

İNTRAUTERİN FETAL ÖLÜM NEDENİYLE ÖLÜ DOĞUM GERÇEKLEŞTİREN GEBE KADINLARDA ANTENATAL TARAMA TESTİ PARAMETRELERİNİN FETAL ÖLÜM ÜZERİNE OLAN PREDİKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF THE PREDICTIVITY OF ANTENATAL SCREENING TEST PARAMETERS IN PREGNANT WOMEN WHO HAD STILLBIRTH DUE TO INTRAUTERINE FETAL DEMISE

Seyit Ahmet EROL¹, Orhan ALTINBOĞA¹, Atakan TANAÇAN¹, Ali Turhan ÇAĞLAR², Yaprak ENGİN-ÜSTÜN³, A. Seval ÖZGÜ-ERDİNÇ⁴

ÖZET

AMAÇ: Çalışmamızda intrauterin fetal ölüm nedeniyle ölü doğum gerçekleştirmiş gebe kadınlara ait antenatal tarama testi parametrelerinin retrospektif incelenerek maternal yaş ve doğum haftalarına göre fetal ölüm üzerine olan prediktivitesinin değerlendirilmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu retrospektif kohort çalışmaya, 1 Ocak 2017-15 Haziran 2019 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 20. gebelik haftası ve üzerinde intrauterin fetal ölüm nedeniyle ölü doğum gerçekleştirmiş olan toplam 394 gebe kadın dahil edildi. Hastalara ait demografik özellikler, doğum karakteristikleri ve antenatal tarama testi (ikili, üçlü test) parametreleri (nukal saydamlık [NT], serbest beta insan koryonik gonadotropin [β -hCG], gebelik ilişkili plazma protein-A [PAPP-A], hCG, ankonjuge östriol [uE3], serum alfa fetoprotein [AFP] ortalamasının katları [MoM] değerleri) 35 yaş altı ve üstü ile 20-34. ve 34 üzeri gebelik haftalarına göre ayrı ayrı gruplar şeklinde karşılaştırıldı. Ayrıca antenatal tarama test parametrelerinin doğum haftası ile korelasyonu değerlendirildi. Verilerin analizi SPSS 26.0 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR: 35 yaş altı ve üstü gruplar arasında, antenatal test parametreleri MoM değerleri, doğum haftası, doğum şekli, doğum ağırlığı yönünden istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$). 20-34. ve 34 üzeri gebelik haftalarına göre gruplar arasında, antenatal test parametreleri MoM değerleri yönünden istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$). Doğum haftası ile ikili test β -hCG, PAPP-A, NT, üçlü test hCG, uE3 ve AFP MoM değerleri arasında istatistiksel anlamlı korelasyon izlenmedi ($p>0.05$).

SONUÇ: İlk trimester NT artışı, serbest β -hCG ve PAPP-A düşüklüğü ile ikinci trimester AFP, hCG ve dimerik inhibin alfa artışı tespit edilen olgularda olumsuz gebelik sonuçları yönünden klinisyenler dikkatli olmalıdır. Ancakgünümüzde ölü doğumun prediktivitesinde klinik pratikte faydası gösterilmiş kesin bir laboratuvar testi henüz bulunmamaktadır. Serum belirteçlerinin tanımlanabilir kombinasyonunun ölü doğum için bir tarama testi kadar iyi performansı şu aşamada gösterilememektedir. Standartlaştırılmış tarama testi parametreleri ve sonuçları ile büyük kohort çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Antenatal tarama, Fetal ölüm, Gebelik, Ölü doğum

ABSTRACT

AIM: To evaluate the predictivity of antenatal screening test parameters in pregnant women who had stillbirth due to intrauterine fetal demise according to maternal age and gestational birth weeks by retrospectively analysis.

MATERIAL AND METHOD: This retrospective cohort study included a total of 394 pregnant women who had a stillbirth due to intrauterine fetal demise at 20 weeks of gestation or later between January 1, 2017, and June 15, 2019. Patients' demographic characteristics, birth characteristics, and antenatal screening test (combined, triple test) parameters (NT, free β -hCG, PAPP-A, hCG, uE3, serum AFP MoM values) were compared in separate groups of under and above 35 years of age and 20-34 weeks and above 34 weeks of gestation. Additionally, the correlation of antenatal screening test parameters with gestational week was evaluated.

RESULTS: There was no statistically significant difference between groups under and above 35 years of age in terms of antenatal test parameters MoM values, gestational week, mode of delivery, and birth weight ($p>0.05$). There was no statistically significant difference between the groups of 20-34 weeks and above 34 weeks of gestation in terms of antenatal test parameters MoM values ($p>0.05$). There was no statistically significant correlation between gestational birth week and the combined test β -hCG, PAPP-A, NT, triple test hCG, uE3 and AFP MoM values ($p>0.05$).

CONCLUSION: Clinicians should be careful about adverse pregnancy outcomes in cases of first-trimester increased NT, low free β -hCG, and PAPP-A, and second-trimester increased AFP, hCG, and dimeric inhibin alpha. However, there is currently no definitive laboratory test that has been demonstrated to be useful for predicting stillbirth in clinical practice. The identifiable combination of serum markers does not perform as well as a screening test for stillbirth at this stage. There is a need for large cohort studies with standardized screening test parameters and results.

