

Prediction of Placenta Abrubtion without Risk Factors [Risk Faktörü Olmadan Meydana Gelen Plasenta Dekolmanı Önceden Öngörülebilir mi?]

Mehmet Kececioğlu¹, Sezen Bozkurt Koseoğlu², Aytekin Tokmak¹, Tugban Seckin Kececioğlu¹, Burcu Kisa Karakaya¹, Ebru Ersoy¹, Yasemin Tasci¹

¹ Dr.Zekai Tahir Burak Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Turkey

² Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Muğla, Turkey

Abstract

Many studies in the literature have shown the association between serum analytes of first and second trimester screening test with intra uterine growth retardation and abruptio placenta. However, the role of these markers in predicting placental abruption is unclear. We aimed in this study, is there any relationship between placental abruption without risk factors and first and second trimester screening markers. 120 term pregnant women who gave birth by Caesarean section have been included in this retrospective study, patients and controls were compared for the 1st and 2nd trimester serum markers levels. Fetal nuchal translucency measurements were significantly higher in the study group than control group. This study emphasizes that increased fetal nuchal translucency is more important than serum biomarkers of first and second trimester screening tests.

Keywords: Abruptio placenta, nuchal translucency, aneuploidy screening

Özet

Literatürde gebeliğin birinci ve ikinci trimesterindeki serum analit düzeylerinin preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliği gelişen olgular başta olmak üzere plasentasyon bozuklukları ile ilişkili olduğunu ortaya koyan çok sayıda çalışma olmasına karşılık bu belirteçlerin plasental dekolman olgularını öngörmedeki rolü tartışmalıdır. Bu çalışmanın amacı; plasental dekolman nedeniyle sezaryen uygulanan bazal herhangi bir risk faktörü olmaksızın gelişen bir obstetrik popülasyonda ilk ve ikinci trimester anöploidi taramasında kullanılan belirteçlerin dekolmanı öngörmedeki rolünü araştırmaktır. Sezaryen ile doğum yapan 120 term gebe kadının dahil edildiği bu retrospektif çalışmada hasta ve kontrol grubunda 1. ve 2. trimester serum belirteç düzeyleri karşılaştırılmıştır. Fetal ense saydamlığı ölçüm değeri dekolman grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada bilinen risk faktörleri olmadan termde plasenta dekolmanı gelişen olguları ön görmede birinci ve ikinci trimesterde bakılan biyomarkerlerden ziyade fetal ense saydamlığında artışın önemli olabileceği vurgulanmaktadır.

Anahtar kelimeler: Plasenta dekolmanı, fetal ense kalınlığı, anöploidi taraması

(Rec.Date: Nov 13, 2015)

Accept Date: Nov 25, 2015)

Corresponding Author: Mehmet Kececioğlu, Dr.Zekai Tahir Burak Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Turkey

E-mail: mkececi83@hotmail.com **Phone:** +905063699045

Giriş

Plasenta dekolmanı tüm gebeliklerin ortalama %0,5 ini komplike eder[1-4]. Son trimester kanamalarının %80'i plasenta dekolamanı nedeniyle olmaktadır [5]. Semptomları; vajinal kanama, sıklıkla uterin kontraksiyonların eşlik ettiği ciddi abdominal ağrı veya fetal kalp atım trasesinde değişiklikler olarak sayılabilir [6] Neonatal sonuçları ise; preterm doğum, düşük doğum ağırlığı, hipoksik iskemik ensefelopati ve ciddi durumlarda fetal ölüm olabilir[7,8]. Maternal kronik hipertansiyon, preeklampsi, maternal sigara kullanımı, ileri maternal yaş, grandmultiparite, çoğul gebelik maternal trombofili ve polihidramnion bilinen risk faktörleridir [9].

İlk ve ikinci trimesterde kullanılan tüm serum analitleri (pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A), total human chorionic gonadotropin (hCG), alfa-fetoprotein (AFP), unconjugated estriol (uE3) plasental fonksiyon ve durumla ilgilidir. Preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliğini kapsayan plasental bozukluklar anormal serum biyomarkerları ile ilişkili olmasına rağmen, plasenta dekolmanı ile olan ilişkisi henüz net değildir [10-12]. 2011'de Ranta ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın aksine 2014 de Yair ve arkadaşlarının yaptığı, plasenta dekolmanı için riskli popülasyonu da içeren çalışmada ilk trimester PAPP-A düşüklüğü, ikinci trimester uE3 düşüklüğü ve AFP yüksekliği plasenta dekolmanı riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir [11,13].

