. Antepartum testler ya da ek ultrasonografi obstetrik endikasyonlar dışında yapılmadı. Obstetrik öykü ve gebelik sonuçları doğum kayıtlarından sağlandı. Bu çalışmada araştırılması planlanan sonuçlar; fetal ölüm, intrauterin

gelişme geriliği (IUGG), ablasyo plasenta, pre-eklampsi, preterm doğum, neonatal ve perinatal morbidite olarak düşünüldü.

Gebelik haftasına göre 10. persantilin altında doğan bebekler IUGG olarak kabul edildi. Gebeliğin hipertansif hastalığı gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi olarak ikiye ayrıldı. Gestasyonel hipertansiyon, proteinüri ya da preeklampsinin diğer belirti ve bulguları olmaksızın kan basıncını 140/90 mmHg ya da daha fazla olması olarak kabul edildi. Preeklampsi, ağır preeklampsi belirti ve/veya bulguları ya da 1 + veya daha fazla proteinüri ve kan basıncının 140/90 mmHg'dan fazla olması olarak tanımlandı. Otuz yedinci gebelik haftasından önce doğum, preterm doğum olarak tanımlandı.

İstatistiksel analizler için MedCalc 10.0 programı kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılımı Kolmogrov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenlerin analizinde ki-kare analizi, sürekli değişkenlerin analizinde normal dağılan değişkenler için student t testi, normal dağılmayan değişkenler için Mann - Whitney U testi uygulandı. Bu analizler sırasında çalışma grupları hCG <2.0 ve ≥2.0 MOM olmak üzere iki grupta incelendi. Açıklanamayan artmış hCG düzeylerinin kötü obstetrik sonuçlarının ilişkisini belirlemek için lojistik regresyon analizi yapıldı. $p < 0.05$ olduğu değerler istatistiksel

Tablo 1. Olguların demografik özellikleri.

Demografik özellikler	hCG<2.0 MOM (n=559)	hCG≥2.0 MOM (n=146)	P
Yaş	27.95±5.19	27.86±4.91	0.85
Gravida	2.30±1.74	2.13±1.24	0.25
Parite	0.87±0.8	0.80±0.8	0.44
Örneklem sırasındaki gebelik haftası	17.08±0.96	16.90±0.82	0.16

olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Toplam 705 olgu çalışmaya alındı. Kırk beş olgu hastanemizde doğum yapmadığı için çalışma dışı bırakıldı. Beş yüz elli dokuz (% 79.3) olguda hCG değeri <2.0 MOM, 146 (% 20.7) olguda ≥2.0 MOM olarak bulundu.

Human koryonik gonadotropin değerlerine göre olguların demografik değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Olguların demografik özellikleri arasında anlamlı fark bulunmadı.

Çalışma ve kontrol grubunda hCG değerlerine göre gebelik sonuçları Tablo 2'de gösterilmiştir. IUGG, oligohidroamnios, preeklampsi, preterm doğum, ablasyo plasenta, preterm eylem ve intra uterin fetal ölüm hCG düzeyi ≥2.0 MoM olan olgularda daha fazlaydı ($p=0.001$).

Yüksek ve düşük hCG değerlerine göre yenido-

Tablo 2. Olgu gruplarına göre gebelik sonuçları.

Gebelik sonuçları	hCG <2.0 MOM (n=559)	hCG ≥2.0 MOM (n=146)	P
Preeklampsi	9 (% 1.6)	21 (% 14.8)	<0.0001
Preterm doğum (<37 hafta)	13 (% 1.3)	18 (% 12.7)	<0.0001
IUGG	24 (% 4.3)	44 (% 31)	<0.0001
Oligohidroamnios	19 (% 3.4)	17 (% 12)	<0.0001
Fetal ölüm	4 (% 0.7)	12 (% 8.5)	<0.0001
Erken membran rüptürü	13 (% 2.3)	5 (% 3.5)	0.425
Ablasyo plasenta	1 (% 0.2)	4 (% 2.8)	0.001
Doğum şekli			
Normal doğum	389 (% 69.7)	89 (% 62.2)	0.08
Sezaryen	169 (% 30.3)	54 (% 37.8)	

Tablo 3. Analit değerlerine göre yeni doğan sonuçları.