Keywords: Antenatal screening, Fetal death, Pregnancy, Stillbirth

¹ Ankara Şehir Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

³ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara, Türkiye

⁴ Ankara Şehir Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi / Submitted : Nisan 2021 / April 2021

Kabul Tarihi / Accepted : Ağustos 2021 / August 2021

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Seyit Ahmet EROL

Ankara Şehir Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, Üniversiteler Mahallesi, 1604. Cadde No: 9
06800 Bilkent, Çankaya, Ankara, Türkiye

Gsm: +90 506 750 1785

E-posta: gyn.aerol@gmail.com

Yazar Bilgileri / Author Information:

Seyit Ahmet EROL (ORCID: 0000-0002-2494-4896),

Orhan ALTINBOĞA (ORCID: 0000-0001-9992-8535) Gsm: +90 506 402 80 67

E-posta: orhanaltinboga@gmail.com,

Atakan TANAÇAN (ORCID: 0000-0001-8209-8248) Gsm: +90 532 353 08 92

E-posta: atakantanacan@yahoo.com,

Ali Turhan ÇAĞLAR (ORCID: 0000-0002-7022-3029) Gsm: +90 532 435 68 70

E-posta: turhan_caglar@yahoo.com,

Yaprak ENGİN-ÜSTÜN (ORCID: 0000-0002-1011-3848) Gsm: +90 535 959 71 16

E-posta: ustunyaprak@yahoo.com,

A. Seval ÖZGÜ-ERDİNÇ (ORCID: 0000-0002-6132-5779) Gsm: +90 505 488 41 44

E-posta: sevalerdinc@gmail.com

GİRİŐ

Ölü doğum genellikle yaşam belirtisi olmayan 20. gebelik haftası ve üzerindeki bir fetüsün doğumunu ifade etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) fetal ölümü, gebeliğin herhangi bir döneminde fetüsün intrauterin ölümü olarak tanımlar, ancak uluslararası karşılaştırmaların yapılabilmesi için 28. gebelik haftasında veya sonrasında yaşam belirtisi olmayan bebek olarak tanımlanmasını önermektedir (1). Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi (The United States National Center for Health Statistics) ölü doğumu, 20. gebelik haftasından sonra, doğumdan önce veya doğum sırasında meydana gelen bir fetal ölüm veya fetal kayıp olarak tanımlamaktadır. Ayrıca 20-27. haftalar arasında erken, 28-36. haftalar arasında geç ve ≥ 37 haftada ise term ölü doğum olarak gruplandırır. Genel olarak ≥ 20 gebelik haftası ve/veya ≥ 350 gram (50. persantili temsil etmesi nedeniyle) doğum ağırlığı şeklinde fetal ölümler bildirilmektedir (1, 2). Dünyada ölü doğum oranları 35/1 000'lerden 15/1000'lere şeklinde düşme trendinde olup bu durum antenatal bakım hizmetlerindeki gelişmeler, maternal risk faktörlerinin daha iyi yönetilmesi ve doğumla ilgili artan tecrübelerle ilişkilendirilmiştir (3). ABD'de bu oran 1 000 canlı doğumda 6, İngiltere'de ise toplam 1 000 doğumda 3,51'dir (4).

Ölü doğum, çeşitli maternal, fetal ve plasental bozuklukların sonucu olarak karşımıza çıkmaktadır. Ülkelere düşük veya yüksek gelirli olmasına, gebeliğin erken veya geç dönemine göre ölü doğumun etyolojisi değişebilmekle birlikte, genel olarak obstrükte veya uzamış doğum, preeklampsi, enfeksiyonlar, konjenital ya da karyotip (genetik) anomalileri, fetal hidrops, fetal aritmiler, fetomaternal hemoraji, fetal büyüme kısıtlılığı (FBK) ile ilişkili plasental patolojiler, plasenta dekolmanı, umbilikal kord anomalileri ve maternal tıbbi hastalıklar yaygın nedenler olarak görülmektedir (1, 5). Açıklanamayan fetal ölüm ise tanımlanabilir bir fetal, plasental, maternal veya obstetrik etiyolojiye atfedilemeyen fetal kayıplar olup tüm fetal ölümlerin yaklaşık %25-60'ıdır (6). Maternal risk faktörleri olarak siyah ırk, genç ya da ileri yaş (≥ 35), evlenmemiş durum, parite (nullipar veya ≥ 3 artmış risk), olumsuz sosyal ve davranışsal faktörler, önceki gebeliklerde ölü doğum öyküsü, olumsuz gebelik sonuçları (preterm doğum, gebelik yaşına göre küçük bebek [SGA]), diabetes mellitus, hipertansif hastalıklar, sistemik lupus eritamotozus (SLE), kronik böbrek hastalığı, hipo-hipertiroidizm, obstrüktif uyku apnesi, madde kullanımı (sigara, alkol, kokain, metamfetamin vb.) gibi eşlik eden kronik tıbbi hastalıklar, edinsel trombofililer (antifosfolipit sendrom=AFS), obezite, intrahepatik kolestaz, uterin anomaliler, yardımcı üreme teknikleri (YÜT), fetal risk faktörleri olarak çoğul gebelikler, erkek cinsiyet, trombosit alloimmünizasyonu, postterm gebelikler literatürde bildirilmektedir (1, 7-9).

Ölü doğumun prediktivitesine yönelik risk modellemesi fikri halen güncelliğini korumaktadır. Literatürde fetal kayıp için geliştirilen çeşitli hasta spesifik risk modelleri bildirilmiştir. Ancak geliştirilen prediksiyon modellerinin