Bu çalışmada risk faktörleri(Maternal kronik hipertansiyon, preeklampsi, maternal sigara kullanımı, ileri maternal yaş, grandmultiparite, çoğul gebelik maternal trombofili ve polihidramnion) olmayan plasenta dekolamanlarının, ilk ve ikinci trimester anöploidi taramasında kullanılan biyomarkerlar ve fetal ense kalınlığını kullanarak öngörmenin mümkün olup olmadığı araştırılmıştır.

Materyal ve Metod

Eylül 2013 ve Mart 2015 zaman aralığı içerisinde takip edilen herhangi bir risk faktörü olmayan 40 ablasyo plasenta olgusu retrospektif olarak analiz edildi. Zekai Tahir Burak Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden etik kurul onayı alındı. Dekolman tanısı karın ağrısı ve/veya vajinal kanama ve fetal distres varlığına göre klinik olarak konulurken, tanı intraoperatif

dekolman görüntüsü olan plasenta materyallerinin histopatolojik incelemesi ile komfirme edildi.

Hipertansiyon, preeklamsi, polihidramnios, maternal sigara kullanımı, grand multiparite, ileri maternal yaş, çoğul gebelikler, plasental invazyon anomalisi, trombofili, erken membran rüptürü, preterm eylem ve doğum eylemi indüksiyonu çalışmadan dışlanma kriterleriydi. Aynı zaman aralığında kliniğimizde takip edilmiş, dekolman vakasını takip eden ilk iki sezeryanla doğum yapan (prezentasyon bozukluğu ve önceki sezaryan operasyonu endikasyonu ile sezeryan yapılanlar) dekolman açısından risk faktörü taşımayan toplamda 80 sağlıklı tekil gebelik gestasyonel haftası ile eşleştirilerek kontrol grubu olarak seçildi. Tüm veriler dosya kayıtlarının incelenmesi ile elde edildi.

Anne yaşı, gravida, parite, doğumda ortalama gebelik haftası, maternal risk faktörleri, doğum şekli, ilk trimester fetal ense kalınlığı, ilk ve ikinci trimester anöploidi taramasında kullanılan biyomarkerlar multiples of median (MoM) olarak kaydedildi.

Fetal ense kalınlığı ölçümü antenatal polikliniğinde sertifikalı kadın hastalıkları ve doğum uzmanları tarafından General Electric Logic A5 (Milwaukee, USA) konveks prob (3.5 Hz) ya da transvajinal prob (5 Hz) ile yapıldı. Sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma değerleri hesaplandı.

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 17.0 programı kullanıldı (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Normal dağılmayan değişkenlerin ortanca değerleri arasındaki fark Mann Whitney U test ile analiz edildi. Normal dağılan sürekli değişkenler Student's t test ile değerlendirildi. Fetal ense kalınlığının cut-off değerini hesaplamak için The receiver operator characteristic (ROC) analiz kullanıldı. Her fetal ense kalınlığı değerine uygun cut-off bulmak için Youden indeks (sensitivity + specificity -1) kullanıldı ve en yüksek Youden indeksi eşik değer olarak kabul edildi. Örneklem büyüklüğü, santral limit teoremi sonuçlarına göre belirlendi. p değeri <0.05 altı istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar

Plasenta dekolmanı için risk içeren ve içermeyen iki grup arasında yaş, gravide, parite, abortus, yaşayan sayısı ve doğumun gerçekleştiği gebelik haftası bakımından istatistiksel

anlamli fark bulunmamıştır. Dekolman grubunda ortalama yenidoğan kilosu 3235 ± 344 gr iken, kontrol grubunda 3276 ± 404 gr bulunmuştur ve arada istatistiksel anlamli fark bulunmamıştır. ($p=0,579$), (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Dekolman grubu (n=40)	Kontrol grubu (n=80)	P
Yaş	27,3 $\pm$ 6,9	27,9 $\pm$ 5,5	0,608
Gravide	2 (1–7)	2 (1–6)	0,900
Parite	1 (0–4)	1 (0–4)	0,930
Yaşayan	1 (0–4)	1 (0–4)	0,869
Düşük	0 (0–3)	0 (0–3)	0,889
Gebelik haftası	38,4 $\pm$ 1,0	38,4 $\pm$ 1,0	0,965
Doğum kilosu (gr)	3235 $\pm$ 344	3276 $\pm$ 404	0,579