Yeni doğan sonuçları	hCG <2.0 MOM (n=559)	hCG ≥2.0 MOM (n=146)	p
Doğum kilosu	3364.38±524.61	2940.862.60	<0.0001
Doğumda gebelik haftası	38.98±1.94	37.48±4.04	<0.0001
1. dk. Apgar skoru	7.82±0.83	6.96±2.39	<0.0001
5. dk. Apgar skoru	8.86±0.88	7.99±2.68	<0.0001
Yeni doğan yoğun bakım gereksinimi	9 (% 1.6)	8 (% 5.7)	0.005
Neonatal mortalite	2 (% 0.4)	1 (% 0.7)	0.560

Tablo 4. Açıklanamayan artmış hCG düzeylerinin kötü obstetrik sonuçlarının ilişkisi.

Riskler	Artmış hCG (OR, %95 GA)
Preeklampsi	13.83 (4.91-38.98)
Ablasyo plasenta	16.66 (1.81-153.27)
İUGG	13.39 (6.90-25.98)
Fetal ölüm	16.34 (4.30-62.09)
Preterm doğum	7.13 (3.11-16.33)

ğan sonuçları Tablo 3'te gösterilmiştir. hCG değerlerinin 2.0 MoM'un üzerinde olduğu olgular anlamlı olarak daha kötü gebelik sonuçlarına sahipti.

Maternal serum hCG düzeyleri yüksek olan olgular kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kötü obstetrik sonuç sıklığı belirgin olarak artmıştı (Tablo 4).

TARTIŞMA

Normal hCG düzeyleri olan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında maternal serum hCG düzeylerinin arttığı olgularda özellikle fetal ölüm ve 32. gebelik haftasından önce doğum oranlarının artmış olduğunu saptadık. Ayrıca, İUGG, preeklampsi ve ablasyo plasenta oranları hCG düzeylerinin arttığı olgularda anlamlı olarak daha fazlaydı.

Prenatal biyokimyasal tarama programaları geliştirildiğinden beri, birçok çalışmada ikinci trimester maternal serum hCG ve preeklampsi, gebeliğin indüklediği hipertansiyon, intrauterin

gelişme geriliği gibi kötü gebelik sonuçları arasında bir ilişki bulunmuştur ⁽¹⁻¹⁷⁾. Artmış hCG düzeyinin istenmeyen gebelik sonuçları ile ilişkisi net değildir, ancak açıklanamayan analit yüksekliği olan olgularda istenmeyen olaylarda ki bu artışın nedeni olarak plasental fonksiyon bozukluğu ileri sürülmüştür ⁽¹⁸⁾. hCG düzeyindeki anormal artış sitotrofoblast oksijenizasyonunu azaltarak plasental perfüzyonun azalmasına neden olabilir ⁽¹⁰⁾. Gonen ve ark. ⁽⁹⁾ sitotrofoblatların reaktif hiperplazisinin oksijen desteğini azalttığını ileri sürmüştür. Çalışmamızda, serum hCG düzeyinin arttığı olgularda doğum ağırlığı anlamlı olarak daha düşük saptandı.

Wilkins HL, Ganapathy ve ark. ^(1,17) istenmeyen obstetrik sonuçları değerlendirdikleri çalışmalarda β-hCG için oldukça farklı MoM değeri ve farklı gebelik komplikasyonlarını kullanmışlardır. Önderoğlu ve Kabukçu ⁽¹⁶⁾ 1997 yılında 610 olguyu değerlendirdikleri çalışmalarında, 2.0 MoM değerini eşik değer olarak almış ve bu değer üzerinde olan olgularda istenmeyen gebelik sonuçlarının arttığını saptamışlardır. Ganapathy ve ark. ⁽¹⁷⁾ 2007 yılında 3.463 olgu-

yu inceledikleri çalışmalarında, 3.5 ve 5.0 MoM olarak iki eşik değeri kullanmış ve hCG düzeyinin 5.0 MoM'un üzerinde olduğu olgularda gebelik sonuçlarının daha kötü olduğunu bildirmişlerdir. Ancak, Johnson ve ark. ⁽¹⁹⁾ bu çalışmalardan farklı olarak izole maternal serum beta-hCG yüksekliğinin İUGG ya da diğer gebelik komplikasyonlarının bir belirteci olmadığını ileri sürmüştür. Biz, Önderoğlu ve Kabukçu ⁽¹⁶⁾ gibi hCG için eşik değeri 2.0 MoM olarak aldık ve bu değerin üzerinde hCG saptanan olgularda gebelik komplikasyonlarının anlamlı şekilde kötü olduğunu saptadık.