de bias oranlarının yüksek kalması, ilgili risk faktörlerinin hesaba dahil edilmemesi ve doğrudan ölü doğum ile ilişkili olmaması gibi nedenlerden ötürü klinik pratikte yararlı olacak kadar iyi bir performans henüz gösterilememiş, bu konuda daha fazla çalışmanın desteklenmesi gerektiği vurgulanmıştır (10). Bununla beraber, günümüzde ölü doğumun tahminine yönelik klinik laboratuvar testi henüz bulunmamaktadır. Conde-Agudelo ve ark. ölü doğumu tek bir kategori şeklinde tahmin edebilecek birinci ve ikinci trimester testinin klinik kullanımında henüz olmadığını ancak uterin arter pulsatilite indeksi ve maternal serum gebelikte ilişkili plazma protein-A (PAPP-A) düzeylerinin plasental disfonksiyon bozukluklarıyla ilişkili iyi bir prediktör olabileceğini ancak bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu vurgulamıştır (11). Populasyon bazlı Down sendromu tarama programına ait anormal değerlerdeki biyokimyasal analizlerinin olumsuz gebelik sonuçlarıyla ilişkisine yönelik çalışmalar güncelliğini korumaktadır. Dugoff ve ark. FASTER çalışmasında ilk trimesterde düşük PAPP-A düzeylerinin olumsuz gebelik sonuçlarıyla, düşük serbest beta insan koryonik gonadotropin (β -hCG) düzeylerinin ve artmış nukal saydamlığın (NT) erken fetal kayıpla ilişkisini sunmuştur (12). Hui ve ark. maternal serum belirteçleri kombinasyonunun preeklampsi, SGA ve 24 haftadan sonra ölü doğumun tahminine yönelik performansını değerlendirdikleri derlemelerinde standartlaştırılmış tarama testi parametreleri ve sonuçları ile büyük kohort çalışmalarına ihtiyaç duyulduğunu belirtmiştir (13). Gomez ve ark. ilk trimester ekstrem değerlerin olumsuz gebelik sonuçlarının tahminini değerlendirdikleri çalışmada, PAPP-A'nın 10. persantil altında olmasının olumsuz gebelik sonuçları riskinde artışla ilişkili olduğu fakat bu durumun hastaların az bir kısmında görüldüğü vurgulanmıştır (14). Ölü doğumun prediktivitesinde ve gebeliklerin yönetiminde bir protokol oluşturularak antenatal tarama testi parametrelerinin maliyet etkin şekilde kullanılabilirliğinin belirlenmesine yönelik daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır (1). Bununla birlikte, literatürde ölü doğum prediktivitesinin serum analizleri, maternal yaş ve doğum haftası değerlendirilerek incelendiği çalışma sayısı sınırlıdır.

Bu çalışmada intrauterin fetal ölüm nedeniyle ölü doğum gerçekleştirmiş gebe kadınlara ait antenatal tarama testi parametrelerinin retrospektif incelenerek maternal yaş ve doğum haftalarına göre fetal ölüm üzerine olan prediktivitesinin değerlendirilmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif kohort çalışmaya, çalışmanın yürütülmesine dair Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu (TUEK) kararı alındıktan sonra (Tarih: 25/04/2019, Karar No: 6) 1 Ocak 2017-15 Haziran 2019 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 20. gebelik haftası ve üzeri intrauterin fetal ölüm nedeniyle ölü doğum gerçekleştirmiş olan toplam 394 gebe kadın dahil edildi. Fetal anomaliler ve previyabl prematür membran rüptürü olan olgular gebelik terminasyonu

olarak klasifiye edildiği için çalışmaya dahil edilmedi (15). Hastane elektronik sistem ve arşiv kayıtlarından hastalara ait verilere ulaşıldı. Hastalara ait demografik özellikler, önceki gebelik kaybı öyküsü, çoğul gebelik durumu, ikili test β -hCG ve PAPP-A ortalamasının katları (MoM) değerleri, ikili test β -hCG ve PAPP-A 0.4 MoM altı ve üzeri değerleri ve yüzdeleri, nukal saydamlık (NT) MoM değerleri, üçlü test hCG, ankonjuge östriol (uE3) ve serum alfa fetoprotein (AFP) MoM değerleri, üçlü test hCG, E3 ve AFP 2.5 MoM altı ve üzeri değerleri ve yüzdeleri, doğum haftası (ek olarak 20-34 hafta ve ≥ 34 hafta olacak şekilde), doğum şekli (vajinal, sezaryen), doğum ağırlığı gibi doğum karakteristikleri 35 yaş altı ve üzeri gruplar şeklinde karşılaştırıldı. Ayrıca hastalara ait ikili test β -hCG ve PAPP-A MoM değerleri, ikili test β -hCG ve PAPP-A 0.4 MoM altı ve üzeri değerleri ve yüzdeleri, üçlü test hCG, uE3 ve AFP MoM değerleri, üçlü test hCG, uE3 ve AFP 2.5 MoM altı ve üzeri değerleri ve yüzdeleri 20-34 hafta ve ≥ 34 hafta gruplar şeklinde karşılaştırıldı. Son olarak ikili test β -hCG, PAPP-A, NT, üçlü test hCG, uE3 ve AFP MoM değerlerinin doğum haftası ile korelasyonu değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS.26, IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0 Armonk, NY: IBM Corp.) kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılım izlenmemesi nedeniyle tanımlayıcı analizler medyan (ortanca) ve minimum-maksimum değerleri kullanılarak sunuldu. Gruplar arası medyan (ortanca) değerleri karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler sayılar (n) ve yüzdeler (%) ile sunuldu. Gruplar arasında kategorik değişkenleri karşılaştırmak için Pearson Ki-kare testi kullanıldı. Korelasyon analizi Spearman testi ile yapıldı. p değeri $< 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 394 gebe kadın dahil edildi. Önceki gebelik kaybı öyküsü toplamda yaklaşık %28,6 (n=113), çoğul gebelik öyküsü yaklaşık %3,5 idi (n=14). Toplamda ikili test β -hCG, PAPP-A ve NT MoM değerlerine ulaşılabilen hasta sayısı 81, üçlü test hCG, uE3 ve AFP MoM değerlerine ulaşılabilen hasta sayısı sırasıyla 86, 87 ve 91 idi. Toplam 270 hasta vajinal doğum ile (yaklaşık %68,5), 124 hasta histerotomi ile (yaklaşık %31,4) doğum gerçekleştirdi. 35 yaş altı (n=306) ve üzeri (n=88) gruplar arasında maternal yaş, gravida, parite, yaşayan, abortus ve önceki gebelik kaybı öyküsü yönünden istatistiksel anlamlı fark izlendi (sırasıyla %18,7, %9,8 ve $p < 0,001$). Çoğul gebelik durumu yönünden gruplar arasında fark izlenmedi (sırasıyla %2, %1,2 ve $p = 0,456$). İkili test β -hCG ve PAPP-A MoM değerleri bakımından gruplar arasında fark izlenmedi (sırasıyla 0,92, 0,82 ve 1,23, 0,96, $p = 0,230$ ve $p = 0,214$). İkili test β -hCG ve PAPP-A 0,4 MoM altı ve üzeri değerleri ve yüzdeleri arasında gruplar arasında fark izlenmedi