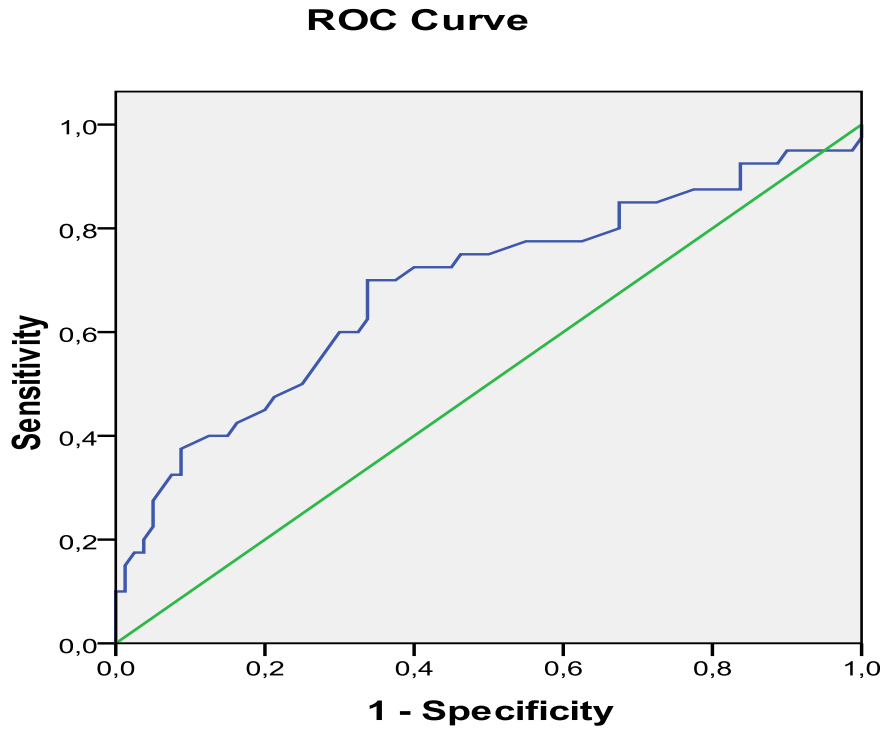
Veriler ortalama $\pm$ standart sapma ve medyan (minimum–maksimum) olarak sunuldu.

İki grubun arasında ilk trimester ve ikinci trimester anöploidi taraması yapılan haftaları bakımından aralarında istatistiksel fark bulunmamıştır. Gruplararası PAPP-A, free β -HCG, uE3 ve AFP için fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. (Tablo 2). İlk trimester anöploidi taraması yapılırken kullanılan fetal ense kalınlığı dekolman grubunda $0,99 \pm 0,34$ mm iken kontrol grubunda ise $0,80 \pm 0,17$ mm idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamli bulunmuştur. ($p<0,001$) (Tablo2). Dekolman grubunda fetal ense kalınlığı için ROC eğrisi altında kalan alan 0,687 idi (%95 güven aralığında 0,580–0,794) ($p=0,001$). Dekolman grubunda kontrol grubuna göre fetal ense kalınlığı artışının anlamli bir ayırt ediciliği olduğu gösterilmiştir. Fetal ense kalınlığı için cut-off değeri en yüksek Youden indexine göre %70 sensitivite ve %66 spesifite ile 0,84 mm olarak hesaplanmıştır. (Şekil 1).

Tablo 2. Laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması

	Dekolman grubu (n:40)	Kontrol grubu (n:80)	P
PAPP-A	0,93±0,43	0,95±0,42	0,785
freeβ-hCG	1,14±0,61	1,16±0,72	0,882
NT	0,99±0,34	0,80±0,17	<0,001*
AFP	0,93±0,24	0,96±0,32	0,629
hCG	0,94±0,35	1,07±0,46	0,126
uE3	0,85±0,42	0,78±0,27	0,257

PAPP-A; gebelikle ilişkili plazma protein A, hCG; insan koryonik gonadotropin, NT; fetal ense kalınlığı, AFP; alfa-feto protein, uE3; ankonjuge estriol. İkili ve üçlü test sonuçları MOM değerleri olarak belirtildi. Veriler ortalama±standart sapma olarak sunuldu. P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



Diagonal segments are produced by ties.

Şekil 1. Fetal ense kalınlığının plasenta dekolmanını predikte etmedeki değerine ait ROC eğrisi analizi.