Çalışmamız ikinci trimester tarama testinde açıklanamayan hCG artışı saptanan olgularda gebelik komplikasyonlarının (preeklampsi, fetal ölüm, İUGG, ablasyo plasenta) riskinin arttığını göstermiştir. Bu nedenle, tarama testlerinde kromozom anomalisi riski düşük, ancak açıklanamayan hCG yüksekliği saptanan olguların daha sıkı antenatal izlem altına alınması uygun olacaktır. Böylece, istenmeyen gebelik sonuçlarının daha erken gebelik haftalarında tanısı olanaklı olabilir.

KAYNAKLAR

1. **Wilkins HL.** Unexplained elevated maternal serum alpha-fetoprotein: what is the appropriate follow-up? *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998;10:469-474.
2. **Robinson L, Grau P, Crandall BF.** Pregnancy outcomes after increasing maternal serum alpha-fetoprotein levels. *Obstet Gynecol* 1989;74:17-20.
3. **Crandall BF, Robinson L, Grau P.** Risks associated with an elevated maternal serum alpha-fetoprotein level. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:581-586.
4. **Haddow JE, Kloza EM, Smith DE, Knight GJ.** Data from an alpha-fetoprotein pilot screening program in Maine. *Obstet Gynecol* 1983;62:556-560.
5. **Williams MA, Hickok DE, Zingheim RW,**

- Luthy DA, Kimelman J, et al.** Elevated maternal serum alpha-fetoprotein levels and midtrimester placental abnormalities in relation to subsequent adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1032-1037.
6. **Katz VL, Chescheir NC, Cefalo RC.** Unexplained elevations of maternal serum alpha-fetoprotein. *Obstet Gynecol Surv* 1990;45:719-726.
7. **Yaron Y, Cherry M, Kramer R, O'Brien J, Hallak M, et al.** Second-trimester maternal serum marker screening: maternal serum alpha-fetoprotein, beta-human chorionic gonadotropin, estriol and their various combinations as predictors of pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:968-974.
8. **van Rijn M, van der Schouw YT, Hagenaars AM, Visser GH, Christiaens GC.** Adverse obstetric outcome in low- and high-risk pregnancies: predictive value of maternal serum screening. *Obstet Gynecol* 1999;94:929-934.
9. **Gonen R, Perez R, David M, Dar H, Merksamer R, et al.** The association between unexplained second-trimester maternal serum hCG elevation and pregnancy complications. *Obstet Gynecol* 1992;80:83-86.
10. **Lieppman RE, Williams MA, Cheng EY, et al.** An association between elevated levels of human chorionis gonadotropin in the midtrimester and adverse pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1852-1857.
11. **Wenstrom KD, Owen J, Boots LR, DuBard MB.** Elevated second-trimester human chorionic gonadotropin levels in association with poor pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1038-1041.
12. **Sorensen TK, Williams MA, Zingheim RW, Clement SJ, Hickok DE.** Elevated second-trimester human chorionic gonadotropin and subsequent pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:834-838.
13. **Gravett CP, Buckmaster JG, Watson PT, Gravett MG.** Elevated second trimester maternal serum β -hCG concentrations and subsequent adverse pregnancy outcome. *Am J Med Genet* 1992;44:485-486.
14. **Muller F, Aegerter P, Boue A.** Prospective maternal serum human chorionic gonadotropin screening for the risk of fetal chromosome ano-

- malies and of subsequent fetal and neonatal deaths. *Prenat Diag* 1993;13:29-43.
- 15. Towner D, Gandhi S, El Kady D.** Obstetrics outcomes in women with elevated maternal serum human chorionic gonadotropin. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1676-1682.
- 16. Önderoğlu LS, Kabukçu A.** Elevated second trimester human chorionic gonadotrophin level associated with adverse pregnancy outcome: *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 1997;56(3):245-249.
- 17. Ganapathy R, Lamont RF, Bassett P.** Unexplained elevated maternal serum beta-hCG concentration and adverse pregnancy outcome. *Prenat Diagn* 2007;27:995-999.
- 18. Morssink LP, de Wolf BT, Kornman LH, Beekhuis JR, van der Hall TP, Mantingh A.** The relation between serum markers in the second trimester and placental pathology: a study on extremely small for gestational age fetuses. *BJOG* 1996;103:779-783.
- 19. Mikic TS, Johnson P.** Second trimester maternal β human chorionic gonadotrophin and pregnancy outcome. *BJOG* 1999;106:598-600.