($p = 0,159$, $p = 0,316$, $p = 0,099$ ve $p = 0,272$). Nukal saydamlık (NT) MoM değerleri arasında gruplar arasında fark izlenmedi (sırasıyla 1,10 ve 1,14, $p = 0,129$). Üçlü test hCG, uE3 ve AFP MoM değerleri yönünden gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla 1,14, 0,92, 0,88, 0,91, 1,21, 1,23 ve $p = 0,644$, $p = 0,473$ ve $p = 0,537$). Üçlü test hCG, uE3 ve AFP 2.5 MoM altı ve üzeri değerleri ve yüzdeleri arasında gruplar arasında fark izlenmedi ($p = 0,235$, $p = 0,434$, $p = 0,766$, $p = 0,895$, $p = 0,201$ ve $p = 0,340$) (Tablo 1).

Doğum karakteristiklerinin yaş gruplarına göre karşılaştırılmasında ise doğum haftası (ek olarak 20-34 hafta ve ≥ 34 hafta olacak şekilde) yönünden gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla 30, 28 ve $p = 0,098$, $p = 0,179$, $p = 0,226$). Doğum şekli (vajinal, histerotomi) ve doğum ağırlığı yönünden gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla %74,8, %13,9, %23, %8,3, $p = 0,172$, $p = 0,193$ ve 1250 (235-4080), 970 (200-4030), $p = 0,154$) (Tablo 1).

Doğum haftalarına göre yapılan karşılaştırmada ise 20-34. ve 34 üzeri gebelik haftalarına göre ikili test β -hCG ve PAPP-A MoM değerleri bakımından gruplar arasında fark izlenmedi (sırasıyla 0,88, 0,92 ve 1,23, 0,82, $p = 0,761$ ve $p = 0,061$). İkili test β -hCG ve PAPP-A 0,4 MoM altı ve üzeri değerleri ve yüzdeleri bakımından gruplar arasında fark izlenmedi ($p = 0,667$, $p = 0,560$, $p = 0,526$ ve $p = 0,716$). Üçlü test hCG, uE3 ve AFP MoM değerleri yönünden gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla 0,93, 0,77, 0,91, 0,96, 1,11, 1,40 ve $p = 0,602$, $p = 0,179$ ve $p = 0,120$). Üçlü test hCG, uE3 ve AFP 2.5 MoM altı ve üzeri değerleri ve yüzdeleri arasında gruplar arasında fark izlenmedi ($p = 0,637$, $p = 0,696$, $p = 0,815$, $p = 0,886$, $p = 0,739$ ve $p = 0,665$) (Tablo 2). Son olarak doğum haftası ile ikili test β -hCG, PAPP-A, NT, üçlü test hCG, uE3 ve AFP MoM değerleri arasında istatistiksel anlamlı korelasyon izlenmedi ($r = 0,034$, $p = 0,763$, $r = -0,210$, $p = 0,060$, $r = -0,083$, $p = 0,464$, $r = -0,057$, $p = 0,605$, $r = 0,145$, $p = 0,181$ ve $r = 0,164$, $p = 0,120$) (Tablo 3).

TARTIŞMA

ABD Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi fetal ölümü solunum, kalp atımı, umbilikal kord pulsasyonu veya istemli kas hareketleri gibi yaşam belirtilerini göstermeyen bir fetüsün doğumu olarak tanımlar (1). ABD'de 160 doğumdan 1'inde meydana gelen en sık görülen olumsuz gebelik sonuçlarından birisidir. Yıllık olarak ≥ 20 . gebelik haftasında yaklaşık 23 600 ölü doğum rapor edilmektedir (1). Yine prospektif fetal ölüm oranlarının 20-22. gebelik haftalarında daha yüksek, 29-33. gebelik haftalarında daha düşük olduğu 37. gebelik haftasına kadar yine nispeten düşük seyrettiği sonrasında 38. gebelik haftasında tırmanışa geçtiği ve 42. gebelik haftasında zirveye çıktığı belirtilmiştir (15). Ölü doğumların yaklaşık %50'si 20-27. gebelik haftasında (esas olarak 20-23. gebelik haftaları) kalan %50'si ≥ 28 . gebelik haftasında gerçekleşmektedir (15). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak < 34 . gebelik haftasında ölü doğum oranı %71,6, ≥ 34 . gebelik haftasında ise %28,4 olarak tespit edilmiştir. Aşırı preterm (< 28 hafta), erken

preterm (28-31 hafta), orta (moderate)-geç preterm (32-36 hafta) ve term gebeliklerde (≥ 37 hafta) ölü doğum insidansı sırasıyla %32,8, %7,2, %0,9 ve %0,2 olarak çalışmalarda belirtilmiştir (4).