Tartışma

Plasenta dekolmanının sıklığı tüm gebeliklerde yaklaşık olarak %0,5 oranındadır [1-4]. Dekolman plasantanın etiyolojisi kesin olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte tanımlanmış başlıca risk faktörleri grandmultiparite, ileri anne yaşı, preeklampsi, hipertansiyon, trombofili ve polihidramniodur [9]. Literatürde belirtilen dekolman insidansı risk faktörleri zemininde meydana gelen dekolmanları içermektedir ve bu risk faktörlerinin ve dolayısı ile meydana gelebilecek plasenta dekolmanını ilk ve ikinci trimesterde öngörmenin mümkün olabileceği birçok çalışmada belirtilmiştir.

Fetal ve maternal mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden biri olan plasenta dekolmanının önceden öngörülebilmesi ve önlem alınabilmesi oldukça önemlidir. Literatürde

bu amaçla ilk ve ikinci trimesterda maternal serum kullanılarak yapılan birçok çalışma mevcuttur ve bu çalışmalar çoğunlukla risk faktörü zemininde gelişen plasenta dekolmanı olguları ile yapılmıştır. 2014 yılında yapılan ve riskli popülasyonu da içeren 136898 hastayı içeren geniş kapsamlı bir çalışmada, ilk trimester PAPP-A düşüklüğü, ikinci trimester AFP yüksekliği, uE3 düşüklüğünü ve dimerik inhibin -A yüksekliği plasenta dekolmanı ile ilişkili bulunmuştur. Yine aynı çalışmada AFP yükseldiçe, PAPP-A düştükçe ve maternal yaş arttıkça hipertansif bozukluklar ve plasenta dekolmanı riskinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı belirtilmiştir [13]. Benzer olarak 2010 yılında Meksika’da yapılan ve 15-20 hafta arası maternal serum AFP düzeyi belirlenerek yapılan bir çalışmada, AFP’nin 1,5 MoM ve üzerinde olduğu durumlarda preterm doğum, plasenta dekolmanı, intrauterin gelişme geriliği ve plasenta akreata riskinde artış olduğu vurgulanmıştır [14].

İlk ve ikinci trimester anöploidi taramasında kullanılan biyomakerlar dışında, pro-anjiogenik faktör olan plasental growth factor (PIGF) ve antianjogenik faktör olan soluble fms-liketyrosine kinase (sFlt-1) kullanılarak yapılan çalışmalar da mevcuttur. Signore ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PIGF’in azalıp sFlt-1/PIGF oranının arttığı nulliplarlarda hipertansiyon ve dekolman gelişme oranı yüksek bulunmuştur [15].

Maternal serumdan elde edilen analitler dışında ilk trimester uterin arter doppleri değerlendirilmesi son trimesterda meydana gelecek gebelik komplikasyonlarını saptamada, özellikle de erken başlangıçlı preeklampsi için, % 40-70 düzeylerindedir. Maternal karakteristikler, biyokimyasal markerlar da eklendiğinde erken başlangıçlı preeklampsiyi saptama oranı %90’ın üzerinde çıkmaktadır [16].

Fetal ense kalınlığını 1. trimesterde ölçerek fetal anomali ile ilişkisi ve perinatal sonuçlar ile ilgili olumsuz ilişkilerini içeren birçok çalışma yapılmıştır. 2015 de yapılan bir çalışmada fetal ense kalınlığı 3.5 mm’nin üzerinde ölçülen ve karyotipi normal olan 139 fetusun artmış düşük, gebelik terminasyonu, yapısal fetal defektler ve intrauterin ölüm oranları bulunmuştur [17]. 2013 de Ayras ve ark.’nın 834 fetal ense kalınlığı artmış normal karyotipli fetuslarda artmış düşük, gebelik terminasyonu, yapısal fetal defektler ve intrauterin ölüm oranları bulunmuştur [18].

Literatürde yapılan hemen tüm çalışmalar hipertansif bozukluk zemininde gelişen plasenta dekolmanını öngörmeye yöneliktir. Fakat klinik pratiğimizde belirtilen risk faktörleri

olmayan, termde sorunsuz, herhangi doğum indüksiyonu almayan bir grup hastada aktif travayında plasenta dekolmanının geliştiği tespit edilmiştir. Retrospektif olarak dosya incelemesi yaptığımızda bu olgularda hipertansif bozukluk zemininde gelişen plasenta dekolmanı olgularının aksine maternal serum biyomarkerları arasında istatistiksel olarak bir fark saptanmamıştır.. Bunun yanında fetal ense kalınlığını dekolman grubunda istatistiksel olarak yüksek tespit edilmiştir. İleride yapılacak çok merkezli çalışmalarda fetal ense kalınlığının önemi daha da iyi anlaşılabilir.