Tablo 1: İntrauterin fetal ölüm nedeniyle ölü doğum öyküsü olan gebeliklere ait demografik özelliklerin, antenatal tarama testi parametrelerinin ve doğum karakteristiklerinin yaş gruplarına göre karşılaştırılması

Değişkenler	35 yaş altı grup (n=306)	35 yaş ve üzeri grup (n=88)	p
Maternal yaş (yıl) ^a	26 (16-34)	38 (35-47)	<0.001
Gravida ^a	2 (1-13)	3 (1-8)	<0.001
Parite ^a	1 (0-4)	2 (0-7)	<0.001
Yaşayan ^a	1 (0-4)	2 (0-7)	<0.001
Abortus ^a	0 (0-8)	0 (0-4)	<0.001
Önceki gebelik kaybı öyküsü (n, %) ^b	74 (%18.7)	39 (%9.8)	<0.001
Çoğul gebelik durumu (n, %) ^b	9 (%2)	5 (%1.2)	0.456
İkiz eşinin ölümü (n, %)	2 (%14.2)	1 (%7.1)	
İkiz gebelik (n, %)	7 (%50)	3 (%21.4)	
Üçüz gebelik (n, %)	0 (%0)	1 (%7.1)	
İkili test β -hCG (MoM) ^a	0.92 (0.23-3.48)	0.82 (0.43-2.40)	0.230
İkili test β -hCG <0.4 MoM (n, %) ^b	5 (%6.1)	0 (%0)	0.159
İkili test β -hCG ≥ 0.4 MoM (n, %) ^b	54 (%66.6)	22 (%27.1)	0.316
İkili test PAPP-A (MoM) ^a	1.23 (0.41-6.40)	0.96 (0.25-4.43)	0.214
İkili test PAPP-A <0.4 MoM (n, %) ^b	0 (%0)	1 (%1.2)	0.099
İkili test PAPP-A ≥ 0.4 MoM (n, %) ^b	59 (%72.8)	21 (%25.9)	0.272
Nukal saydamlık (NT) (MoM) ^a	1.1 (0.54-1.8)	1.14 (0.71-3.2)	0.129
Üçlü test hCG (MoM) ^a	1.14 (0.19-2.93)	0.92 (0.39-2.98)	0.644
Üçlü test hCG <2.5 MoM (n, %) ^b	55 (%63.9)	23 (%26.7)	0.235
Üçlü test hCG ≥ 2.5 MoM (n, %) ^b	8 (%9.3)	1 (%1.1)	0.434
Üçlü test uE3 (MoM) ^a	0.88 (0.39-1.90)	0.91 (0.21-1.85)	0.473
Üçlü test uE3 <2.5 MoM (n, %) ^b	62 (%72.1)	24 (%27.9)	0.766
Üçlü test uE3 ≥ 2.5 MoM (n, %) ^b	0 (%0)	0 (%0)	0.895
Üçlü test AFP (MoM) ^a	1.21 (0.47-3.37)	1.23 (0.55-3.47)	0.537
Üçlü test AFP <2.5 MoM (n, %) ^b	63 (%69.2)	22 (%24.1)	0.201
Üçlü test AFP ≥ 2.5 MoM (n, %) ^b	3 (%3.2)	3 (%3.2)	0.340
Doğum haftası (hafta) ^a	30 (20-41)	28 (20-41)	0.098
Doğum haftası (20-34 hafta) (n, %) ^b	214 (%54.3)	68 (%17.2)	0.179
Doğum haftası (34 hafta üzeri) (n, %) ^b	92 (%23.3)	20 (%5)	0.226
Doğum şekli (vajinal doğum) (n, %) ^b	215 (%74.8)	55 (%13.9)	0.172
Doğum şekli (histerotomi) (n, %) ^b	91 (%23)	33 (%8.3)	0.193
Doğum ağırlığı (gram) ^a	1250 (235-4080)	970 (200-4030)	0.154

AFP: Alfa fetoprotein, β -hCG: Beta-insan koryonik gonadotropin, uE3: Ankonjuge östriol, hCG: insan koryonik gonadotropin, MoM: Ortalamanın katları, NT: Nukal saydamlık, PAPP-A: Gebelikte ilişkili plazma protein-A

^a İstatistiksel analiz Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Veriler medyan (minimum-maksimum) şeklinde sunuldu.

^b İstatistiksel analiz Pearson Ki-kare testi ile yapıldı

Tablo 2: İntrauterin fetal ölüm nedeniyle ölü doğum öyküsü olan gebeliklere ait antenatal tarama testi parametrelerinin doğum haftalarına göre karşılaştırılması

Değişkenler	20-34 hafta olan grup (n=282)	34 hafta ve üzeri olan grup (n=112)	p
İkili test β -hCG (MoM) ^a	0,88 (0,23-3,48)	0,92 (0,36-2,97)	0.761
İkili test β -hCG <0,4 MoM (n, %) ^b	4 (%4,9)	1 (%1,2)	0.667
İkili test β -hCG $\geq 0,4$ MoM (n, %) ^b	54 (%66,6)	22 (%27,1)	0.560
İkili test PAPP-A (MoM) ^a	1,23 (0,46-6,40)	0,82 (0,40-2,76)	0.061
İkili test PAPP-A <0,4 MoM (n, %) ^b	1 (%1,2)	0 (%0)	0.526
İkili test PAPP-A $\geq 0,4$ MoM (n, %) ^b	57 (%70,3)	23 (%28,3)	0.716
Üçlü test hCG (MoM) ^a	0,93 (0,32-4,65)	0,77 (0,27-8,23)	0.602
Üçlü test hCG <2,5 MoM (n, %) ^b	57 (%66,2)	20 (%23,2)	0.637
Üçlü test hCG $\geq 2,5$ MoM (n, %) ^b	6 (%6,9)	3 (%3,4)	0.696
Üçlü test uE3 (MoM) ^a	0,91 (0,39-1,88)	0,96 (0,59-1,75)	0.179
Üçlü test uE3 <2,5 MoM (n, %) ^b	63 (%73,2)	23 (%26,7)	0.815
Üçlü test uE3 $\geq 2,5$ MoM (n, %) ^b	0 (%0)	0 (%0)	0.886
Üçlü test AFP (MoM) ^a	1,11 (0,47-3,47)	1,40 (0,56-3,37)	0.120
Üçlü test AFP <2,5 MoM (n, %) ^b	62 (%68,1)	23 (%25,2)	0.739
Üçlü test AFP $\geq 2,5$ MoM (n, %) ^b	4 (%4,3)	2 (%2,1)	0.665

AFP: Alfa fetoprotein, β -hCG: Beta-insan koryonik gonadotropin, uE3: Ankonjuge östriol, hCG: insan koryonik gonadotropin,

MoM: Ortalamanın katları, PAPP-A: Gebelikte ilişkili plazma protein-A

^a İstatistiksel analiz Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Veriler medyan (minimum-maksimum) şeklinde sunuldu.

^b İstatistiksel analiz Pearson Ki-kare testi ile yapıldı

Tablo 3: İntrauterin fetal ölüm nedeniyle ölü doğum öyküsü olan gebeliklere ait antenatal tarama testi parametrelerinin doğum haftası ile korelasyonu

Parametre	r ^a	p ^a
İkili test β-hCG (MoM)	0,034	0,763
İkili test PAPP-A (MoM)	-0,210	0,060
Nukal saydamlık (NT) (MoM)	-0,083	0,464
Üçlü test hCG (MoM)	-0,057	0,605
Üçlü test uE3 (MoM)	0,145	0,181
Üçlü test AFP (MoM)	0,164	0,120

AFP: Alfa fetoprotein, β-hCG: Beta-insan koryonik gonadotropin, uE3: Ankonjuge östriol, hCG: insan koryonik gonadotropin, MoM: Ortalamanın katları, NT: Nukal saydamlık, PAPP-A: Gebelikte ilişkili plazma protein-A

^aKorelasyon analizi Spearman testi ile yapıldı

İlk trimester serum analitlerinde açıklanamayan anormalliklerin olumsuz gebelik sonuçlarıyla ilişkisi literatürde bildirilmiştir. Dugoff ve ark. 34 271 gebe kadına ait ilk trimester tarama verilerinin analiz edildiği FASTER çalışmasında serum PAPP-A düzeylerinin 5. persantil altında olması (yaklaşık 0,415 MoM) ile ≤24. gebelik haftasında spontan fetal kayıp, düşük doğum ağırlığı, preeklampsi (PE), preterm doğum, ölü doğum arasında anlamlı ilişki göstermiştir. Bununla birlikte, 99. persantil üzeri NT ve 1. persantil altındaki serbest β-hCG değerlerinin de erken fetal kayıplarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (12). Spencer ve ark. tekil, kromozomal anomali bulunmayan toplam 54 722 gebeye ait ilk trimester anöploidi tarama parametrelerinin analiz edildiği çalışmada 5. persantil altı maternal serum PAPP-A (<0,415 MoM), 5. persantil altı serbest β-hCG (<0,41 MoM) ve artmış NT'nin fetal ölümle ilişkili olduğu bildirilmiştir (16). Cignini ve ark. toplam 3 332 gebe kadına ait ilk trimester tarama test parametrelerinin prospektif analizi sonucunda PAPP-A MoM 1. ve 5. persantil altında olması ile SGA insidansı arasında anlamlı ilişki olduğunu belirtmiştir (sırasıyla, %12 ve %9,8) (17). Yine Goetzl ve ark. 7 932 gebe kadının dahil edildiği çok merkezli kohort çalışmada 1. ve 5. persantil altındaki PAPP-A ve serbest β-hCG değerleri ile, 95. ve 99. persantil üzeri NT değerlerinin erken gebelik kaybı ve fetal ölüm (<20 hafta) ile ilişkili olduğunu belirtmiştir (18). İkinci trimester taramasında serum analitleri olan AFP, hCG veya dimerik inhibin alfa düzeylerindeki özellikle birden fazla artışın (>2-3 MoM) spontan gebelik kaybı, FBK, PE, preterm doğum, erken membran rüptürü, plasenta dekolmanı, fetal ölüm ve ölü doğum gibi olumsuz gebelik sonuçlarıyla ilişkisi vurgulanmıştır (19). Üçlü tarama testinde serum AFP ve hCG düzeylerinin 2,5 MoM'un üzerinde ve uE3 seviyesinin 0,5 MoM'un altında olması durumunda plasental fonksiyon bozukluğuna bağlı obstetrik komplikasyonların arttığı belirtilmektedir (20, 21). İzole serum analitlerinin obstetrik komplikasyonların tahmininde duyarlılığı (sensitivite) ve pozitif prediktif değerleri düşük kalmaktadır. Bu konuda maliyet etkin gebe izlem ve müdahale protokollerinin belirlenmesine yönelik daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır (22). Literatürde intrauterin fetal ölüm nedeniyle ölü doğum öyküsü olan gebeliklerin maternal yaş ve doğum haftalarıyla ayrı ayrı analiz edilerek değerlendirildiği çalışma sayısı kısıtlıdır. Çalışmamızda birinci trimester düşük PAPP-A ve

serbest β-hCG MoM değerleri ve ikinci trimester artmış hCG, AFP ve azalmış uE3 değerleri bakımından gruplar arasında fark izlenmemiştir.