Kaynaklar

1. Riihimäki O, Metsäranta M, Ritvanen A, Gissler M, Luukkaala T, Paavonen J, Nuutila M, Andersson S, Tikkanen M. Increased prevalence of major congenital anomalies in births with placental abruption. *Obstet Gynecol.* 2013;122(2 Pt 1):268-74.
2. Bolin M, Åkerud H, Cnattingius S, Stephansson O, Wikström AK. Hyperemesis Gravidarum and risks of placental dysfunction disorders: a population-based cohort study. *BJOG.* 2013;120(5):541-7.
3. Tikkanen M, Riihimäki O, Gissler M, Luukkaala T, Metsäranta M, Andersson S, Ritvanen A, Paavonen J, Nuutila M. Decreasing incidence of placental abruption in Finland during 1980-2005. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012;91(9):1046-52.
4. Pariente G, Wiznitzer A, Sergienko R, Mazor M, Holcberg G, Sheiner E. Placental abruption: critical analysis of risk factors and perinatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24(5):698-702.
5. Ananth CV, Berkowitz GS, Savitz DA, Lapinski RH. Placental abruption and adverse perinatal outcome. *JAMA.* 1999; 282(17):1646-51.
6. Elsassner DA, Ananth CV, Prasad V, Vintzileos AM; New Jersey-Placental Abruption Study Investigators. Diagnosis of placentalabruption: relationship between clinical and histopathological findings. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;148(2):125-30.
7. Martinez-Biarge M, Madero R, González A, Quero J, García-Alix A. Perinatal morbidity and risk of hypoxic-ischemic encephalopathy associated with intrapartum sentinel events. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(2):148.e1-7.
8. Raisanen S, Gissler M, Saari J, Kramer M, Heinonen S. Contribution of risk factors to extremely, very and moderately preterm births—register-based analysis of 1,390,742 singleton births. *PLoSOne.* 2013;8(4):e60660.
9. Yılmaz M, Isaoglu U, Delibas IB, Uluğ P, İngeç M, Al RA. Dekolman Plasenta: Epidemiyoloji, risk faktörlerinin analizi, fetal ve maternal sonuçlar. *Sakaryamj.* 2013;3(3):126-30.

10. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, , Porter TF, Luthy D, Comstock CH, Hankins G, Berkowitz RL, Merkatz I, Craigo SD, Timor-Tritsch IE, Carr SR, Wolfe HM, Vidaver J, D'Alton ME. 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(4):1446-51.
11. Ranta JK, Raatikainen K, Romppanen J, Pulkki K, Heinonen S. Decreased PAPP-A is Associated with preeclampsia, premature delivery and small for gestational age infants but not with placental abruption. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;157(1):48-52.
12. Odibo AO, Zhong Y, Longtine M, Tuuli M, Odibo L, Cahill AG, Macones GA, Nelson DM. First trimester serum analytes, biophysical tests and the association with pathological morphometry in the placenta of pregnancies with preeclampsia and fetal growth restriction. *Placenta*. 2011;32(4):333-8.
13. Blumenfeld YJ, Baer RJ, Druzin ML, El-Sayed YY, Lyell DJ, Faucett AM, Shaw GM, Currier RJ, Jelliffe-Pawlowski LL. Association between maternal characteristics, abnormal serum aneuploidy analytes, and placental abruption. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(2):144.e1-9.
14. García-Cavazos R, Colín-Valenzuela A, Espino y Sosa S. Alpha-fetoprotein as an early predictor of adverse perinatal outcome. *Ginecol Obstet Mex*. 2010;78(5):268-74.
15. Signore C, Mills JL, Qian C, Yu K, Lam C, Epstein FH, Karumanchi SA, Levine RJ. Circulating angiogenic factors and placental abruption. *Obstet Gynecol*. 2006;108(2):338-44.
16. Khong SL, Kane SC, Brennecke SP, da Silva Costa F. First-trimester uterine artery Doppler analysis in the prediction of later pregnancy complications. *Dis Markers*. 2015;2015:679730.
17. Lithner CU, Kublickas M. Pregnancy outcome for fetuses with increased nuchal translucency but normal karyotype. *J Med Screen*. 2015 Jul 20. pii: 0969141315595826. PMID: 26195563
18. Ayräs O, Tikkanen M, Eronen M, Paavonen J, Stefanovic V. Increased nuchal translucency and pregnancy outcome: a retrospective study of 1063 consecutive singleton pregnancies in a single referral institution. *Prenat Diagn*. 2013;33(9):856-62.