Ölü doğumun ön görüşü ve tahminine yönelik çalışmalar, risk modellemeleri güncelliğini korumaktadır. Townsend ve ark. ölü doğumu önlemede prediksyon modellerinin bireysel faydalarını değerlendirdikleri sistematik derlemede 14 çalışmaya ait toplam 69 model değerlendirilmiş, etnisite, BKİ, uterin arter doppler, PAPP-A ve plasental büyüme faktörü (PIGF), maternal karakteristikler, ulti-rasyon ve biyokimyasal değişkenler gibi parametreler çalışmaya dahil edilmiştir. Çoğu modelde yüksek bias riski olmasına rağmen özellikle ilk trimester modellerinin erken dönem ölü doğum riskinin kategorize edilmesinde klinik pratikte faydalı olabileceği, gebeliğin ilerleyen dönemlerindeki risk modellerinin ise doğum zamanına yönelik bireyselleştirilmiş yararlı tartışmalara yol açabileceği vurgulanmıştır. Bu nedenle yüksek bias riskine rağmen maternal faktörlerin, kan parametrelerinin ve ultrasonun kullanıldığı modellerin ölü doğumu önlemede bireysel yararı olabileceği, bu konuda ileri çalışmalara gereksinim duyulduğu vurgulanmıştır (10). Günümüzde ölü doğumun tahmininde klinik yararı kesin olarak bildirilen bir laboratuvar testi henüz bulunmamaktadır (11). Yakın zamanda Heazell ve ark. ölü doğan ve SGA'lı infantlarda plasental fonksiyon biyobelirteçleri ile ultrasonografik (USG) değerlendirmenin olumsuz gebelik sonuçlarını öngörmedeki etkinliklerini karşılaştırdıkları toplam 91 çalışma ve 175 426 gebe kadını kapsayan Cochrane meta-analizinde kan testi olarak insan plasental laktogen (hPL), östriol (+üriner), PIGF, ürik asit ile USG'de tahmini fetal ağırlık (TFA), plasental derecelendirmenin olumsuz gebelik sonuçları üzerindeki etkilerini değerlendirmiştir. hPL en sık çalışılan biyokimyasal test olup ölü doğum için zayıf duyarlılık (sensitivite) ve özgüllük (spesifite) bildirilmiştir (sırasıyla %76 ve %78). Bu nedenle plasental disfonksiyona yönelik biyokimyasal belirteçlerin tek başına kullanımının SGA ve ölü doğumun tahmininde yeterli etkiye sahip olmadığı, USG değerlendirme ile kombinasyonunun sonuçlarına yönelik daha güncel verilere ihtiyaç duyulduğu vurgulanmıştır (23). Herhangi bir etyolojik faktör yokluğunda metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) polimorfizmleri, otoimmün problemler ve herediter trombofililer açısından hastaların ileri değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir (24).

Preeklampsi (PE) ön görüsü ve önlenilebilirliğine yönelik modelleme çalışmaları güncelliğini korumakla birlikte, klinik pratikte de yerini almıştır. İlk trimesterde yüksek riskli grubun belirlenmesinde maternal faktörler, ortalama arter basıncı (OAB), uterin arter pulsatilite indeksi (UtA-PI) ve serum PIGF veya PAPP-A kullanılarak belirlenen yüksek riskli grupta aspirin tedavisinin <34. haftada erken PE nedeniyle doğum riskinde %80, <37. haftada preterm PE nedeniyle doğum riskinde %60 azalma ile ilişkisi gösterilmiştir. Yakın tarihte 11-13. gestasyonel haftalarda ilk trimester PE taramasında PAPP-A ya göre PIGF'nin tercih edilen bir biyokimyasal marker olduğu sunulmuş, benzer saptama oranları (DR) için PAPP-A'nın daha yüksek tarama pozitif oranları belirtilmiştir (DR %75 için sırasıyla %14,1 ve %16,9) (25). Yine 2 853 gebe kadında, oftalmik arter (OA) dopplerinin PE'nin 19-23. gebelik haftalarında tahmininde UtA-PI, OAB, PIGF ve çözünür fms benzeri tirozin kinaz-1 (sFlt-1) ile kombinasyonunun etkinliğinin değerlendirildiği çalışmada toplam PE %2,7, <37 haftada ise %0,6 olarak gösterilmiş, oftalmik arter pik sistolik velosite (PSV) oranının preeklampitik gebelerde arttığı bildirilmiş, preterm PE prediksyonunda %84,9'dan %89,8'e artan bir katkısı sunulmuştur (%10 yanlış pozitif oranda [FPR]). Sonuç olarak OA PSV oranının özellikle preterm PE gelişimi riskinin tahmininde potansiyel yararlı olacağı ancak verilerin daha geniş katılımlı çalışmaları desteklenmesi gerektiği vurgulanmıştır (26).

Çalışmanın güçlü yönleri maternal yaş ve ölü doğum haftalarına göre serum analit değerlerindeki değişikliklerin ve korelasyonun ayrı ayrı değerlendirildiği yenilikçi tasarımıdır. Bununla birlikte, plasental patoloji, fetal karyotip analizleri, fetal otopsi sonuçlarının, uterin arter doppler ölçümlerinin ve dimerik inhibitör alfa düzeylerinin çalışmaya dahil edilmemesi çalışmanın ana limitasyonlarıdır.

SONUÇ

İlk trimester NT artışı, serbest β -hCG ve PAPP-A düzeyi ile ikinci trimester AFP, hCG ve dimerik inhibitör alfa artışı, uE3 düzeyi tespiti edilen olgularda olumsuz gebelik sonuçları yönünden klinisyenler dikkatli olmalıdır. Ancak günümüzde ölü doğumun prediktivitesinde klinik pratikte faydası gösterilmiş kesin bir laboratuvar testi henüz bulunmamaktadır. Serum belirteçlerinin tanımlanabilir kombinasyonunun ölü doğum için bir tarama testi kadar iyi performansı şu aşamada gösterilememektedir. Standartlaştırılmış tarama testi parametreleri ve sonuçları ile büyük kohort çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

Finansal Destek: Bu çalışma için finansal destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu (TUEK) ka-

rarı ile (Tarih: 25/04/2019, Karar No: 6) onay alınmıştır.

KAYNAKLAR

- 1.) Metz TD, Berry RS, Fretts RC, et al. Management of Stillbirth: Obstetric Care Consensus No. 10. *Obstet Gynecol.* 2020; 135: 110-32.
- 2.) Pollock D, Ziaian T, Pearson E, et al. Understanding stillbirth stigma: A scoping literature review. *Women Birth.* 2020; 33: 207-18.
- 3.) Wang H, Bhutta ZA, Coates MM, et al. Global, regional, national, and selected subnational levels of stillbirths, neonatal, infant, and under-5 mortality, 1980-2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016; 388: 1725-74.
- 4.) Dongarwar D, Aggarwal A, Barning K, et al. Trends in Stillbirths and Stillbirth Phenotypes in the United States: An Analysis of 131.5 Million Births. *Int J MCH AIDS.* 2020; 9: 146-48.
- 5.) Reinebrant HE, Leisher SH, Coory M, et al. Making stillbirths visible: a systematic review of globally reported causes of stillbirth. *BJOG.* 2018; 125: 212-24.
- 6.) Aminu M, Bar-Zeev S, van den Broek N. Cause of and factors associated with stillbirth: a systematic review of classification systems. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017; 96: 519-28.
- 7.) Hoyert DL, Gregory EC. Cause of Fetal Death: Data From the Fetal Death Report, 2014. *Natl Vital Stat Rep.* 2016; 65: 1-25.
- 8.) Groen H, Bouman K, Pierini A, et al. Stillbirth and neonatal mortality in pregnancies complicated by major congenital anomalies: Findings from a large European cohort. *Prenat Diagn.* 2017; 37: 1100-11.
- 9.) Starikov R, Dudley D, Reddy UM. Stillbirth in the pregnancy complicated by diabetes. *Curr Diab Rep.* 2015; 11: 1-9
- 10.) Townsend R, Manji A, Allotey J, et al. Can risk prediction models help us individualise stillbirth prevention? A systematic review and critical appraisal of published risk models. *BJOG.* 2021; 128: 214-24.
- 11.) Conde-Agudelo A, Bird S, Kennedy SH, et al. First- and second-trimester tests to predict stillbirth in unselected pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2015; 122: 41-55.
- 12.) Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, 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: 1446-51.
- 13.) Hui D, Okun N, Murphy K, et al. Combinations of maternal serum markers to predict preeclampsia, small for gestational age, and stillbirth: a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can.* 2012; 34: 142-53.
- 14.) Gomes MS, Carlos-Alves M, Trocadero V, et al. Prediction of adverse pregnancy outcomes by extreme values of first trimester screening markers. *Obstet Med.* 2017; 10: 132-37.
- 15.) MacDorman ME, Gregory EC. Fetal and Perinatal Mortality: United States, 2013. *Natl Vital Stat Rep.* 2015; 64: 1-24.
- 16.) Spencer K, Cowans NJ, Avgidou K, et al. First-trimester ultrasound and biochemical markers of aneuploidy and the prediction of impending fetal death. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006; 28: 637-43.
- 17.) Cignini P, Maggio Savata L, Gulino FA, et al. Predictive value of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) and free beta-hCG on fetal growth restriction: results of a prospective study. *Arch Gynecol Obstet.* 2016; 293: 1227-33.
- 18.) Goetzl L, Krantz D, Simpson JL, et al. Pregnancy-associated plasma protein A, free beta-hCG, nuchal translucency, and risk of pregnancy loss. *Obstet Gynecol.* 2004; 104: 30-6.
- 19.) Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, et al. Quad screen as a predictor of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 2005; 106: 260-67.
- 20.) Smith GC, Shah I, White IR, et al. Maternal and biochemical predictors of antepartum stillbirth among nulliparous women in relation to gestational age of fetal death. *BJOG.* 2007; 114: 705-14.
- 21.) Yaron Y, Cherry M, Kramer RL, 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: 968-74.

22.)Dugoff L. First- and second-trimester maternal serum markers for aneuploidy and adverse obstetric outcomes. Obstet Gynecol. 2010; 115: 1052-61.

23.)Heazell AE, Hayes DJ, Whitworth M, et al. Biochemical tests of placental function versus ultrasound assessment of fetal size for stillbirth and small-for-gestational-age infants. Cochrane Database Syst Rev. 2019; 5: CD012245.

24.)Fadiloglu E, Tanacan A, Unal C, et al. Evaluation and Management of Women who Have Experienced Stillbirth in Their Previous Pregnancies. Gynecol Obstet Reprod Med. 2021; 27: 40-3.

25.)Mazer Zumaeta A, Wright A, Syngelaki A, et al. Screening for trisomy at 11-13 weeks' gestation: use of pregnancy-associated plasma protein-A, placental growth factor or both. Ultrasound Obstet Gynecol. 2020; 56: 408-15.

26.)Sapantzoglou I, Wright A, Arozena MG, et al. Ophthalmic artery Doppler in combination with other biomarkers in prediction of pre-eclampsia at 19-23 weeks' gestation. Ultrasound Obstet Gynecol. 2021; 57: 75-83.

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.), 2021 ; 54(2) : 292-298

Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu (TUEK) kararı ile (Tarih: 25/04/2019, Karar No: 6) onay alınmıştır.